

# Farmacología de los antitrombóticos

Carlos Martínez-Murillo y Sandra Quintana-González\*

\*Departamento de Hematología. Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS, México, D.F., México

## RESUMEN

Los antitrombóticos son medicamentos muy útiles. Casi no existe rama médica que no los utilice. Los anticoagulantes orales inhiben a las reductasas de la vitamina K necesarias para convertirla en una vitamina activa. Existen dos tipos, la acenocumarina y la warfarina los cuales tienen amplias variaciones biológicas. El monitoreo de su efecto se realiza con el INR. La heparina no fraccionada (HNF) y sus derivados, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), son los antitrombóticos de elección si se requiere un efecto anticoagulante rápido. La HNF tiene limitantes que no poseen las HBPM por lo que habitualmente su uso es intrahospitalario para ser monitoreadas y ajustadas aunque su efecto es muy variable. Se requiere un monitoreo cuidadoso para asegurar un efecto adecuado el cual se realiza con el tiempo de tromboplastina parcial activada que debe oscilar entre 1.5 y 2.5 veces el del control. La incidencia de hemorragia va de 0.8 a 2.4%. Las HBPM están sustituyendo a la HNF sobre todo en la tromboprolifaxis. Tienen mayor capacidad de inhibir al factor Xa que al factor IIa. Las HBPM son un grupo de fármacos distintos, no son intercambiables y con cada producto varía tanto la capacidad antitrombótica como el riesgo hemorrágico. Tienen ventajas sobre las HNF: mayor biodisponibilidad, vida media más larga, efecto antitrombótico más eficaz y seguro y menos efectos secundarios (trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis). Se administran una o dos veces al día, sin requerir monitoreo de laboratorio. Se indican en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y en situaciones en que los anticoagulantes orales estén contraindicados. En México contamos con enoxaparina, dalteparina, tinzaparina y nadroparina. El fondaparinux o pentasacárido, es más pequeño que la HBPM. Tiene mayor biodisponibilidad y vida media y un efecto más consistente aunque el riesgo de hemorragia es mayor. La dosis es de 2.5 mg/24 horas.

## Palabras clave:

Antitrombóticos, heparinas, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux

## ABSTRACT

Antithrombotics are groups of important drugs. All branches of the current medical practice use them. Oral anticoagulants inhibit vitamin K reductases, a group of hepatic enzymes required to activate vitamin K. There are two different drugs: acenocoumarin and warfarin both with a wide range of biological variation. Monitoring of the effect of oral anticoagulants is performed with the INR. Non-fractionated heparin NFH and its derivatives, the low molecular weight heparins (LMWHs), are the best antithrombotics if a fast anticoagulant effect is desired. Since NFH has limitations as compared with LMWH, it is used in hospitalized patients in order to be properly monitored and adjusted because its effect is quite unpredictable. A close monitoring is required to assure an appropriate effect by using the activated partial thromboplastin test which must oscillate between 1.5 and 2.5 times the control. Incidence of hemorrhage varies from 0.8 to 2.4%. LMWHs are replacing NFH in thromboprophylaxis. They inhibit factor Xa more than factor IIa. LMWHs are groups of different, non-interchangeable drugs with wide variation in terms of antithrombotic capacity and hemorrhagic risk associated. They have several advantages over NFH: best pharmacokinetics, longer half-life, better efficacy and security profile and lowest incidence of secondary effects (thrombocytopenia and osteopenia). They are administered one or two times a day and laboratory monitoring of their effect is not necessary. They are indicated in the prevention and treatment of venous thromboembolic disease and in those clinical scenarios where oral anticoagulants are contraindicated. Several LMWHs are currently used in Mexico: enoxaparin, dalteparin, tinzaparin, and nadroparin. Fondaparinux, also called pentasaccharide, is a smallest drug than LMWHs. As compared with LMWHs, it has a better pharmacokinetic and half-life profile and a more regular clinical effect however, the hemorrhagic risk associated with its use is higher. It is used at a dose of 2.5 mg/24 hours.

## Key words:

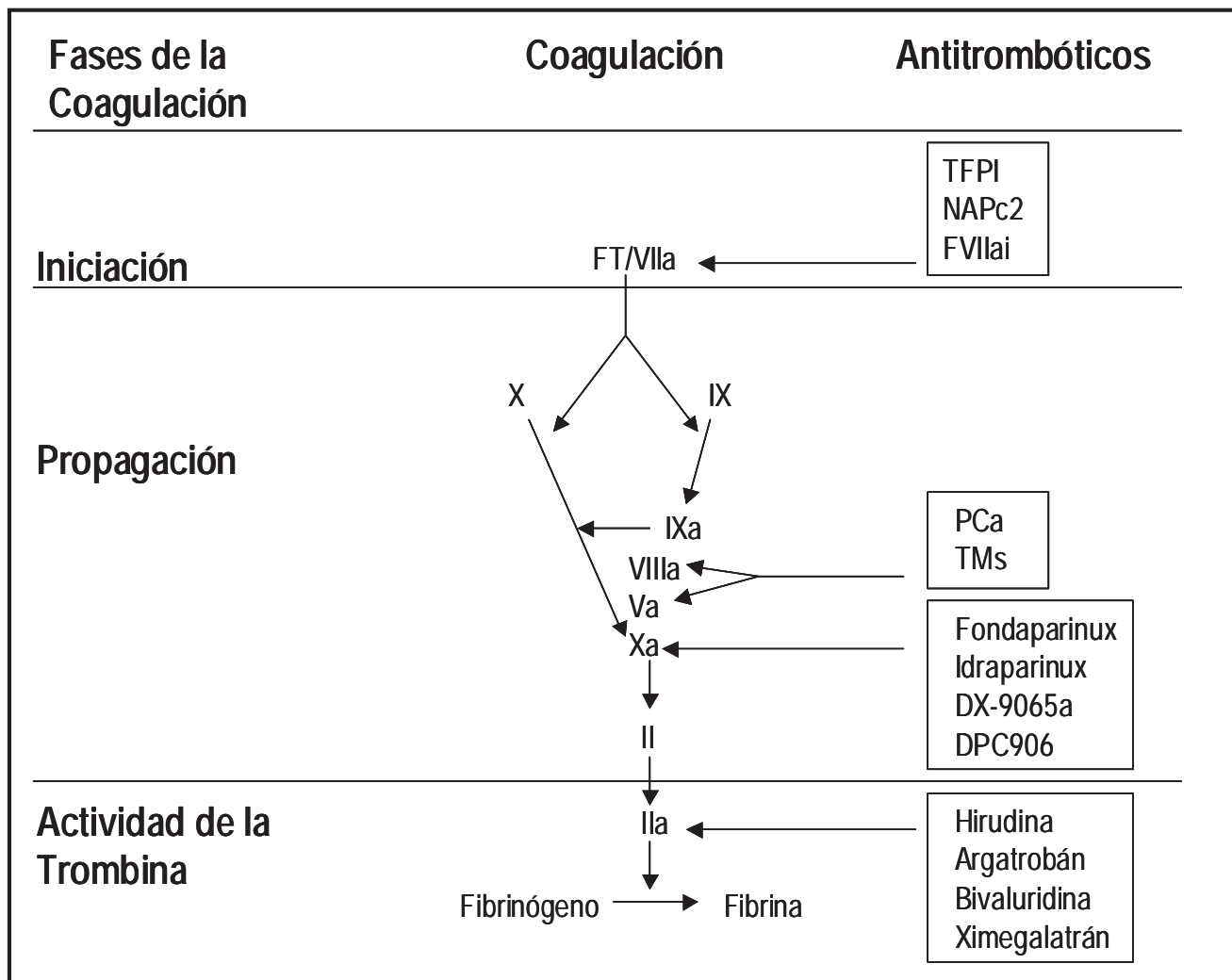
Antithrombotics, heparins, low molecular weight heparin, fondaparinux

Los antitrombóticos son algunos de los medicamentos más útiles y utilizados en la medicina de nuestros días. Prácticamente, no existe rama médica que no utilice en algún momento estos medicamentos. Por ser tan útiles, se requiere conocer sus características generales para evitar llevar al paciente a la hemorragia, su complicación más importante. En nuestro país contamos con diversos antitrombóticos (Cuadro I), sin embargo, en el futuro tendremos nuevos medicamentos con mecanismos de acción variados (Figura 1).<sup>1</sup>

## Anticoagulantes orales

Derivados de la 4-hidroxycumarina que inhiben a las reductasas de la vitamina K necesarias para convertirla en una vitamina activa. Esta vitamina es un cofactor en la gama-carboxilación de los ácidos glutámicos de los factores II, VII, IX y X y de las proteínas anticogulantes C y S. La falta de carboxilación de estos glutamatos hace que los factores sean inactivos e incapaces de unirse al calcio. Existen dos anticoagulantes

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Sandra Quintana González Departamento de Hematología Hospital General Regional Gabriel Mancera, IMSS Gabriel Mancera 22, Col. Del Valle, C.P. 03100 México, D.F., México



**Figura 1.** Efecto de los nuevos antitrombóticos de acuerdo a su inhibición sobre las vías hemostáticas. TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular), NAPc2 (sacárido obtenido de una tenia) y FVIIai alteran el inicio de las vías inhibiendo al complejo FT/VII. La proteína C activada recombinante (PCa) y la trombomodulina (TMs) bloquean la propagación de la hemostasia inactivando a los factores VIIIa y Va. Fondaparinux, idraparinux y las prodrogas DX-9065<sup>a</sup> y DPC906 inhiben al factor Xa. Las hirudinas (hirudina, argatrobán, bivalirudina y ximelagatrán) inhiben directamente a la trombina.

orales, la acenocumarina y la warfarina.<sup>2</sup> Las diferencias entre ambas son farmacocinéticas; la primera tiene una vida media y duración de acción menor. Ambas se administran por vía oral y se absorben rápidamente. Son metabolizadas en el hígado y se excretan por vía renal. Tienen una gran variabilidad individual en su efecto; por ello, la dosis se monitorea estrechamente. La variabilidad obedece a factores farmacocinéticos (absorción, eliminación), farmacodinámicos (diferente respuesta a una concentración dada del fármaco) y de otro tipo como la falta de apego, enfermedades intercurrentes, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas y monitoreo en el laboratorio. También se conocen casos raros de resistencia hereditaria o adquirida.<sup>3</sup> Para el monitoreo de su efecto se utiliza el tiempo de protrombina el cual se estandariza en todo el mundo mediante el cociente de estandarización internacional, mejor conocido como INR.

#### Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) y sus derivados, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), son los antitrombóticos de elección si se requiere un efecto anticoagulante rápido.<sup>4</sup> La HNF o estándar tiene limitantes que no poseen las HBPM por lo que habitualmente su uso es intrahospitalario para ser monitoreadas y ajustadas. Clásicamente, el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) fue a base de HNF. Ésta es una mezcla de glicosaminoglicanos de mucosa intestinal porcina o de pulmón bovino. Tiene un peso molecular heterogéneo (promedio: 15,000 Da) y ejerce su efecto al unirse a la antitrombina mediante un pentasacárido específico que acelera más de mil veces su capacidad para inactivar a los factores IIa (trombina) y Xa. Para inactivar a la trombina se requieren trece unidades de sacáridos pero sólo cinco para

inactivar al factor Xa. Todas las moléculas de HNF tienen como mínimo estas 18 unidades y una actividad anti-factor Xa/anti-factor IIa de 1:1. La HNF tiene un efecto muy variable ya que su unión inespecífica a células y proteínas plasmáticas limitan su disponibilidad lo que se traduce en efecto pobre a bajas dosis, una vida media corta y gran variabilidad de respuesta entre pacientes. Se requiere un monitoreo cuidadoso para asegurar un efecto adecuado el cual se realiza con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), que debe oscilar entre 1.5 y 2.5 veces el del control. La HNF se administra sólo por vía intravenosa o subcutánea y se comercializa como sal sódica (para uso intravenoso) o como heparinato cálcico.

El riesgo de hemorragia está en relación directa a la dosis de HNF administrada. No obstante, si la duración del tratamiento rebasa 10 días, el riesgo de hemorragia es similar con HNF y con HBPM.<sup>5</sup> La incidencia de hemorragia en estas condiciones va de 0.8 a 2.4%. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es la presencia de anticuerpos reactivos a la heparina que interactúan con el factor 4 plaquetario. La cuenta de plaquetas habitualmente es <100,000 lo que determina trombosis tanto venosa como arterial entre 35 y 70% de los casos.<sup>6</sup> Es más frecuente en enfermos quirúrgicos, en mujeres y en pacientes que la reciben por más de 10 días, especialmente si es HNF. LA TIH depende de la longitud de la cadena de HNF lo que explica que sea más frecuente usando HNF que HBPM.

#### Cuadro I. Antitrombóticos disponibles en para uso clínico

Anticoagulantes orales	
-Warfarina	
-Acenocumarina	
Heparinas	
-Heparina no fraccionada	
-Heparina de bajo peso molecular	
-Enoxaparina	
-Nadroparina	
-Tinzaparina	
-Nadioparina	
-Dalteparina	
Inhibidores del factor Xa	
Indirectos	
-Fondaparinux	
Directos	
-DX-9065	
-DPC906	
Inhibidores directos de la trombina	
-Hirudinas	
-Argatrobán	
-Bivaluridina	
-Ximegalatrán	
Antiplaquetarios	
-Ácido acetil salicílico	
-Inhibidores del receptor del adenosín de fosfato (clopidogrel, ticlopidina)	
-Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (fibanes)	
Trombolíticos	
-Estreptocinasa	
-Urocinasa	
-Activador tisular del plasminógeno recombinante	
-Derivados del activador tisular del plasminógeno	

#### HBPM

Estos antitrombóticos están sustituyendo a la HNF en muchas indicaciones, sobre todo en la tromboprofilaxis. Las HBPM son un grupo heterogéneo de sustancias obtenidas de la HNF por despolimerización de sus cadenas por métodos químicos o enzimáticos. Se obtienen fragmentos con peso molecular promedio de 5,000 Da. Como la HNF, el efecto de las HBPM depende de su unión a la antitrombina mediante un pentasacárido específico, responsable de la inhibición del factor Xa. Sólo entre 25 y 50% de las moléculas de HBPM contiene las trece unidades sacáridas adicionales necesarias para inhibir a la trombina. Consecuentemente, y a diferencia de las HNF, tienen mayor capacidad de inhibir al factor Xa que al factor IIa con un cociente de actividad anti-Xa/anti-IIa >1 (entre 4:1 y 2:1, según su peso molecular). Las HBPM son fármacos distintos, no son intercambiables y con cada producto varía tanto la capacidad antitrombótica (aunque posean igual actividad anti-Xa) como el riesgo hemorrágico.<sup>4</sup> Al acortar las cadenas de las HBPM, obtuvieron nuevas propiedades biológicas debidas a su menor afinidad por proteínas plasmáticas, por el endotelio y por los macrófagos. Esto les confiere ventajas sobre las HNF: mayor biodisponibilidad, vida media más larga, efecto antitrombótico más eficaz y seguro y menos efectos secundarios (TIH y osteoporosis). Se administran una o dos veces al día, sin requerir monitoreo de laboratorio.

Las indicaciones de estos antitrombóticos son la prevención y tratamiento de la ETV (excepto las formas graves de tromboembolia pulmonar) y en situaciones en que los anticoagulantes orales estén contraindicados.<sup>7-9</sup> Por ello, las HBPM siguen siendo en muchos casos los agentes de elección para el manejo farmacológico de la ETV.<sup>10,11</sup> Sin embargo, al elegir un antitrombótico debemos integrar las características del fármaco y las circunstancias específicas de nuestro paciente (edad, gravedad, riesgo trombotico/hemorragia, patología asociada) y valorar cuidadosamente los beneficios y riesgos del medicamento.<sup>12,13</sup>

Las HBPM son más seguras ya que su farmacodinamia permite un mejor control. Son el primer recurso tromboprofiláctico en varias disciplinas quirúrgicas y no quirúrgicas. Se recomienda mantenerlas por al menos 10 días y, en casos de muy alto riesgo, hasta por 4 a 6 semanas.<sup>14</sup> No obstante en obesidad, insuficiencia renal y embarazo, aún usando HBPM, es necesario el monitoreo para ajustar la dosis. En el obeso la dosis de HBPM no se basa en el peso ni en el índice de masa corporal (IMC) sino en su peso teórico. A pesar que sabemos que las dosis estándar de HBPM no modifica el efecto anti-FXa, no se recomienda ajustar la dosis de HBPM. El riesgo de trombosis en cirugía ortopédica es mayor en pacientes con IMC >32. La norma es que en enfermos obesos (>150 Kg) la dosis de HBPM se ajuste por la actividad anti-FXa.<sup>15</sup> En la falla renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min), la vida media de la HBPM se duplica. En el embarazo existen factores de riesgos asociados: preeclampsia, eclampsia, cesárea, insuficiencia venosa, cardiopatía mitral, uso crónico de anticoagulantes y obesidad. Las heparinas no cruzan la placenta y no tienen riesgo teratogénico pero si se usan prolongadamente aumentan el riesgo de osteoporosis. En el embarazo la HBPM se suspende 24 a 48 horas antes de un bloqueo epidural para evitar el riesgo de hematoma epidural asociado a anestesia espinal o epidural.<sup>16</sup>

Las HBPM aprobadas por la FDA son: enoxaparina, dalteparina y tinzaparina. En México también se cuenta con nadroparina. Las dosis respectivas para la tromboprofilaxis son:

Enoxiparina 1mg/Kg/24 horas  
Nadroparina 0.01 mL/Kg/24 horas  
Dalteparina 120 UI/Kg/24 horas  
Tinzaparina 120 UI/24 horas

Estas dosis son las ideales para la tromboprofilaxis con HBPM en sujetos con riesgo alto. Sin embargo, existen esquemas simplificados y efectivos para el uso de estos antitrombóticos en ciertas situaciones especiales: cirugía general y abdominal, cirugía ortopédica y los pacientes con patología médica. Estos esquemas simplificados se abordan en los capítulos correspondientes.

### Fondaparinux

También llamado pentasacárido, es más pequeño que la HBPM. Tiene mayor biodisponibilidad y vida media y un efecto más consistente aunque el riesgo de hemorragia es mayor. La dosis recomendada es de 2.5 mg/24 horas.<sup>17,18</sup> Sus indicaciones abarcan la tromboprofilaxis en cirugía y medicina interna pero se ampliaron recientemente, incluso, hasta el tratamiento de la tromboembolia pulmonar,

## Referencias

1. **Majluf-Cruz A, García-Chávez J, Martínez-Murillo C.** Enfermedad tromboembólica venosa. 1ª Edición, 2005. Editorial Garmarte.
2. **Mammen EF.** Current development in antithrombotic therapy. *Sem Thromb Haemost* 2004;6:605-607.
3. **Walenga J, Hoppensteadt D.** Monitoring the new antithrombotic drugs. *Sem Thromb Haemost* 2004;6:683-695.
4. **Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A.** Thrombophilia, thromboembolism and the use of the unfractionated and low-molecular-weight heparins. *Rev Invest Clin* 2000;52:529-545.
5. **Weitz J, Hirsh J, Samama M.** New anticoagulant drugs. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:265S-286S.
6. **Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G.** A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-188.
7. **Warkentin TE.** Heparin-induced thrombocytopenia: Pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535-555.
8. **Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, MD, Prins MH, et al.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
9. **Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al.** Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:867-873.
10. **Hainer J, Per Sprogel P, Lindstroem E.** An example based on the low-molecular weight heparin, tinzaparin. *Sem Thromb Haemost* 2004;30(Suppl):3-9.
11. **Anderson JC.** Advances in anticoagulation therapy: The role of selective inhibitors of factor Xa and thrombin in thromboprophylaxis after major orthopedic surgery. *Sem Thromb Haemost* 2004;6:609-618.
12. **Martínez-Murillo C, Quintana-González S, Ambríz-Fernández R, Hernández PM.** El problema trombótico. *Hematología* 2000;1:17-20.
13. **Martínez-Murillo C.** Hacia un consenso nacional de tromboembolismo venoso. *Gac Med Mex* 2000;136:133-137.
14. **Kaboli P, Henderson MC, White RH.** DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Clin Med North Am* 2003;87:77-110.
15. **Sanderink GJ, Liboux AL.** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:308-318.
16. **Carrillo Esper R, Carrillo Córdova JR.** Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía y anestesiología. Editorial Alfil, México DF, 2005.
17. **Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al.** Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-329.
18. **McRae SJ, Ginsberg JS.** New anticoagulants for venous thromboembolic disease. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:502-508.