

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 28, No. 3, 1998 [ver índice]

HEPARINAS Y CUMARINICOS

Dr. Jaime Pereira Garcés
Profesor Adjunto de Medicina
Depto. de Hematología-Oncología
Pontificia Universidad Católica de Chile

Heparinas

La heparina es el anticoagulante de elección cuando se requiere un efecto rápido, ya que su acción es inmediata cuando se administra por vía intravenosa (IV). La heparina no fraccionada se ha utilizado en dosis bajas para la profilaxis primaria y en dosis altas para el tratamiento de la trombosis. Cuando la heparina no fraccionada se usa en dosis terapéuticas, su efecto anticoagulante debe ser monitorizado y la dosis ajustada frecuentemente.

La heparina es efectiva y está indicada para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso, tratamiento precoz de la angina inestable e infarto agudo del miocardio, en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, hemodiálisis, cirugía vascular, durante y después de la angioplastia coronaria y en casos seleccionados de coagulación intravascular diseminada, entre otras indicaciones.

Estructura y mecanismos de acción de la heparina

La heparina es un glicosaminoglicano compuesto de cadenas, en las que se alternan residuos de D-glucosamina y ácido urónico. Su efecto anticoagulante está determinado por un pentasacárido único con alta afinidad por la antitrombina III (ATIII), que está presente en sólo un tercio de las moléculas de heparina. La interacción de la heparina con la ATIII induce un cambio conformacional en esta última, acelerando en forma importante su capacidad para inactivar la trombina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa; de éstos, la trombina y el factor Xa son los más sensibles a la inhibición. La heparina no fraccionada es heterogénea con respecto a su tamaño molecular, actividad anticoagulante y propiedades farmacocinéticas.

El peso molecular de la heparina varía entre 5.000 y 30.000 daltons, con un promedio de 15.000. La actividad anticoagulante de la heparina es heterogénea porque:

1. Sólo 1/3 de las moléculas de heparina administradas tiene actividad anticoagulante mediada por ATIII.
2. La propiedad anticoagulante está fuertemente influenciada por el largo de las cadenas de la molécula.
3. Su excreción depende del tamaño molecular.

Administración, farmacocinética y farmacodinamia

La heparina se puede administrar por vía IV o subcutánea. Existe evidencia de que la heparina usada en forma intermitente por vía IV se asocia con mayor frecuencia a complicaciones hemorrágicas, por lo que actualmente se prefiere su administración por vía IV continua. La eficacia y seguridad de la heparina utilizada por vía subcutánea o IV son equivalentes, siempre y cuando las dosis usadas sean las adecuadas. Sin embargo, si se elige la vía subcutánea, la dosis inicial debe ser lo suficientemente alta para contrarrestar su menor biodisponibilidad.

La heparina en la circulación se une a varias proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos, lo que contribuye a su complicada farmacocinética. La heparina es aclarada desde el plasma a través de un mecanismo rápido saturable y otro más lento de primer orden. La fase saturable se debe a la unión de la heparina a los receptores en las células endoteliales y macrófagos, donde es internalizada y depolimerizada; el aclaramiento lento es principalmente renal. En dosis terapéuticas, una proporción considerable de la heparina administrada es removida de la circulación por el mecanismo rápido saturable. Debido a esta cinética, la respuesta anticoagulante de la heparina no es lineal, por lo que a medida que se aumenta la dosis, crece en forma desproporcionada tanto la intensidad como la duración de su efecto. Por ejemplo, la vida media biológica aparente de la heparina aumenta de aproximadamente 30 minutos con un bolo IV de 25 U/kg a 60 minutos con un bolo de 100 U/kg.

Control de laboratorio y relación dosis respuesta de la heparina

El efecto anticoagulante de la heparina es comúnmente controlado mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), prueba sensible al efecto inhibitorio de la heparina sobre la trombina, factor Xa y factor IXa.

El rango terapéutico recomendado en el tratamiento de los pacientes con trombosis venosa se basa en estudios hechos en conejos, en los que se demostró que la extensión del trombo se previene con una prolongación del TTPA de 1,5 a 2 veces el valor basal. Desgraciadamente, los diferentes reactivos comerciales para la determinación del TTPA varían mucho en su respuesta a la heparina. Por esta razón, se recomienda que los rangos terapéuticos sean establecidos por cada laboratorio midiendo simultáneamente los niveles plasmáticos de heparina y TTPA en pacientes tratados con heparina. Variables técnicas que afectan la respuesta del TTPA a la heparina son el sistema utilizado para la detección del coágulo, tipo de activador de contacto y la composición fosfolipídica del reactivo. La respuesta del TTPA a la acción anticoagulante de la heparina se reduce en el embarazo, neoplasias, trombosis aguda y cirugía mayor, situaciones que se asocian a aumento de factores procoagulantes.

La reconocida eficacia de la heparina en el tratamiento de la trombosis venosa depende de alcanzar un adecuado nivel anticoagulante, efecto que se puede monitorizar tanto con el TTPA como con la medición del nivel de heparina. Los resultados de diferentes estudios aleatorios han mostrado que para ser efectiva, la heparina debe administrarse en una dosis inicial de 5.000 U seguida por al menos 30.000 U en 24 horas, ajustando la dosis según el rango terapéutico del TTPA. Durante las primeras 24 horas se debería controlar un TTPA 6 horas después del bolo inicial y cada 24 horas después de estabilizar la dosis. El ajuste de la dosis ha demostrado ser muy variable y se han propuesto nomogramas para tratar de optimizar los ajustes, ejemplo de uno de ellos se muestra en la Tabla 1. Este nomograma no es aplicable de la misma forma para todos los reactivos de TTPA utilizados y debería evaluarse localmente; sin embargo, permite uniformar los criterios para ajustes de dosis.

<p style="text-align: center;">Tabla 1. Heparina IV: Monitorización y ajuste de dosis</p>

TTPA (segs)	Vel.infusión (ml/hora)	Cambio dosis (U/24 horas)	Acción adicional	Siguiente TTPA
<45	+ 6	+ 5.760	Bolo 5.000 U	4-6 horas
46-54	+ 3	+ 2.880	Nada	4-6 horas
55-85	0	0	Nada	Mañana siguiente
86-110	- 3	- 2.880	Parar infusión 1 hora	4-6 h post-reinicio
>110	- 6	- 5.760	Parar infusión 1 hora	4-6 h post-reinicio

Limitaciones de la heparina

Las limitaciones de la heparina no fraccionada son consecuencia de sus propiedades farmacocinéticas, biofísicas y antihemostáticas. Las limitaciones farmacocinéticas nacen de su unión a proteínas plasmáticas y células endoteliales, lo que resulta en un complicado mecanismo de aclaramiento. Esto limita su biodisponibilidad a bajas dosis y es responsable de las marcadas variaciones interindividuales en respuesta a una determinada dosis.

Efectos adversos

Sangrado. La complicación más importante de cualquier tratamiento anticoagulante es el sangrado. La heparina puede producir sangrado anormal por inhibición de la coagulación sanguínea, disfunción plaquetaria y aumento de la permeabilidad capilar; sin embargo, su acción anticoagulante es probablemente responsable de la mayoría de los accidentes hemorrágicos. El riesgo de hemorragia durante el tratamiento con heparina está influenciado por:

- dosis de heparina y respuesta anticoagulante del paciente;
- forma de administración de la heparina;
- condición clínica del paciente;
- uso concomitante de drogas antiplaquetarias o agentes fibrinolíticos.

En el tratamiento del tromboembolismo venoso con heparina utilizada en forma de infusión continua, las tasa de complicaciones hemorrágicas es menor al 5%. Esta cifra es significativamente superior en series de pacientes tratados con heparina IV intermitente. Aunque no existen estudios diseñados para comparar el efecto sobre el sangrado de diferentes dosis de heparina o diferentes niveles de respuesta, se ha sugerido que las hemorragias son más frecuentes cuando las pruebas de laboratorio *in vitro* están excesivamente prolongadas. No existe evidencia de que el uso de heparina no fraccionada en bajas dosis subcutáneas para profilaxis perioperatoria, se asocie a sangrados mayores o

fatales, aunque se ha demostrado una mayor frecuencia de sangrados menores y pérdida total de sangre.

Osteoporosis. Existe evidencia de que el uso de heparina por largo tiempo produce osteoporosis. La gran mayoría de los estudios que demuestran osteoporosis se han realizado en pacientes que fueron tratados con al menos 20.000 U/día por al menos 3 meses. Por lo tanto, pacientes que reciben heparina por un tiempo mayor a este lapso se deben considerar en riesgo de desarrollar osteopenia.

Trombocitopenia. La disminución del recuento de plaquetas es una complicación reconocida del tratamiento con heparina. Existen dos formas de trombocitopenia inducida por heparina (TIH): una forma precoz, benigna, no inmune y reversible y una forma más tardía, grave, mediada por anticuerpos. El mecanismo que determina la forma precoz se desconoce, aunque probablemente esté asociado a la interacción de la heparina con las plaquetas. Por otra parte, la forma inmune de TIH se caracteriza por activación de las plaquetas mediada por anticuerpos y trombosis. La incidencia de esta forma de TIH es de alrededor de 1-3% en Estados Unidos y Europa. En Chile no se dispone de estudios sobre incidencia de TIH, aunque pareciera ser una complicación relativamente rara de la terapia con heparina. Típicamente la TIH se manifiesta por trombocitopenia que aparece 5-15 días después de iniciado el tratamiento con heparina (media, 10 días), que en la mayoría de los casos progresa a niveles muy bajos de recuento de plaquetas. La TIH se asocia frecuentemente a trombosis venosa y arterial, siendo esta última la forma más grave del cuadro. El diagnóstico de TIH se basa en el cuadro clínico, exclusión de otras causas de trombocitopenia y la demostración en el laboratorio del anticuerpo dependiente de heparina. El recuento de plaquetas vuelve a su valor basal aproximadamente una semana después de suspender la administración de heparina.

Otros efectos adversos. La heparina puede producir lesiones cutáneas urticariales y necrosis. La necrosis cutánea ocurre en los sitios de inyección subcutánea, con una forma menos grave caracterizada sólo por enrojecimiento y pápulas dolorosas. Se han comunicado algunos casos de hipoaldosteronismo y priapismo asociados al uso de heparina.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son una nueva clase de anticoagulantes que están reemplazando a la heparina no fraccionada en muchas indicaciones. El desarrollo de las HBPM fue estimulado por la demostración experimental que, con un efecto antitrombótico equivalente, las HBPM producían menor sangrado que la heparina estándar de la cual derivan. Estudios clínicos han demostrado que las HBPM son agentes antitrombóticos seguros y efectivos para la prevención y tratamiento de la trombosis venosa.

Las HBPM derivan de la heparina no fraccionada por depolimerización química o enzimática, que produce fragmentos de un tercio el tamaño de la heparina, con un peso molecular promedio de 4.000-5.000 daltons. Esta modificación de la molécula produce:

1. Cambio en el perfil anticoagulante con pérdida progresiva de su capacidad de inhibir la trombina.
2. Reducción de la capacidad de unirse a proteínas.
3. Menor unión a las plaquetas.

Desde el punto de vista de su uso clínico, estas características se traducen en un aumento de la biodisponibilidad (>90%); prolongación de la vida media desde la circulación, lo que permite su uso una o dos veces al día, y respuesta antitrombótica predecible, lo que posibilita usarla sin monitorización de laboratorio. Algunas de las HBPM actualmente disponibles para uso clínico se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Heparinas de bajo peso molecular			
Agente	Nombre comercial	Peso molecular	Razón anti-Xa:IIa
Dalteparina	Fragmin	5.819	2,1:1
Enoxaparina	Clexane	4.371	2,7:1
Nadroparina	Fraxiparin	4.855	3,2:1
Tizaparina	Logiparin	5.866	1,9:1

Uso clínico de las HBPM. En la prevención de la trombosis venosa en pacientes sometidos a cirugía general, ensayos aleatorios han demostrado que las HBPM son tanto o más eficaces que la heparina no fraccionada. En cuanto al tratamiento de la trombosis venosa, estudios recientes muestran que las HBPM administradas en dosis subcutánea fija son al menos tan efectivas como la heparina no fraccionada, con una tasa comparable de complicaciones hemorrágicas y con una tendencia creciente a su uso en forma ambulatoria. En la Tabla 3 se muestran algunos de los esquemas que utilizan HBPM para profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa.

Tabla 3. Uso clínico de las heparinas de bajo peso molecular			
	Dosis recomendada		
Agente	Cirugía general (riesgo bajo)	Cirugía ortopédica (riesgo alto)	Tratamiento de la trombosis venosa
Enoxaparina	20 mg.	40 mg.	1 mg/kg/12 horas
Dalteparina	2.500 UI	5.000 UI	200 U/kg/24 horas

Tinzaparina	3.500 UI	50 U/kg/24 horas	175 U/kg/24 horas
-------------	----------	------------------	-------------------

HBPM y embarazo. La heparina es el anticoagulante de elección en el embarazo debido a que no cruza la placenta y por lo tanto no afecta la hemostasia del feto. Estudios recientes han demostrado que el uso de HBPM en el embarazo es de riesgo y eficacia equivalentes a la heparina no fraccionada; sin embargo, se requiere de más estudios para establecer la dosis adecuada para cada situación, especialmente en embarazadas con déficit de proteínas anticoagulantes naturales.

Cumarínicos

Los cumarínicos son compuestos orgánicos derivados de la 4-hidroxicumarina, núcleo con estructura similar a la vitamina K. Los anticoagulantes orales (ACO) producen su efecto anticoagulante por interferencia con la interconversión cíclica de la vitamina K y su 2,3 epóxido (Figura 1). La vitamina K es un cofactor para la carboxilación postranslacional de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C y S. Los factores decarboxilados son biológicamente inactivos en la coagulación.

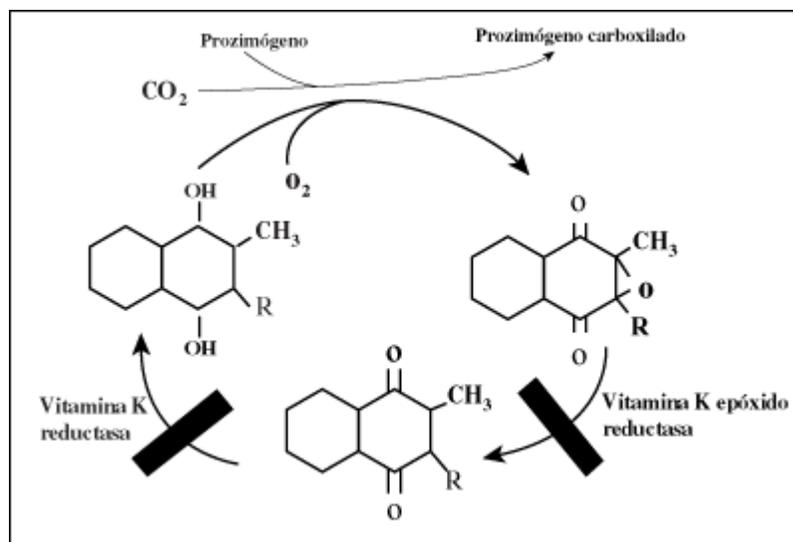


Figura 1. La vitamina K1 es reducida a vitamina KH2 por dos enzimas sensibles a los cumarínicos, vitamina K y vitamina K epóxido reductasas.

Anticoagulantes de uso clínico

Acenocumarol. Este es el ACO más ampliamente utilizado en Chile. Se absorbe por el tracto gastrointestinal y la máxima concentración plasmática se alcanza a las 7 horas. Su efecto

empieza a las 36-48 horas de iniciado el tratamiento y su vida media es relativamente corta (9-12 horas), siendo excretado principalmente por vía renal.

Warfarina. Es el ACO de uso regular en Estados Unidos y Europa, aunque está disponible actualmente en nuestro país. La principal diferencia con el acenocumarol es su vida media prolongada (36-42 horas), por lo que cualquier cambio de dosis se manifiesta recién al tercer o cuarto día.

Con ambas drogas el efecto anticoagulante pleno no se alcanza antes de las 36-48 horas de iniciada su administración. Este efecto se va desarrollando gradualmente según caen los diferentes factores de la coagulación de acuerdo con su vida media. El factor VII y la proteína C tiene una vida media de 6-8 horas y los factores II, IX y X se sitúan entre 1 y 3 días. La eficacia antitrombótica se debe fundamentalmente a la depresión de los factores II y X. El alargamiento inicial del tiempo de protrombina obedece a la caída de factor VII. Por estas razones los anticoagulantes orales no protegen contra la trombosis hasta el cuarto o quinto día de tratamiento.

Control de laboratorio

El tiempo de protrombina (TP) es el método de elección para controlar el tratamiento anticoagulante (TAC) oral. El TP es sensible a la disminución de 3 de los 4 factores dependientes de vitamina K (II, VII y X). El TP se realiza agregando calcio y tromboplastina al plasma citratado. El término "tromboplastina" se refiere a un extracto que contiene factor tisular y fosfolípidos obtenidos de diferentes fuentes. Las distintas tromboplastinas disponibles varían marcadamente en su respuesta a la reducción de factores provocada por los ACO. Por esta razón todas las tromboplastinas deben ser calibradas con respecto a una tromboplastina estándar. Esta calibración se traduce en un "índice de sensibilidad internacional" (ISI), que todo fabricante debe proveer con el reactivo. Utilizando este índice se calcula en cada paciente la "razón normalizada internacional" (INR) de acuerdo con:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TP del plasma control})^{\text{ISI}}$$

De esta forma, son comparables los resultados obtenidos en diferentes laboratorios con distintas tromboplastinas; ésta es la base para utilizar el INR en el control de TAC oral, en lugar del TP expresado en segundos o como porcentaje del valor normal.

Aspectos prácticos del TAC oral

Después de iniciar la administración de ACO, no se observa efecto anticoagulante hasta que los factores decarboxilados reemplazan a los factores normales. Dependiendo de la dosis, este efecto puede tardar entre 2 y 7 días. Si se requiere un efecto rápido, se debe iniciar heparina y sobreponer con el ACO por al menos 3-4 días. No se recomienda actualmente iniciar el tratamiento con una dosis de carga, sino que con la dosis estimada de mantención (por ejemplo 5 mg de warfarina). El tratamiento con heparina se debe suspender cuando el INR ha estado en rango terapéutico por al menos dos días. El TP se debe controlar diariamente hasta que se alcance el rango terapéutico y se mantenga estable por dos días. Se

continúa controlando 2-3 veces por semana por 2 semanas, dependiendo de la estabilidad del TP. Si el TP permanece estable, la frecuencia de control se puede extender cada 4 a 6 semanas. La efectividad y seguridad del TAC oral depende en forma crítica de la mantención del INR en rango terapéutico. En la Tabla 4 se muestran las principales indicaciones de TAC oral y el rango terapéutico recomendado. En cada indicación se aceptan variaciones del INR no mayores a 0,5 con respecto al recomendado.

Tabla 4. Indicaciones de TAC oral y rango terapéutico de INR.	
Indicación	INR
Trombosis venosa proximal y distal	2,5
Embolia pulmonar	2,5
Embolia pulmonar recurrente	3,5
Trombofilia sintomática	2,5
Síndrome antifosfolípido	3,5
Fibrilación auricular reumática o no reumática	2,5
Válvula cardíaca mecánica	3,5
Cardioversión, trombo mural, miocardiopatía	2,5

Efectos adversos

Hemorragia. Los determinantes mayores de las complicaciones hemorrágicas durante el TAC oral son la intensidad del efecto anticoagulante, las características del paciente, el uso de drogas que interfieren con la hemostasia y la duración del TAC oral. Existe una estrecha correlación entre la intensidad de la terapia anticoagulante y el riesgo de sangrado en pacientes tratados con cumarínicos. La tasa de hemorragias se eleva a niveles inaceptables (sobre 20%) en el grupo de pacientes con INR superior a 4,0. En cuanto a las características de los pacientes, existe mayor riesgo de sangrado anormal en pacientes de mayor edad, con historia de sangrado digestivo, enfermedades cerebrovasculares e insuficiencia renal, entre las más frecuentes. Otra potencial fuente de variación en la respuesta anticoagulante a los cumarínicos es el uso concomitante de drogas que pueden inhibir o potenciar su efecto. En la Tabla 5 se muestran las drogas de uso más frecuente que interfieren con la actividad de los cumarínicos. Las recomendaciones para el manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con ACO se delinearán en la Tabla 6.

Tabla 5.
Drogas que interfieren con el efecto del
tratamiento anticoagulante oral

Potencian		Inhiben
Ac.mefenámico		Anticonceptivos
Alopurinol		Barbitúricos
Antibióticos		Carbamazepina
Cimetidina		Digitálicos
Clofibrato		Etanol
Cloramfenicol		Fenobarbital
Clorpromazina		Griseofulvina
Clorpropamida		Haloperidol
Diazoxide		Prednisona
Esteroides anabólicos		
Fenilbutazona		
Fenitoína		
Isoniazida		
Metildopa		
Tolbutamida		

Tabla 6.
Recomendaciones para revertir el tratamiento anticoagulante oral

A. Hemorragia con riesgo vital: Administración inmediata Vit

K₁5mg EV lenta y concentrado complejo protrombínico 50U
FIX/Kg peso o Plasma fresco congelado 10-15 ml/Kg de peso

B. Hemorragia leve como hematuria y epistaxis: Suspender el
A.C.O. y considere Vit. K 0,5 - 2,0 mg EV.

C. INR > 4.5 sin hemorragia: Suspender A.C.O. por dos días y
controlar

D. Sangrado inesperado con niveles terapéuticos: Investigar
patología asociada por ej. renal o GI.

Otros efectos adversos. Entre los efectos adversos no hemorrágicos del TAC oral destaca la necrosis cutánea, que se produce al inicio de la terapia con cumarínicos. Esta complicación se presenta más frecuentemente en los pacientes portadores de un déficit de proteína C; por ello, en estos pacientes se recomienda siempre empezar la administración de cumarínicos en presencia de heparina.

TAC oral y cirugía

En pacientes en TAC oral que requieren cirugía, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento para realizar procedimientos quirúrgicos. Se debe discontinuar la administración de cumarínicos una semana antes del procedimiento y reemplazar por heparina subcutánea. Con dieta normal, el TP debería normalizarse dentro de los 7 días. La heparina se puede suspender inmediatamente antes de la cirugía. Después de la cirugía se puede reinstalar la administración de heparina o de cumarínicos; el tiempo entre la cirugía y la reinstalación de los anticoagulantes depende del balance entre el riesgo de sangrado y trombosis postoperatoria.

Referencias escogidas

1. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108: 231S-246S.
2. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108: 258S-275S.
3. Furie B. Oral anticoagulant therapy. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. (Eds). *Hematology. Basic principles and practice*. Churchill Livingstone, New York, 1995. Pags. 1795-1801.
4. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.

5. Haemostasis and Thrombosis Task Force for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998; 101: 374-87.