FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA DE LOS ANTICOAGULANTES

BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTICOAGULANTS

Vera-Carrasco Oscar*

*Especialista en Medicina Critica y Terapia intensiva, Profesor emérito de Pre y Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés
Correspondencia: oscar4762@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación se define como una medida farmacológica encaminada a evitar el crecimiento de un trombo previamente formado, en enfermedades como la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), accidentes cerebrovasculares (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM).

Los fármacos anticoagulantes inhiben la acción de los factores de la coagulación (los inhibidores de la trombina, como la heparina y los fármacos relacionados con ella) o interfieren en la síntesis de dichos factores (los antagonistas de la vitamina K, como la Warfarina).

Son un grupo de sustancias de distinta naturaleza relacionados por su efecto biológico (impedir o retrasar la formación de coágulos en la sangre); se pueden dividir en: *anticoagulantes de acción directa:* aquellos que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación y *anticoagulantes de acción indirecta*: aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES

Se clasifican en los siguientes grupos:

1. **Inhibidores Indirectos de Trombina**

   Heparinas: heparinas no fraccionadas (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

2. **Inhibidores Directos de Trombina**

   Hirudina

3. **Anticoagulantes Orales**

   Warfarina

   Acenocumarol

Entre los grupos mas utilizados son los siguientes. Cuadro 1:

Cuadro Nº 1. Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular y derivados sintéticos

Heparina no faccionadas (HNF)	Heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular	Deriviados sintéticos
- Heparina cálcica - Heparina sódica	- Dalteparina - Enoxaparina - Nadroparina - Bemiparina - Tedelparina - Logiparina	- Fondaparinux - Indaparinux

Las heparinas se caracterizan por las siguientes propiedades farmacológicas: son mucopolisacárido sulfatados heterogéneos, con un peso Molecular: 16.000 Da, de origen bovino o porcino; la unidad mínima es un Penta sacárido.

La heparina se encuentra en la mayoría de los tejidos humanos; fue aislada en 1916 a partir de las células hepáticas, de donde deriva su nombre.

La heparina es una sustancia que se encuentra en la mayoría de los tejidos. El nombre de

heparina deriva de hígado, órgano donde por primera vez se la encontró en alta cantidad. Es un anticoagulante inyectable de acción rápida, que a menudo se utiliza como tratamiento agudo para interferir en la formación trombos. Para su uso comercial se extrae del intestino porcino. *La heparina no fraccionada* es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos ácidos sulfatados. Se extrae de la mucosa intestinal del cerdo o del pulmón bovino. Las *heparinas de bajo peso molecular* se preparan a partir de heparina no fraccionada por medio de separación física de cadenas de peso molecular bajo. Con compuestos heterogéneos (un tercio del tamaño de la heparina no fraccionada) producidos por despolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada.

Mecanismo de acción de las heparinas

La ***HEPARINA no fraccionada*** inhibe la coagulación (in vivo e in vitro) al unirse a la antitrombina III, cambiando su conformación y aumentando 1.000 veces la velocidad con que inactiva varios enzimas de la cascada; tiene una actividad inhibitoria equivalente frente a la trombina y factor X. Las dosis altas interfieren la agregación plaquetaria. Tiene más efecto anticoagulante que antitrombótico. En síntesis, acelera 1000 veces la reacción entre ATII y el factor IIa. Además, esta heparina acelera la velocidad de reacción de la ATIII con la trombina y otros factores de la coagulación.

Las ***HBPM*** aumentan los efectos de ATIII sobre el factor X pero no su acción sobre la trombina; no se fijan a las plaquetas y no inhiben agregación plaquetaria. Tal como la heparina no fraccionada, acelera la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forma un complejo. Sin embargo, se diferencia en que las HBPM inhibe más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2: 1). Son una variante de las heparinas y se caracterizan por tener menor cantidad de enlaces glucosídicos en su molécula. Tiene mayor afinidad por el factor Xa, inhibiéndolo.

DIFERENCIA EN LOS MECANISMOS DE ACCIÓN	
Las Heparinas de cualquier tamaño pueden inhibir la acción del factor Xa al unirse a la AT- III. Para inactivar a la Trombina (lia) las molécula de Heparina debe ser lo suficientemente larga para unir Trombina y Antitrombina; las cadenas de HBPM son cortas.	
Heparina Estándar	**HBPM**
Masa molecular promedio de 15 kD	Masa molecular Promedio 5 kD
Escasa Biodisponibilidad	Elevada Biodisponibilidad
Marcada interacción con endotello, macrófagos y proteínas, plasmáticas	Escasa interacción con endotelio, macrófagos y proteínas plasmáticas
Cinética de eliminación compleja	De primer orden
Vida media dependiente de la dosis	Vida media prolongada
Acción anti Xa/lla 1:1	Acción Xa/lla 3-4:1
interacción con plaquetas	Escasa Interacción con plaquetas

Farmacocinética

La ***Heparina no fraccionada*** es administrada por vía parenteral (IV o SC), impide la formación del coágulo. Por vía IV tiene un inicio rápido y un efecto corto (t ½ 30 minutos a 2 hrs.). No actúa sobre coágulos ya formados, inhibe la formación de Trombina y Fibrina, activando la Antitrombina III. La Antitrombina III inactiva a los factores IXa, Xa, XIa y XIIa de las vías Intrínseca y Común. A dosis Bajas, actúa sobre el factor Xa y sobre la Trombina (dosis profilácticas). Se necesitan dosis más altas para actuar sobre la fibrina. La HNF tiene efecto más anticoagulante que antitrombótico.

No se absorbe por la mucosa gastrointestinal, su Unión a proteínas plasmáticas alta. No atraviesa la barrera placentaria. Metabolizada por Sistema Retículo Endotelial y el higado. Su Cinética de eliminación es dosis-dependiente. Tiene una vida media (t ½) de 1-5 horas. Cuando la heparina no fraccionada se usa a dosis terapéuticas, se recomienda la vía endovenosa continua con una bomba de infusión. En este caso la posología debe ser ajustada según el peso del paciente iniciando con un bolo de 80 UI/kg peso/hora.

Inicio de acción IV: Inmediata SC: 1-2 Horas. Pico plasma: 2 a 4 h administración SC. Después de

1-100 UI heparina 80-90% en 40m minutos se ha removido mayoría hígado, bazo, pulmón y riñón. La actividad biológica se pierde. Un tercio de la heparina actúa con la antitrombina los otros 2/3 mínima actividad, pueden actuar con al CFH II.

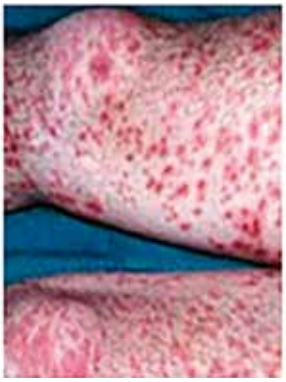
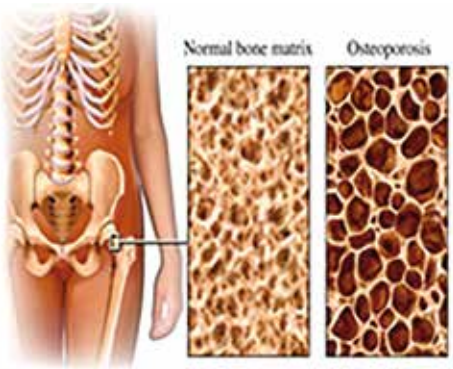
Las ***heparinas de bajo peso molecular*** se unen con la Antitrombina y Factor Xa, tienen una escasa unión al endotelio y una mejor biodisponibilidad por vía S.C., una mayor vida media. La Enoxaparina: tiene eficacia similar a heparina. Al ser más pequeñas que la heparina no fraccionada, las HBPM se unen menos a células, depurándose más lento. Se absorbe mejor por vía subcutánea y presenta un alto índice de biodisponibilidad cuando se administra por esta vía. Su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor.

Las HBPM son moléculas tienen mejor biodisponibilidad (Bd) que es del 87 al 90% por vía subcutánea que las HNF (solo por vía IV estas últimas). El tiempo de vida media plasmática es mayor para las HBPM (12-24 horas). El metabolismo es hepático y la excreción por vía renal. Ninguna heparina atraviesa la barrera placentaria.

Efectos adversos de las HNF y HBPM:

Las reacciones adversas de las heparinas se resumen en el siguiente cuadro 2.

Cuadro 2. Efectos adversos de las HNF y HBPG

Efectos Adversos HNF, HBPM	
 	
- Hemorragias (10-30%), mayor riesgo en ancianos, alcohólicos crónicos. - Trombocitopenia (25%) reversible, transitoria y menor con las HBPM. - Osteoporosis, relación con dosis y tiempo - Reacciones alérgicas cutáneas - Resistencia a la heparina	Tener en cuenta que.. 1. Estos Efectos Adversos son más comunes con las HNF. 2. En IRC no están indicadas las HBPM, pero si las HNF.

Las **reacciones adversas de las HBPM** son las siguientes:

- Hemorragia, sobre todo si se administran dosis altas.
- La trombocitopenia.
- Necrosis cutánea.
- Reacciones alérgicas.
- Hipersensibilidad.
- Ulcera gastroduodenal aguda.
- hemorragia cerebral.
- Alteraciones graves de la coagulación.
- Endocarditis séptica.
- Traumatismos y cirugía del sistema nervioso central, ojos y oídos.
- Trombocitopenia en pacientes con un resultado positivo en la prueba de agregación in vitro en presencia de dalteparina sódica.
- Anestesia regional durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda.
- Osteoporosis (DALTEPARINA)
- Hematomas en el sitio de inyección
- Elevación de transaminasas transitoria (NADROPARINA)

Contraindicaciones

Las ***contraindicaciones de las heparinas*** son las que se señalan a continuación:

- Hemorragias. Complicación más frecuente de las HNF debido a su acción antitrombina. Tratada con sulfato de protamina que se une a la heparina con gran afinidad
- Trombocitopenia.
- Osteoporosis
- Necrosis dérmica
- Insuficiencia hepática y renal
- Lesiones ulcerativas gastrointestinales
- Neurocirugías
- Pericarditis
- Endocarditis subaguda
- Hipertensión arterial maligna
- Infarto cerebral hemorrágico
- Retinopatía diabética, trombocitopenia grave, deficiencia de factores de la coagulación.
- Inhibición de la producción de aldosterona
- Si no se dispone de laboratorio de control
- El Antídoto de la heparina es la Protamina

Las HBPM están contraindicadas en:

- Reacciones Hipersensibilidad previa
- Ulcera gastroduodenal aguda
- hemorragia cerebral.
- Alteraciones graves de la coagulación.
- Endocarditis séptica.
- Traumatismos y cirugía del sistema nervioso central, ojos y oídos.
- Trombocitopenia en pacientes con un resultado positivo en la prueba de agregación in vitro en presencia de dalteparina sódica.
- Anestesia regional durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda.

Interacciones de la Heparina no fraccionada

Con los siguientes fármacos:

- Aumento del riesgo de sangrado con: ASA, Ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, hidroxicloroquina, fenilbutazona, (Interfiere con las reacciones de agregación plaquetaria, principal defensa contra la heparina de los pacientes heparinizados)
- Digital, tetraciclina, nicotina, antihistamínico puede contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante.
- Nitroglicerina intravenosa administrada en pacientes con heparina puede disminuir el PTT - posterior efecto rebote al suspender la nitroglicerina, recomendación seguimiento del PTT y ajustar dosis.
- Riesgo de vasoespasmo cuando se administra en conjunto con dihidroergotamina.

Usos o aplicaciones terapéuticas de las heparinas

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes con cirugías ortopédicas, hospitalizados e inmovilizados.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.
- Profilaxis de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular, angina inestable, en angioplastias coronarias.
- Para anticoagulación en embarazadas.
- En circuitos extracorpóreos: hemodiálisis, máquinas de derivación cardiopulmonar.

Diferencias entre las HNF y HBPM

La diferencia entres estas dos es que la HBPM inhibe más el factor Xa que a la trobina		
	HNF	**HBPM**
Peso molecular	4.000-40.000	3.500-6.000
Biodisponibilidad	30%	92%
Eliminación	Endotelio	Rirtón
Vida Media IV	1-1,5 h	4 h (2, 5-6)

La diferencia entres estas dos es que la HBPM inhibe más el factor Xa que a la trobina		
	HNF	**HBPM**
Electo	Menos predecible	Más predecible
Efecto anticoagulante tras la administración	Hasta 4 h	Hasta 10 h
Modo de administración	Infusión continua o dosis múltiples	Preferentemente dosis única
Antídoto con protamina	100%	40-70%
Reacciones adversas	Mayores	Menores
Precio	Menor	Mayor

DOSIS DE LA HNF Y HBPM

TVP TEP Tras terapia trombolítica	Heparina sódica IV durante 5-7 días (TEP Masivo trombosis iliofemoral 10 dias) seguida de anticoagulantes orales (fase de superposición de 3-5 días). BOLO: 5000 UI IV INFUSION: 1000 UI/h,	Ajustar la dosis de acuerdo al TTPA (Entre 2-2,5 veces el control) En el tromboembolismo pulmonar, angina inestable o IAMSES también pueden emplearse HBPM.
IAM	BOLO: 60 UI/kg (max. 4000 UI INFUSION: 12(10) UI/ kg/h (máx. 1000 UI/h)	TTPA: 1,5-2 veces el control; mantener 48 Horas
En angina inestable	Bolo de 75 UI/kg Infusion: 1250 UI/h,	APTT: 1,5-2 el control; mantener al menos 48 horas
Circulación extracorpórea	350-450 UI/kg, mantener un tiempo de coagulación activado de 400-480 segundos	
Trombosis venosa profunda no Complicada	*HBPM* en dosis única o doble diaria. Comenzar la anticoagulación oral al día siguiente y mantener simultáneamente más de 4-5 días hasta obtener un INR adecuado	

Ventajas del uso de las heparinas de bajo peso molecular

- Facilidad de uso (se administra por vía subcutánea)
- Efecto predecible (no requiere de monitoreo laboratorial)
- Administración en dosis fija según peso corporal
- Posibilidad de uso ambulatorio (acorta o evita las hospitalizaciones)
- Reduce los costos totales de la terapia anticoagulante
- Vía media de eliminación prolongada (se usa 1 a 2 veces al día)
- Menor riesgo de trombocitopenia asociada a heparina
- Menor riesgo de osteoporosis
- Mayor disponibilidad (menor unión a proteínas y a células endoteliales, macrófagos, osteoblastos y plaquetas)

Pruebas laboratoriales para medir el tiempo de coagulación

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (TTP):

- Evalúa la eficiencia de la vía INTRINSECA.
- Las causas comunes de TTP Prolongado:
- CID, Enfermedad Hepática, Transfusión masiva con sangre almacenada, administración de heparina, presencia de anticoagulantes circulante, deficiencia de un factor de la vía intrínseca.
- Rango normal: 30 – 40 segundos

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP):

- Evalúa la eficiencia de la vía EXTRINSECA.
- TP Prolongado con TTP normal= déficit del factor VIII
- Las causas comunes de TP Prolongado: Administración de anticoagulantes orales, enfermedad hepática obstructiva, deficiencia de vit K, CID
- Rango normal: 11-16 seg.

TIEMPO DE TROMBINA (TT):

- Evalúa la vía FINAL COMUN del sistema de la cascada de la coagulación.

- Las causas de TT prolongado: hipofibrinogenemia, aumento de la concentración del producto de la degradación de la fibrina, presencia de heparina, elevación del fibrinógeno plasmático. Rango normal: 10- 16 segundos.

FIBRINOGENO:

Puede ser medido por varios métodos como: precipitación de calor, precipitación de sales, utilizando trombina o métodos inmunológicos.

Rango normal: 170. 500 mg/dl

TIEMPO DE SANGRADO:

- Evalúa la respuesta plaquetaria y vascular a la habilidad para formar el tapón plaquetario efectivo.
- Causas de T.S. prolongado: trastornos coagulativos de las plaquetas, trombocitopenia, drogas, uremia, Enf. vonWillerbrand, rango normal: 3.5- 9.5 minutos
- *TEST DE TORNIQUETE*
- *EXAMEN DE FROTIS E SANGRE PERIFÉRICA*
- *RECUENTO PLAQUETARIO*

ANTICOAGULANTES ORALES

Warfarina y Dicumarinas:

Los dos fármacos que pertenecen a los dicumarinicos son la Warfarina y el Dicumarol. Ambos se administran por vía oral y pueden tener un periodo de latencia de hasta 48 horas, debido a que su mecanismo de acción depende de su efecto sobre la vitamina K en cuanto a su capacidad de sintetizar los diferentes factores de la coagulación dependiente de la vitamina K.

Se sintetizan a partir de la dicumarina o dicumarol. Actúan sobre los factores II (protrombina), VII, IX y X. produciendo la reducción de los mismos. Tienen una buena Absorción y biodisponibilidad Oral y elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. El tiempo de latencia hasta el efecto pleno oscila entre 12 y 48 horas. Sus reacciones adversas son las siguientes: sangrado, hemorragias. Interactúan con otros fármacos que actúan sobre la coagulación por desplazamiento de la Unión a Proteínas, con Inhibidores o inductores enzimáticos y con antibióticos (déficit de Vit K).

Las características de las cumarinas se muestran en el siguiente cuadro

Anticoagulantes orales:cumarinas	
• Prototipo principal Warfarina • Descubierto en veneno para ratas. • Utilizado principalmente para la anticoagulación crónica (post evento trombótico venoso o arterial). • Tiene efectos solo “in vivo” • Necesita Monitoreo constante con INR (TP) entre 2 y 3.	
Descritos desde la observación de muertes por trastornos hemorrágicos en ganado. Dado por el consumo de cierta clase de tréboles que generan un déficit de trombina.	

WARFARINA

Mecanismo de acción: inhibe el ciclo de Inter conversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. La vitamina K (Vit K) reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas proteínas vitamina K dependientes:

- ***Factores de la coagulación***:
  - Protrombina
  - VII
  - IX
  - X
- ***Proteínas anticoagulantes***
  - Proteína C
  - Proteína S
  - ATIII

Es un inhibidor competitivo de la vitamina K, se une a la enzima vitamina K epóxido reductasa. Inhibe la activación (carboxilación) de los factores II, VII, IX y X de la coagulación y de las proteínas C y S. El efecto dicumarínico consiste en la disminución de los factores Vitamina K dependientes II, VII, IX y X.

Farmacocinética

Tiene bajo peso molecular, muy liposoluble. Su absorción por vía gastrointestinal es completa. Tiene alta unión a la albumina plasmática. T ½: 30 horas (24-36 horas); UPP 99%. Metabolismo: catalizado por el sistema citocromo P450 y conjugación con el ácido glucorónico. Excreción: por vía renal y con las heces, el 2% en estado libre, El efecto anticoagulante de la Warfarina demora entre 3 a 7 días en manifestarse. Existe numerosas interacciones farmacológicas que afectan la biodisponibilidad y el tiempo de la vida media.

No se utiliza en eventos trombóticos agudos. En presencia de otros fármacos, se comporta como inductor e inhibidor enzimático, interfiriendo con el metabolismo. Entre algunas interacciones tenemos las siguientes: ASA, cefalosporinas, amiodarona, fluconazol.

Farmacocinética de otros anticoagulantes orales:

ANTICUAGULANTES ORALES Farmacocinética					
Fármaco	**t max (h)**	**Unión a prot. %**	**Semi vida (h)**	**Efecto máx. (h)**	**Duración efecto (días)**
Acenocumarol	1-3	97	5-9	36-48	1,5 - 2
Fenprocumón		99	96 - 216	48 - 72	7 - 14
Warfarina	3-9	97	30-40	36-72	4-5

Reacciones adversas de los anticoagulantes orales

- Hemorragias Digestivas o Urinarias
- Necrosis hemorrágica en la piel y tejido subcutáneo
- Insuficiencia Suprarrenal Aguda por Hemorragia suprarrenal
- Leucopenia o Agranulocitosis
- Diarrea
- Dermatitis Alérgica
- Síndrome de cianosis del dedo gordo del pie (por émbolos de colesterol procedentes de las placas)
- Malformaciones congénitas (malformaciones nasales, condrodisplasia punctata)
- Teratogenicidad (Warfarina): malformaciones Oseas y síndrome del dedo purpura.

La Warfarina es capaz de producir las siguientes reacciones adversas: Hemorragias, Necrosis, Osteoporosis. Poco frecuentes son reacciones de hipersensibilidad, síndrome de los dedos azules, hepatitis, vasculitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas, dermatitis, fiebre, urticaria, dolor abdominal, astenia, nausea, vómitos, prurito y parestesias.

Contraindicaciones de los anticoagulantes orales

- Embarazo (teratógeno)
- Alteraciones en la formación ósea
- Disección de la aorta
- Aneurisma cerebral
- Sangrado activo
- Hemorragia cerebrovascular
- Hemofilia
- Neurocirugía
- Cirugía oftálmica
- Cirugía mayor
- Discrasias sanguíneas
- Hipertensión severa no controlada
- Derrame pericárdico o pericarditis

Contraindicaciones absolutas y relativas*:*

Absolutas

- Hemorragia gastrointestinal actual

- Hemorragia cerebral o intraocular reciente
- Pericarditis
- Embarazo (para anticoagulantes orales, no para heparina)
- Hipertensión arterial grave no controlada

Relativas

- Alteraciones hemostáticas (congénitas o adquiridas, por ej. enfermedad hepática)
- Edad avanzada
- Hipertensión arterial
- Historia de hemorragia gastrointestinal
- Trombocitopenia
- Interacciones

Interacciones

Farmacocinéticas

Inducción o inhibición del metabolismo hepático

Disminución de la unión a proteínas

Farmacodinámicas

Sinergismo

Antagonismo competitivo con vitamina K

Control fisiológico alterado

La Warfarina tiene interacciones con aproximadamente 722 medicamentos, con 193 de estos se presentan interacciones de tipo mayor. Warfarina-Alimentos: Se recomienda precaución en el consumo de alimentos ricos en vitamina K espárragos, las hojas de lechuga, el brócoli, repollo, hígado entre otros. Antibióticos: Los antimicrobianos de alto espectro eliminan la flora intestinal inhibiendo la producción de la vitamina K.

Indicaciones o aplicaciones terapéuticas

Están indicados principalmente en la:

- Trombosis venosa profunda (TVP)
- Tromboembolismo pulmonar (TEP)
- Fibrilación auricular crónica
- Miocardiopatía dilatada
- Diámetro de aurícula izq. Mayor a 55 milímetros
- Prótesis valvular cardíaca
- Trombo intracavitario
- Recurrencia de tromboembolismo cerebral

Anticoagulantes orales Interacciones	
Incremento en el TP: **Farmacocinética:** - Amiodarona - Disulfirám - Metronidazol - Fluconazol - TMP-SMX **Farmacodinámica:** - Antiagregantes plaquetarios - Cefalosporinas 2a/3a gen. - Heparina - Hepatopatías - Hipertiroidismo	**Disminución del TP:** **Farmacocinética:** - Barbitúricos - Colestiramina - Rifampicina - Carbamazepina - Estrógenos - Glucocorticoides - Sucralfato **Farmacodinámica:** - Diuréticos - Vitamina K - Hipotiroidismo

Es de destacar que la utilización de estos fármacos requiere un estricto control de laboratorio a partir del índice internacional normalizado (INR), principalmente debido a que existen multiplex factores dependientes del paciente y factores externos, como la dieta u otros fármacos, que pueden interferir con ellos desde el punto de vista farmacodinámico o farmacocinéticos. Estas interacciones pueden determinar un control terapéutico subóptimo del paciente y el consiguiente desarrollo de trombosis o, por el contrario, de hemorragia o sangrado (principal efecto adverso de los anticoagulantes orales).

La Warfarina se utiliza para la anticoagulación crónica en pacientes de alto riesgo como en: la fibrilación auricular, con angioplastia coronaria, angina inestable, válvulas cardiacas mecánicas, posterior a IAM. Recordar que se debe monitorizar con INR. Es también útil en patologías autoinmunes que cursan con trastornos trombóticos: síndrome antifosfolipídico.

Se administran por vía oral. El efecto pleno se observa luego de varios días de administración. El tiempo de protrombina es el parámetro de laboratorio que indica la intensidad del efecto anticoagulante. La dosificación debe ajustarse para mantener el Tiempo de Protrombina entre 2 a 3 de INR (International Normalized Ratio).

Dosis de la Warfarina

La dosis habitual de inducción de la Warfarina

para adultos es de 10 mg/día durante 2 días, con una dosis posterior de mantenimiento diaria de 3 a 9 mg.

En pacientes adultos se recomienda de 0,04 a 0,08 mg/kg de Warfarina. Pero existe algún estudio en la subpoblación geriátrica en el que se observa una correlación negativa entre la edad y la dosis del tratamiento anticoagulante oral (TAO). Por este motivo, es aconsejable, en pacientes mayores de 70 años, iniciar el TAO a dosis más bajas, entre 14 y 16 mg semanales de o 35 mg semanales de Warfarina, y realizar el primer INR al tercer y quinto día de tratamiento, respectivamente. Con respecto a la población infantil-adolescente, se recomienda iniciar la Warfarina a dosis de 0,2 mg/kg. Asimismo, en un estudio prospectivo realizado por Andrew, se observó que a menor edad se precisaba mayor dosis de Warfarina.

Al incrementar la edad existen cambios en el metabolismo, eliminación renal, etc., éstos son más importantes cuando se prescriben fármacos con un estrecho intervalo terapéutico, como es el caso de la Warfarina. No obstante, existe poca información del efecto farmacológico de la Warfarina en subpoblaciones como las geriátricas y las infantiles.

Existen diferentes estudios en los cuales se plantea el riesgo-beneficio del TAO en pacientes mayores. Esta subpoblación se caracteriza por su labilidad, que viene determinada por: la fragilidad vascular, la mayor prevalencia de factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes mellitus, y la asociación con otros fármacos. Asimismo, la presencia de otras enfermedades que pueden predisponer a la hemorragia, como procesos tumorales o angiodisplasias de colon, y la mayor asociación con otros fármacos, pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos usados en TAO.

Con respecto a los niveles de INR en esta población, se ha observado que en los pacientes mayores de 70 años el riesgo de hemorragia se incrementa cinco veces cuando el INR es superior a 4, por esta razón se aconseja mantener el INR entre 2 y 3,57.

REFERENCIAS

- *Harvey R A, Champe P C. Finkel R, Clark M A, Cubeddu L X. Farmacologia, 4a. edicion. Barcelona (España). Lippincott Williams & Wilkins, 2009*
- *Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: Review of heparin induced thrombocytopenia. Circulation 2005; 111: 2671–83.*
- *Selleng K, Schütt A, Selleng S, et al. Studies of the anti-platelet factor 4/heparin immune response: adapting the enzyme-linked immunosorbent spot assay for detection of memory B cells against complex antigens. Transfusion 2010; 50: 32–9*
- *Martinuzzo ME, Cerrato GS, Iglesias Varela ML, et al. Levels of antiplatelet factor 4-heparin antibodies and 4T score for heparin induced thrombocytopenia. Medicina 2012; 72: 19-22.*
- *Warkentin TH, Greinacher A (Editors). Fundamental and Clinical Cardiology Series: Heparin-Induced Thrombocytopenia. Fifth Edition, Boca Raton, Fl: CRC Press, 2012*
- *Bahena-Vargas A, Baños de Mac Carthy G, De la Peña Diaz A, Velázquez MA. Fármacos que modifican la actividad hemostática. En: Mendoza-Patiño N. Farmacología médica. Buenos Aires. Editorial Medica. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana 2008*
- *Sedano MC, Flórez J. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinolisis, En: Jesús Flórez, Farmacología Humana. 6ª. Edición. Barcelona (España). Masson 2014*
- *Rosenfeld GC, Loose DS. Fármacos utilizados en los trastornos de la hemostasia. En: Farmacología, 4ª. Edición. España. Lippincott Williams & Wilkins 2007*
- *Vera-Carrasco O. Farmacología Hematológica. En: Compendio de Farmacología Humana. La Paz-Bolivia Elite impresiones 20019*
- *Santos Martínez MJ, Ramdomski M, Medina-Martin C. Farmacología de la trombosis y la hemostasia. En: Velásquez. Farmacología Básica y Clínica, 49ª. Edición. Argentina. Editorial Medica Panamericana 2018*