



III Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica (Apéndices)

Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 27 de Septiembre del 2006 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

Con base en estudios sobre perfiles de disolución, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, las presentes recomendaciones están basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales

PALABRAS CLAVE: Enfermedad tromboembólica, consenso, terapia anticoagulante

INTRODUCCIÓN

CONTROL DE LABORATORIO

Heparinas. Hay varias pruebas para medir el control de la dosis terapéutica, pero la más ampliamente usada por la ventaja de poder ser realizada en pocos minutos y su reproducibilidad es el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), trabaja bien con la HNF, pero no son sensibles a las HBPM que tienen otros mecanismos de acción. En estos se considera necesaria la dosificación de anti Xa y anti IIa. En ambos casos, HNF y HBPM, para una profilaxis no es necesario hacer controles de laboratorio.

Durante el tratamiento con HNF se recomienda como rango terapéutico un valor del TTPa entre 1,5 y 2,5 veces. Los diferentes reactivos comerciales de TTPa tienen una respuesta variable a la

heparina, con muchos de los reactivos no se logra un efecto terapéutico y por ello el rango terapéutico de cada reactivo de TTPa deber ser calibrado para ser equivalente a un nivel de heparina de 0,2 a 0,4 U/mL por titulación de protamina o a un nivel del antifactor Xa de 0,3 a 0,7 U/mL. En los casos de resistencia a la HNF se recomienda monitorizar la concentración plasmática de heparina. La actividad biológica de las HBPM, los tests encaminados a valorar la capacidad de la heparina de neutralizar la actividad del factor Xa los que deben ser aplicados. No obstante, la respuesta anticoagulante que provocan las HBPM tras administrarse a dosis fijas en clínica no requiere monitorización.¹

Warfarina. Los anticoagulantes orales prolongan el tiempo de protombina (TP) y el TTPa. El control se realiza mediante la determinación del TP. En la actualidad se ha establecido que se debe emplear una tromboplastina sensible, con un ISI (índice de sensibilidad internacional: una medida de la sensibilidad de una tromboplastina a la reducción de los factores vitamina K dependientes comparada con la preparación de referencia) inferior a 1,5 o preferiblemente a 1,2. En este sistema el resultado se presenta como RIN (razón internacional normalizada). La RIN se calcula elevando la relación TP del paciente /TP del control al ISI de la tromboplastina utilizada, obtenido al compararla con el estándar inter-nacional.

$$RIN = (TP \text{ paciente} / TP \text{ control}) ISI$$

Actualmente se recomienda RIN de 2 a 3 para todas las indicaciones clínicas, excepto para la prevención del embolismo sistémico en pacientes con prótesis cardíacas mecánicas donde se recomienda RIN de 2,5-3,5.¹

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Heparinas: La complicación más frecuente es la hemorragia, la cual se minimiza si se siguen las pautas terapéuticas propuestas en esta guía. Si es necesario neutralizar la heparina, se utiliza clorhidrato o sulfato de protamina en una relación de 1 mg de protamina por 80-100 unidades de heparina. En el caso de las HBPM se produce una neutralización menor.

Las complicaciones no hemorrágicas descritas son: plaquetopenia inducida por heparina, osteoporosis y trombosis inducida por heparina.

El nivel plaquetario debe monitorearse diariamente durante el tiempo que dure la administración de la heparina, cualquiera sea su tipo. Durante el mes posterior a la suspensión de la heparina, debe monitorearse el nivel plaquetario cada semana, a fin de identificar una posible plaquetopenia inducida por heparina. Una disminución del 50 % del conteo basal o un conteo < 150.000 plaquetas /ul puede ser el primer signo de que se ha iniciado la complicación, la cual revierte entre 5 y 7 días después de haber suspendido la heparina.

La osteoporosis se observa en pacientes que reciben heparina a largo plazo (por más de 3 meses a una dosis de por lo menos 20.000 U/día), por lo que requieren estudios particulares.

La trombosis inducida por heparina es la complicación menos documentada, se sustenta en presentaciones de casos, no tiene factores de riesgo definidos y puede aparecer durante o después del tratamiento (ocurre en 1 % de los enfermos que reciben HNF por más de 5 días y es debido a que la heparina activa las plaquetas).

Warfarina: La mayor complicación es la hemorragia. Si es leve, basta con reajustar la dosis del anticoagulante. Si es grave, se suspende el fármaco 24 horas y se reajusta la dosis. En casos excepcionales se transfunde plasma fresco. Una alternativa a considerar es la administración de vitamina K1 (5-10 mg) que actúa como antídoto de los cumarínicos y revierte su acción en unas 8-12 horas.

La necrosis cumarínica es una complicación no hemorrágica, de aparición dramática, suele ocurrir al inicio del tratamiento y puede evolucionar desde una simple pápula violácea hasta la aparición de una placa necrótica. Se relaciona con la inducción de la terapéutica anticoagulante con dosis altas de fármaco, lo que provoca la caída brusca de algunas proteínas de la coagulación (FVII y PC) y se mantiene un estado de hipercoagulabilidad pasajero, hasta que descienden los otros factores del complejo protrombínico. Al descender bruscamente el FVII y PC en individuos que previamente sean portadores de un déficit congénito de PC o de PS o porque mantengan un estado de hipercoagulabilidad (tratamiento estrogénico), se produce una micro-trombosis capilar, localizada en áreas donde abunda el tejido adiposo (senos, muslos, abdomen). Otras complicaciones o efectos secundarios, de menor importancia por su escasa relevancia clínica son: la impotencia en el varón, que puede deberse también a la medicación asociada y a la propia patología de base del paciente; la pérdida del cabello, casi siempre en forma difusa, que puede ir asociada a una ferropenia; la pérdida de los dientes, por rotura o desprendimiento de la encía; trastornos de las uñas, del tipo onicomadesis: excepcional.

Capítulo aparte merece el efecto teratogénico durante el embarazo, que puede ir desde la ausencia de los huesos propios de la nariz, a la escoliosis grave o a otro tipo de patología derivada de una hemorragia en el feto o de un trastorno de la osificación responsable de la condrodiasplasia punetata. Son sustancias que atraviesan la barrera placentaria. Su mayor acción teratogénica se produce entre la novena y duodécima semana. En los casos en que se conozca el embarazo de la mujer anticoagulada, debe hacerse el cambio a heparina hasta que pase el riesgo y luego regresar a la anticoagulación oral. A partir del octavo mes de embarazo debe cambiarse a heparina para que si se presenta un parto precoz, no ocurran complicaciones hemorrágicas.

La resistencia es una situación poco frecuente en la clínica, aunque no es excepcional (1,6/1000). Se habla de resistencia cuando no es posible obtener niveles terapéuticos, a pesar de la administración de dosis anormalmente altas de fármaco. Hay que descartar factores adquiridos, tales como, irregularidad en la toma del medicamento o de la dosis prescrita, un aporte excesivo de alimentos ricos de vitamina K, un aporte excesivo de alimentos flatulentos que condicionan una proliferación de la flora de fermentación, un síndrome de malabsorción por aumento del tránsito intestinal o por intestino delgado más corto, porque no hay suficiente anticoagulante libre en el plasma, porque haya una enfermedad metabólica asociada (hipertiroidismo) en que esté acelerado el metabolismo del fármaco, por alteración de la función hepática con activación de las enzimas que intervienen en el catabolismo del fármaco, porque hay una eliminación acelerada del fármaco. En el caso de que no se dé ninguna de las condiciones anteriores, debe considerarse una resistencia con base genética, la cual está muy bien estudiada. Esta resistencia se transmite con carácter autonómico dominante y que puede ser debida a:

- Una incrementada producción de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K
- una vida media más larga de los factores de la coagulación del complejo protrombínico
- un receptor hepático alterado, una epóxido-reductasa incapaz de transformar la KO en K, con formación de hidroxyvitamina K, producto encontrado en las ratas resistentes a la warfarina.

Interacción de la warfarina con otros medicamentos: en general, los antibióticos potencian notablemente la acción de la anticoagulación y prolongan el PT, por lo que se recomienda disminuir la dosis de warfarina durante el tiempo en que se administren los antibióticos; la reducción puede ser del 40 % al 60 % de la dosis diaria correspondiente. Los barbitúricos y anticonvulsivantes anta-gonizan el efecto anticoagulante y producen un TP más corto, por lo que se recomienda incrementar la dosis de anticoagulante oral durante el tiempo en que se administran estas drogas.

Fondaparinux: es un pentasacárido químicamente modificado (hipersulfatado) que se une ávidamente a la anti-trombina. Esta interacción induce un cambio conformacional en la anti-trombina, la cual incrementa su actividad para neutralizar selectivamente al FXa. Una vez que la fondaparinux ha activado la antitrombina y la antirombina se unió al FXa, la fondaparinux es liberada y está disponible para unirse a otra anti-rombina. Tiene una biodisponibilidad después de una inyección subcutánea, de casi 100 %. No se une a otras proteínas plasmáticas, plaquetas o al endotelio y es eliminada por vía renal sin cambios. Tiene una vida media de aproximadamente 18 horas, por lo que se administra una dosis diaria. No afecta los tiempos de TTPa, el INR o tiempo de sangría. Los efectos de sangrado se observan en pacientes con disfunción renal (clearance de creatinina < 30 mL/min), peso < 50 kg e iniciación de su uso dentro de las 6 horas del procedimiento quirúrgico; no son revertidos por la protamina. Altas dosis de FVIIa pueden ser efectivas en esta situación. Se necesitan más datos de efectividad y seguridad.

Ximelagastrán: es un inhibidor de la trombina que interactúa en su sitio activo, ya que mimetiza un dipéptido de la región del fibrinopéptido A. Es un producto lipofílico, tiene una biodisponibilidad del 20 % después de la ingesta oral. Una vez absorbido, es rápidamente transformado a melagastan, el cual tiene una vida media cerca de 4-5 horas. Cerca del 80 % es excretado vía renal. Produce una respuesta anticoagulante predecible, no tiene interacción con otros medicamentos o alimentos, no necesita monitoreo de la anticoagulación. Alrededor del 6 % de los pacientes tratados con ximelagatran desarrollaron un incremento en ALT, usualmente es asintomático, sin aumento de la bilirrubina, reversible continuando o discontinuando el tratamiento.

En resumen, las complicaciones de la anticoagulación pueden ser muy variadas, depende la susceptibilidad de cada individuo y pueden disminuirse si el control de esta terapéutica reúne las tres condiciones fundamentales de lo que debe ser un buen control:

1. un control de laboratorio con garantía de calidad.
2. una dosificación cuidadosa del fármaco.
3. una educación adecuada.

EFFECTOS COLATERALES DE ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES EN EL PAÍS

Droga	Complicación	Diagnóstico	Conducta
Heparina no fraccionada (HNF)	Hemorragia	TTPa > 2,5	1) Suspender fármaco. 2) clorhidrato o sulfato de protamina: 1 mg de por 80-100 unidades de heparina.
	Trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (infrecuentemente se asocia trombosis arterial o venosa)	Disminución del 50 % del contejo basal o < 150.000 plaquetas /ul, a los días 5 - 10 de tto, en ausencia de otra etiología	Contaje plaquetario < pre tto, c/48 h o contejo diario en pacientes expuestos a la droga en 100 días previos. Si el contejo es < 150.000 o disminución del 50 % del contejo basal: suspender el fármaco
	Osteoporosis	Pacientes con uso prolongado (+ de 3 m a 20.000 U/día).	Tto apoyo una vez diagnosticado
	Hiperkaliemia ¿?	Evaluación el tercer día de tto	Poco documentado, medidas generales
Menos frecuentes	Resistencia	Déficit de ATIII	Cambiar de fármaco
	Anafilaxis		
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Sangramiento	Evidencia clínica o paraclínica	La neutralización con protamina es menor.

	Plaquetopenia inducida (infrecuentemente se asocia trombosis arterial o venosa)	Contaje plaquetario pre tto, 72 h y semanal, conteje < 150.000 o disminución del 50%, ausencia de otra etiología	Suspender fármaco
	Osteoporosis (menos documentado que con la HNF)	Pacientes con uso prolongado	Tto apoyo una vez diagnosticado
Warfarina	Hemorragia	Clínica y/o paraclínico: prolongación del TP	1) Si es leve: reajustar la dosis. 2) Si es grave: se suspenderá el fármaco 24 horas y se reajustará la dosis. En casos excepcionales se transfundirá plasma fresco. La vitamina K1 (5-10 mg) como antídoto revierte su acción en unas 8-12 horas.
	Necrosis cutánea	Evidencia clínica	Depleción de PC, PS Iniciar tto. con dosis baja.
	Interacción con otros medicamentos		1) los que potencian su acción (ej: antibióticos): disminuir la dosis diaria del 40 % a 60 %. 2) los que lo antagonizan (barbitúricos y anticonvulsivantes):

			se recomienda incrementar
	Teratogenicidad	Embriopatía: hipoplasia nasal y estrechamiento de la epífisis en el primer trimestre y anomalías del SNC en cualquier edad gestacional	Cumplir pautas durante el embarazo
	Osteoporosis	Pacientes con uso prolongado	Tto apoyo una vez diagnosticado
	Sangrado fetal		Cumplir pautas durante el embarazo
	Resistencia	Investigar: 1) irregularidad en la toma del medicamento o de la dosis prescrita; 2) aporte excesivo de alimentos ricos de vitamina K; 3) aporte excesivo de alimentos flatulentos; 4) síndrome de malabsorción por aumento del tránsito intestinal o por intestino delgado más corto; 5) enfermedad metabólica asociada (hipertiroidismo); 6) alteración de la función hepática; 7) base genética	
Ximelagatran	Sangrado	Clínico o paraclínico	Suspender el fármaco
	Elevación ALT	Asintomático y transitorio	Expectante

Fondoparinux	Sangramiento	1) Investigar:disfunción renal (clearance de fármaco creatinina < 30 mL/min), peso < 50 kg e iniciación de su uso dentro de las 6 horas del procedimiento quirúrgico; 2) No afecta los tiempos de TTPa, el INR ni tiempo de sangría.	1) Supender el fármaco 2) Administración factor VIIa
Clopidogrel	ha mostrado una eficacia similar a ticlopidina con menos complicaciones hematológicas Alteración medular (1/200000), alt gusto, confusión, alucinaciones, hepatitis y elevación creatinina excepcionalmente Ha sido asociado con púrpura trombocitopénica trombótica en una frecuencia de 1 por 1600 a 5000 usualmente en las 2 primeras semanas	¿??	¿?????
Aspirina	Gastrointestinales: dosis dependientes. Hemorragias	alargamiento del tiempo de sangría	antiácidos, inhibidores de la secreción gástrica (anti-H2, omeprazol), sucralfato

Ticlopidina	neutropenia (2 %-4 % de pacientes) obliga a la	monitorización de la cifra leucocitaria durante los primeros tres meses de tratamiento con una periodicidad de 15 días, y posteriormente cada tres meses durante el primer año.	
-------------	--	---	--

REFERENCIAS

1. García LJ. Nuevas perspectivas en tratamiento anticoagulante. Rev Iberamer Tromb Hemostasis 1997;10(supl 1):1-26.
2. Znehan J L. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Ash Update, 2004:401-406.
3. Hirsh J, Raschke R, Wakertín T, et al. Heparin: Mechanism of action, Pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. Chest 1995;108:2585-2755.
4. Wakertín T, Levine M, Hirsh J, et al. Heparin-Induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995; 332:1330-1335.
5. Fernández MA. Anticoagulantes orales: su manejo. Rev Iberoamer Trom Hemostasia 1990;1:7-18.
6. Hirsh J, Dalen J, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants, Mechanism of action, Clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1995;108:231S-246S.
7. Greerts W. Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs. ASH 2004: 424-438.