

Programa Integral de Formación Continuada en Atención Primaria

TEMA 3

Alteraciones de las pruebas de coagulación y tratamiento anticoagulante

Elisa Orna

Sección de Hemostasia. Laboratorio de Hematología. Institut Català d'Oncologia.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Objetivos de aprendizaje

- **Conocer los nuevos avances en la fisiología de la hemostasia.**
- **Saber interpretar los resultados de los estudios de coagulación y reconocer la existencia de una coagulopatía.**
- **Conocer los fármacos anticoagulantes disponibles en la actualidad y sus indicaciones.**

Cada tema está acreditado por el
Consell Català de Formació Continuada
de les Professions Sanitàries-
Comisión de Formación Continuada del
Sistema Nacional de Salud con
5,5 créditos



El médico de atención primaria como hematólogo

Coordinador: Dr. Jordi Juncà

Servicio de Hematología. Institut Català
d'Oncologia. Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

1. Algunos avances en hematología

SÓLO DISPONIBLES EN

www.sietediasmedicos.com

2. Enfoque diagnóstico
de las anemias

3. Alteraciones en las pruebas
de coagulación y tratamiento
anticoagulante

4. Importancia de la fórmula
leucocitaria

5. La transfusión de componentes
sanguíneos

6. Caso clínico interactivo



Fisiología de la hemostasia

El sistema de la hemostasia es un conjunto de estructuras celulares y proteínas cuya función principal es impedir la extravasación de sangre cuando se produce una lesión vascular. Comprende tres compartimentos anatómicos: la pared vascular, las plaquetas y las proteínas de la coagulación que se encuentran en el plasma.

Comprender la fisiología de este sistema permite interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio y entender el mecanismo de acción de los diferentes fármacos antitrombóticos.

Clásicamente se ha explicado el fenómeno de la hemostasia focalizando la atención en los factores de la coagulación. Según este modelo, la coagulación se produce por dos vías diferentes, la vía intrínseca y la extrínseca, que convergen en una vía común para formar finalmente monómeros de fibrina

que el factor XIII une entre sí dando estabilidad al coágulo.

En los últimos años, gracias al avance en los conocimientos de la fisiología de la hemostasia, ha ido surgiendo una nueva manera de explicar el proceso de la coagulación: el modelo celular. En él se destaca la importancia de las superficies celulares (plaquetas y células endoteliales) donde se desarrolla todo el proceso, que además de aportar la superficie para que tengan lugar las diferentes reacciones, permiten que éstas queden limitadas a las zonas donde se ha producido la lesión vascular. La división en vía intrínseca y extrínseca desaparece para dar paso a una explicación del proceso de la hemostasia en tres fases: iniciación, amplificación y propagación.

• **Fase de iniciación.** Transcurre en las células que expresan factor tisular (FT). El FT es una glucoproteína transmembrana que las células sanguíneas

y endoteliales no expresan en situación basal, pero que es muy abundante en la capa adventicia de los vasos sanguíneos. Así, cuando se produce la lesión vascular, queda expuesto el FT, al que se unirá el factor VIIa circulante para formar un complejo cuya misión principal es activar los factores X e IX. Al mismo tiempo, las plaquetas se adhieren a la zona donde se ha producido la lesión y se activan parcialmente, liberando parte del contenido de sus gránulos citoplasmáticos, donde se encuentra entre otras sustancias procoagulantes el factor Va.

El factor X activado por el complejo FT-FVIIa se une al factor Va y se producen pequeñas cantidades de trombina.

Este factor Xa localizado en la superficie de la célula donde tiene lugar todo este proceso está relativamente protegido de ser inactivado por proteasas plasmáticas. Sin embargo, cuando se disocia del complejo FT-VIIa y pasa a la circulación, es rápidamente inhibido por dos proteínas con acción anticoagulante: el inhibidor de la vía del factor tisular y la antitrombina. Así se evita que el estímulo iniciador de la coagulación sea excesivo y se propague por el sistema vascular.

- **Fase de amplificación.** La pequeña cantidad de trombina generada en la fase anterior produce activación de las plaquetas y de los factores V, VIII e XI que se encuentran en la superficie de las plaquetas.
- **Fase de propagación.** Sucede en la superficie plaquetaria. El factor IX, que según hemos visto es activado en la fase de iniciación por el complejo FT-FVIIa, se une al FVIIIa y forma el llamado complejo tenasa (de *ten*, diez), que activará al FX. Este FXa se une al factor Va para formar el complejo protrombinasa, que cataliza el paso de protrombina a trombina, y ésta se produce en una cantidad suficientemente elevada para formar fibrina. Además, el factor XI que se activa en la fase de amplificación es capaz de producir más cantidad de FIXa, potenciando más el estímulo coagulativo.

Para que el proceso de coagulación quede limitado a la zona dañada, el organismo cuenta con mecanismos anticoagulantes también en esta fase. Así, en la superficie de la célula endotelial encontramos el sistema de la trombosmodulina/proteína C/proteína S, que inactiva los factores VIIIa e Va, y en el plasma encontramos la antitrombina, una proteína capaz de inhibir la trombina, y cuya acción se ve potenciada por heparinoides localizados en la superficie endotelial.

Por otro lado, tras formarse el coágulo que impide la extravasación de sangre e iniciarse la reparación de la pared vascular, comienza el proceso de la fibrinólisis. El activador del plasminógeno tisular (t-PA) y el activador del plasminógeno tipo urocina (u-PA) permiten la formación de plasmina; ésta romperá la fibrina, y en la sangre aparecerán productos de degradación de la fibrina como el D-dímero. El sistema fibrinolítico es controlado por algunas proteínas inhibitorias del proceso, como el inhibidor del plasminógeno tisular tipo 1 o la alfa-2-antiplasmina.

Cuando se produce una alteración en los mecanismos procoagulantes descritos (déficit de alguno de los factores de la coagulación o de la adhesión/agregación plaquetaria), puede aparecer un trastorno hemorrágico. Si, por el contrario, el defecto afecta a alguno de los mecanismos anticoagulantes, se genera un estado de trombofilia, es decir, un aumento de la probabilidad de que aparezcan fenómenos trombóticos.

Clasificación de las enfermedades de la hemostasia

Las enfermedades de la hemostasia pueden clasificarse en dos grandes grupos: trastornos hemorrágicos o hipocoagulabilidad, y trombofilia o hipercoagulabilidad.

Hipocoagulabilidad

Alteraciones de las plaquetas.

Trombopatías

Existen trombopatías congénitas y adquiridas. Entre las trombopatías con-

génitas más conocidas se encuentran la trombostenia de Glanzmann (disfunción del receptor GPIIb/IIIa de la superficie de la plaqueta), la enfermedad de Bernard-Soulier (defecto del receptor GPIb), alteraciones de los gránulos del citoplasma de las plaquetas (gránulos alfa y gránulos densos, que contienen diferentes citocinas procoagulantes) y defectos *aspirin-like* (anomalías de la ciclooxigenasa/tromboxano A₂).

De forma adquirida, evidentemente la situación más habitual, también se puede producir un defecto de la función plaquetaria, como sucede en los pacientes con hepatopatía crónica, en la insuficiencia renal, en los síndromes mieloproliferativos crónicos y los síndromes mielodisplásicos, o con el consumo de algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos. En estas situaciones la cifra de plaquetas puede ser normal o incluso encontrarse elevada, pero su función es anormal, y se producen hemorragias que ocasionalmente pueden ser graves.

En este apartado incluiremos también la enfermedad de Von Willebrand. El factor de Von Willebrand es una proteína con una doble función: por un lado, se une al factor VIII que circula en la sangre e impide su degradación; por otro, actúa como puente de unión de las plaquetas al subendotelio cuando se produce una rotura de la capa endotelial, y participa también en la unión de las plaquetas entre sí. Cuando existe un déficit cuantitativo o cualitativo de esta proteína hablamos de enfermedad de Von Willebrand. Es la coagulopatía congénita más común. También existe la enfermedad de Von Willebrand adquirida, debida a la producción de autoanticuerpos contra este factor.

Deficiencias de los factores de la coagulación

Como hemos visto en la introducción, los factores de la coagulación son proteínas que intervienen en diferentes reacciones químicas cuya finalidad prin-

cial es la formación de fibrina. Todos son de síntesis hepática. Los factores II, VII, X y IX necesitan para ser activos la presencia de vitamina K; por ello son conocidos como factores dependientes de la vitamina K.

Existen defectos congénitos de cada uno de los factores. La hemofilia A es el déficit de factor VIII, y el déficit de factor IX se conoce como hemofilia B. Cuando la actividad de los factores VIII o IX es inferior al 1% hablamos de hemofilia grave, que cursa con una clínica hemorrágica severa; si la actividad del factor se encuentra entre el 1 y el 5% la hemofilia se clasifica como moderada, y por encima del 5% sería una hemofilia leve, con complicaciones hemorrágicas menos frecuentes. El déficit de factor XI se conoce también como hemofilia C; las manifestaciones hemorrágicas en este trastorno son muy variables, tanto entre diferentes individuos como en un mismo individuo en diferentes momentos de su vida. Se han descrito deficiencias congénitas de todos los factores: VII, V, X, II (trombina) y I (fibrinógeno).

El déficit de los factores de coagulación también puede ser adquirido (anticuerpos inhibidores específicos, hepatopatías, déficit de vitamina K). La hemofilia adquirida es un trastorno autoinmune en el que se generan autoanticuerpos contra un determinado factor de la coagulación. Los más comunes son los anticuerpos anti-factor VIII, pero se han descrito autoanticuerpos contra todos los factores. Es una enfermedad grave, con una elevada morbimortalidad y que puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en edades avanzadas.

Puesto que los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado, es lógico encontrar un déficit de éstos en la hepatopatía crónica. Sin embargo, el factor VIII se encuentra característicamente elevado en estos pacientes.

Un déficit de vitamina K (por deficiente ingesta alimentaria, existencia de malabsorción intestinal, tratamiento

con determinados antibióticos que alteran la flora bacteriana o administración de anticoagulantes orales como el acenocumarol y la warfarina) generará una deficiencia de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X).

Por último, en algunas situaciones graves en las que existe una activación excesiva de la coagulación y un consumo importante de los factores, como la coagulación intravascular diseminada, podemos encontrar un déficit de todos ellos.

Alteraciones de la pared vascular

Ante la existencia de diátesis hemorrágica, a menudo nos planteamos la posibilidad de que exista algún defecto en las plaquetas o en los factores de la coagulación. Sin embargo, no debemos olvidarnos de la pared vascular. Sus alteraciones pueden causar equimosis, petequias, o sangrados mucosos de intensidad leve o moderada.

Algunas enfermedades hereditarias cursan con defectos en la pared de los vasos sanguíneos; así sucede, por ejemplo, en la enfermedad de Rendu-Weber-Osler, el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos, la osteogénesis imperfecta y los hemangiomas cavernosos.

Mucho más frecuente es encontrar problemas vasculares adquiridos. Cuando un paciente presenta púrpura o equimosis de forma espontánea o ante mínimos traumatismos, deberá ser evaluado en busca de alguna de las enfermedades asociadas a defectos adquiridos de la pared vascular. Las más habituales son la diabetes mellitus, el síndrome de Cushing, las enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide, dermatomiositis, púrpura de Schönlein-Henoch) y la existencia de una paraproteína (mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström, amiloidosis, crioglobulinemia). También en procesos alérgicos, infecciosos y por la acción de algunos fármacos pueden formarse inmunocomplejos que induzcan daño vascular.

Trombofilia

Con este término nos referimos a la presencia de una alteración que aumenta el riesgo de aparición de trombosis.

La enfermedad tromboembólica es una de las principales causas de muerte en el mundo desarrollado. Además, se asocia asimismo a una elevada morbilidad: paresia por ictus isquémicos no mortales, insuficiencia cardíaca asociada en la enfermedad isquémica coronaria, pérdida de visión por trombosis de los vasos retinianos, pérdidas fetales recurrentes por trombosis de la placenta y síndrome posflebítico asociado a múltiples trombosis venosas profundas.

Es ampliamente conocido que algunas condiciones clínicas conllevan un aumento del riesgo de trombosis: la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anti-2-glucoproteína), las neoplasias sólidas y hematológicas, la inmovilización prolongada, el embarazo, la toma de anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal de las neoplasias de mama, y el aumento de los niveles de homocisteína en sangre (en el déficit de las vitaminas B₆ y B₁₂ y de ácido fólico o por existencia del polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa [MTHFR]). Pero también existen alteraciones congénitas de los mecanismos anticoagulantes naturales. El déficit de proteína C, de proteína S y de antitrombina y las mutaciones G20210A del gen de la protrombina y el factor V Leiden son alteraciones que pertenecen al grupo de las trombofilias hereditarias. Se sospechará la existencia de alguna de estas alteraciones cuando la trombosis se presente en un paciente joven, sea recurrente, suceda en una localización atípica o exista asociación familiar.

La antitrombina es una proteína sintetizada en el hígado que inhibe la trombina y los factores Xa, IXa, XIa y XIIa. El déficit congénito de antitrombina se hereda de forma autosómica dominan-

te, y se caracteriza por la ausencia de esta proteína o por su presencia de una forma disfuncional. La proteína C, también sintetizada en el hígado al igual que su cofactor la proteína S y ambas dependientes de la vitamina K, inactiva los factores Va y VIIIa. El déficit también puede ser antigénico o funcional, y se hereda de forma autosómica dominante en ambas proteínas. Antes de diagnosticar un déficit congénito, hemos de descartar situaciones adquiridas en las que estas proteínas se encuentran disminuidas, como la hepatopatía crónica, el síndrome nefrótico, ña coagulación intravascular diseminada, el embarazo en el caso de la proteína S o estados inflamatorios del organismo en el caso de la proteína C. Los niveles de proteína S y proteína C también disminuyen cuando existe un déficit de vitamina K o durante el tratamiento con warfarina y acenocumarol, y durante el tratamiento con heparina desciende la antitrombina.

El factor V de Leiden es una mutación en el gen que codifica este factor, sintetizándose un factor V que es resistente a la acción inhibitoria de la proteína C. La sustitución de una guanina por una adenina en la posición 20210 del gen de la protrombina produce un incremento en los niveles de esta proteína.

También se ha demostrado que el aumento de los niveles de factor VIII se asocia a un mayor riesgo de sufrir enfermedad tromboembólica. Otras alteraciones que se han asociado a trombosis son las disfibrinogenemias, el déficit del cofactor II de la heparina, el polimorfismo C46T del factor XII y el genotipo 4G/4G del gen del inhibidor del plasminógeno tisular tipo I (PAI-1), que conlleva una disminución de la actividad de esta enzima.

Diagnóstico de las alteraciones de la hemostasia

Historia clínica

El tipo de manifestaciones hemorrágicas que sufre el paciente puede orientarnos hacia la causa que las produce.

En las trombotopatías y en las alteraciones de la pared vascular suelen existir petequias, equimosis y hemorragias mucosas (gingivorragias, epistaxis, sangrados digestivos y genitourinarios). El los defectos de la fibrinofórmación son más frecuentes los hematomas, sangrados retroperitoneales, del sistema nervioso central y tras intervenciones quirúrgicas. Es importante preguntar también acerca de los antecedentes familiares.

Pruebas de laboratorio

Como ya se ha señalado, en la actualidad existe un nuevo modelo que trata de explicar el fenómeno de la hemostasia. Sin embargo, el esquema clásico sigue teniendo utilidad para interpretar los resultados de los estudios de coagulación.

Antes de iniciar la explicación de los diferentes test analíticos, quisiera comentar un aspecto al que muchas veces se presta poca atención pero que es fundamental para poder obtener unos resultados valorables: la fase preanalítica. Es imprescindible que las condiciones de obtención de la muestra y su transporte y manejo posterior sean correctas. Para obtener la muestra debe realizarse una punción venosa lo menos traumática y más rápida posible. La sangre deberá mezclarse con citrato sódico en una proporción adecuada, lo que impide que se desencadene la coagulación mediante el bloqueo del calcio. Para el transporte es preferible que la sangre se mantenga a temperatura ambiente, y no en frío, ya que al enfriar la muestra podríamos activar el factor VII. Además, la determinación analítica deberá realizarse en un periodo de tiempo breve, preferiblemente inferior a 2 horas, puesto que con tiempos superiores se deterioran los factores de la coagulación.

Estudio de las plaquetas

Ante la sospecha de una trombotopatía se llevarán a cabo un recuento plaquetario y una revisión de la morfología de las plaquetas con el microscopio óptico. La prueba clásica para estudiar su

Tabla 1. Causas de alargamiento aislado del TP

- Déficit congénito de factor VII, V, X o II
- Anticuerpos contra los factores VII, V, X o II
- Déficit de vitamina K
- Hepatopatía
- Tratamiento con acenocumarol o warfarina

función ha sido el tiempo de hemorragia o tiempo de Ivy, consistente en realizar un corte en la piel del antebrazo y registrar el tiempo que tarda en ceder el sangrado. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas, como el analizador de la función plaquetaria PFA-100. Para obtener más información puede recurrirse a los estudios clásicos de agregación plaquetaria, en los que se analiza cómo se produce la agregación en presencia de diferentes inductores.

Estudio de la fase plasmática de la coagulación

Tiempo de protrombina o tiempo de Quick

El tiempo de protrombina (TP) explora la vía extrínseca. El TP se prolonga cuando existe un déficit congénito de factor VII, X, V o II, un déficit de vitamina K, hepatopatía, coagulación intravascular diseminada o tratamiento con acenocumarol o warfarina (tabla 1).

Tiempo de tromboplastina parcial activada o tiempo de cefalina

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) explora la vía intrínseca. Se prolonga en las deficiencias de calicreína y de quinínógeno de alto peso molecular, en el déficit congénito de factores XII, XI, IX y VIII, cuando existen anticuerpos contra estos factores, en presencia de un anticoagulante lúpico, o en el tratamiento con heparina. En consecuencia, un TTPA alargado no siempre indica la existencia de un trastorno hemorrágico, sino que puede asociarse a un mayor riesgo de trombosis (anticoagulante lúpico) o carecer de implicaciones trombóticas ni hemorrágicas (déficit de calicreína, quinínógeno de alto peso molecular). El TTPA

también es sensible, aunque en menor grado, al déficit de los factores de vía común (X, V, II y fibrinógeno). Puesto que en la enfermedad de Von Willebrand el factor VIII puede estar disminuido (recordemos que una de las funciones del factor de Von Willebrand es estabilizar el factor VIII circulante), también es posible encontrar el TTPA alargado en esta patología (tablas 2 y 3).

El TTPA y el TP permiten detectar la mayor parte de los trastornos hemorrágicos producidos por un defecto de los factores de la coagulación. Únicamente el factor XIII no es explorado por ninguno de estos dos parámetros.

Tiempo de trombina

El tiempo de trombina (TT) está alargado en presencia de heparina o cuando existen alteraciones cuantitativas o cualitativas del fibrinógeno. En el tiempo de reptilase la trombina es sustituida por un veneno de serpiente (reptilase) que es insensible a la heparina. Si es normal, la causa del TT alargado es la presencia de heparina. Si sigue alterado, lo es el fibrinógeno.

Otros estudios

En los laboratorios de hemostasia se pueden llevar a cabo otras técnicas más especializadas para diagnosticar alteraciones de la hemostasia: microscopía electrónica de las plaquetas, estudio de éstas por citometría de flujo, dosificación de los factores de coagulación, determinación de los niveles antigénicos de factor de Von Willebrand y de su actividad, análisis de los multímeros de esta proteína y técnicas para la detección de inhibidores o autoanticuerpos contra factores. En los laboratorios de biología molecular se puede caracterizar la alteración genética responsable de estos trastornos.

Estudios de trombofilia

Ante la sospecha clínica de un estado de trombofilia, es imprescindible determinar la antitrombina, la resistencia a la proteína C activada, la proteína S, la proteína C, el factor VIII, el factor V

Tabla 2. Causas de alargamiento aislado del TTPA

- Déficit congénito de factor XII, XI, IX o VIII
- Anticuerpos contra los factores XII, XI, IX o VIII
- Anticoagulante lúpico
- Enfermedad de Von Willebrand
- Tratamiento con heparina

Tabla 3. Causas de alargamiento simultáneo del TTPA y el TP

- Hepatopatía crónica evolucionada
- Coagulación intravascular diseminada
- Déficit severo de factores de vía común (V, X, II, I)

Tabla 4. Estudio básico de trombofilia

- Antitrombina
- Resistencia a la proteína C activada
- Proteína S
- Proteína C
- Factor V de Leiden
- Mutación G20210A del gen de la protrombina
- Factor VIII
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Homocisteinemia

de Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina, los anticuerpos antifosfolípidos y los niveles de homocisteína. En función de la historia clínica del paciente y de los resultados de este estudio básico, podrá ampliarse la investigación a algunos de los parámetros explicados en el apartado anterior que se ha visto tienen asociación con la trombosis (tabla 4).

Tratamiento anticoagulante

Como hemos indicado en apartados anteriores, la enfermedad tromboembólica es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental y conlleva una importante morbilidad asociada. Una gran parte de la población se encuentra en tratamiento anticoagulante, y la cifra va aumentando de forma exponencial con el paso de los años.

Anticoagulantes orales

Warfarina y acenocumarol

Hasta ahora los únicos anticoagulantes orales disponibles eran la warfarina y el acenocumarol. Ambos son fármacos antivitaminas K, con el mismo mecanismo de acción: bloquean el ciclo oxidación-reducción de la vitamina K, con lo que no se generan radicales CO_2 , que son imprescindibles para la carboxilación del ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X; por consiguiente, estos factores quedan inactivos, sin poder realizar su función. La principal diferencia entre estos dos anticoagulantes es su vida media, de 2 días para la warfarina y de sólo unas horas para el acenocumarol. De ahí que la warfarina sea más estable; el olvido de una dosis no implica salirse del rango terapéutico. Sin embargo, es menos versátil, lo que puede tener importancia cuando queremos suspender el tratamiento anticoagulante para realizar un procedimiento invasivo: si el paciente toma acenocumarol, podremos realizar el procedimiento 3 días después de la suspensión, mientras que si toma warfarina deberemos esperar al menos 5 días. Lo mismo sucede con el reinicio del tratamiento: el tiempo para alcanzar el rango terapéutico será mucho mayor con la warfarina.

Debido a su unión a proteínas plasmáticas y al metabolismo hepático, estos fármacos presentan múltiples interacciones medicamentosas y alimentarias. Los alimentos ricos en vitamina K, como los vegetales, inhiben su efecto, al igual que algunos fármacos, como la rifampicina o los barbitúricos. Por el contrario, otros fármacos pueden potenciar el efecto de la warfarina y el acenocumarol, como la amiodarona, las sulfamidas o las cefalosporinas de última generación. También el alcohol, las hepatopatías y las diarreas tienen este efecto sobre los anticoagulantes orales.

Otra de las principales características de estos fármacos es su estrecha ventana terapéutica, que conlleva la necesidad de monitorización para evitar recurrencias trombóticas o complicacio-

nes hemorrágicas. Para realizar esta monitorización se utiliza el TP, que como ya hemos visto se altera cuando existe déficit de factores dependientes de la vitamina K. Sin embargo, los reactivos utilizados en distintos laboratorios pueden ser diferentes, motivo por el cual se creó la INR (razón internacional normalizada), para uniformar las posibles diferencias y homologar el efecto de todos los reactivos de laboratorio. La INR que se emplea como rango terapéutico en la mayoría de las patologías es 2-3. Puede ser mayor (2,5-3,5 o incluso 3-4) en el caso de válvulas cardíacas mecánicas de diseño antiguo o en pacientes que embolizan a pesar de tener un rango de anticoagulación adecuado.

Los fármacos anticoagulantes orales se emplean en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa. Así, estará indicada su utilización en los siguientes casos: en la fibrilación auricular crónica y paroxística en pacientes mayores de 65 años y en menores de 65 años pero con factores de riesgo asociados (hipertensión arterial, diabetes, accidente cerebrovascular o embolia previa, insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección ventricular); en las prótesis valvulares mecánicas (la anticoagulación será de por vida) y biológicas (tratamiento durante 3 meses); en la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada y la insuficiencia cardíaca cuando exista fibrilación auricular asociada o trombo intraventricular; en el accidente cerebrovascular de origen cardioembólico, y en la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la hipertensión pulmonar crónica.

En cuanto a las reacciones adversas de estos fármacos, la más frecuente es la hemorragia. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que estas hemorragias se asocian a algún factor desencadenante concreto, por lo que nunca se atribuirán exclusivamente al tratamiento anticoagulante y deberemos realizar estudios diagnósticos para localizar la causa primera del sangrado. Otras reacciones adversas menos habituales son la aler-

Tabla 5. Fármacos anticoagulantes

Fármaco	Mecanismo de acción	Vía de administración
Antivitamina K (warfarina y acenocumarol)	Bloquean el ciclo oxidación-reducción de la vitamina K	Oral
Heparina no fraccionada	Potencia la antitrombina Acción anti-IIa y anti-Xa	Intravenosa/subcutánea
Heparina de bajo peso molecular	Potencia la antitrombina Acción anti-Xa,	Subcutánea
Fondaparinux	Anti-Xa directo	Subcutánea
Hirudina	Anti-IIa directo	Intravenosa
Dabigatrán	Anti-IIa directo	Oral, 2 veces al día
Rivaroxabán	Anti-Xa directo	Oral, 1 vez al día
Apixabán	Anti-Xa directo	Oral, 2 veces al día

gia, la necrosis cutánea (cuando existe un déficit de proteína S y C asociado) y, en el caso del acenocumarol, la alopecia. Cuando necesitemos revertir el efecto del tratamiento anticoagulante por la aparición de una complicación hemorrágica grave o por la necesidad de realizar una cirugía o procedimiento invasivo urgente, administraremos vitamina K, que es el antagonista natural de los anticoagulantes orales. Sin embargo, como su efecto es lento, si necesitamos revertir el efecto anticoagulante de forma inmediata, habrá que administrar además plasma fresco congelado o concentrados de complejo protrombínico comerciales.

Otros fármacos anticoagulantes

El arsenal terapéutico para tratar la enfermedad tromboembólica ha aumentado considerablemente en los últimos años (tabla 5).

Hasta hace poco tiempo, los únicos fármacos disponibles, junto con los antivitamina K, eran la heparina no fraccionada y la hirudina. La primera (heparina sódica o cálcica) ejerce su función potenciando el efecto anticoagulante natural de la antitrombina e inhibiendo así la trombina y el factor Xa. La hirudina es un inhibidor directo de la trombina, que se administra por vía parenteral y se asocia a una tasa considerable de complicaciones hemorrágicas.

Más tarde aparecieron las heparinas de bajo peso molecular, que presentan

fundamentalmente actividad anti-Xa y muy poca acción antitrombina, a diferencia de la heparina no fraccionada, por lo que su potencial hemorrágico es menor. Además, se administran por vía subcutánea, de modo que no es necesaria la hospitalización para su uso.

Otro de estos nuevos fármacos es el fondaparinux, un inhibidor sintético selectivo del factor Xa. Su acción se encuentra mediada por la antitrombina, como en el caso de las heparinas. Está indicado en la profilaxis de la enfermedad trombótica venosa asociada a la cirugía ortopédica o abdominal y a la inmovilización en pacientes no quirúrgicos, y en el tratamiento de la trombosis venosa superficial y profunda, de la tromboembolia pulmonar y del síndrome coronario agudo.

Pero la auténtica revolución en el tratamiento anticoagulante se está iniciando en el momento actual con la llegada de los nuevos anticoagulantes orales. Estos fármacos tienen una acción más predecible y una mayor ventana terapéutica que los antivitamina K, y no presentan tantas interacciones medicamentosas ni alimentarias, por lo que tienen la gran ventaja de no necesitar monitorización. Aparecen como los potenciales «sustitutos» del acenocumarol y la warfarina, pero aún quedan algunos aspectos por clarificar, como la ausencia de antídoto o la eficacia en los pacientes portadores de válvulas cardíacas. Los fármacos dis-

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA DIARIA

- En el diagnóstico de las coagulopatías es fundamental tener en cuenta los antecedentes patológicos personales y familiares del paciente y el tipo de manifestaciones clínicas que presenta.
- Puesto que las variables de la fase preanalítica pueden condicionar el resultado del análisis, es imprescindible repetir la determinación del parámetro alterado en otra extracción diferente.
- A la hora de indicar un tratamiento anticoagulante, deberá hacerse siempre una evaluación tanto de su beneficio como de su riesgo.

ponibles actualmente son dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina. Las indicaciones aprobadas a día de hoy son: profilaxis primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla programadas y profilaxis del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. En esta última indicación la dosis es de 150 mg/12 h. La eliminación es fundamentalmente renal, y se desaconseja su uso si el aclaramiento de la creatinina (ACr) es inferior a 30 mL/min. En la insuficiencia renal leve no es necesario ajustar la dosis, y en la insuficiencia renal moderada (ACr 30-49 mL/min) la dosis recomendada es de 150 mg/12 h, pero debe considerarse una reducción si existe alto riesgo de sangrado. En cuanto a las interacciones medicamentosas, debe disminuirse la dosis (110 mg/12 h) cuando se admi-

nistra conjuntamente con verapamilo, y está contraindicado el uso concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona. También se recomienda la dosis reducida en pacientes de 80 años o más y en individuos con un riesgo hemorrágico elevado.

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa. Las indicaciones aprobadas son las mismas que para dabigatrán y además puede utilizarse en el tratamiento de la TVP y el TEP, así como en la prevención de recurrencias. En la fibrilación auricular la dosis es de 20 mg/24 h. También debe administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal: se reducirá la dosis a 15 mg/24 h en la insuficiencia renal moderada y grave (ACr 15-49 mL/min), y se desaconseja su uso cuando el ACr es inferior a 15 mL/min. Tampoco se recomienda este fármaco en pacientes en tratamiento con antimicóticos azólicos o inhibidores de la protea-

sa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta el punto de aumentar el riesgo de hemorragias.

Apixabán es, al igual que rivaroxabán, un inhibidor directo del factor Xa. Su uso está aprobado en la profilaxis primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla programadas y en la profilaxis del ictus y la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular, siendo la dosis en esta última indicación de 5 mg/12 h. Ha de reducirse a 2,5 mg/12 h en caso de insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min), o cuando el paciente cumple al menos dos de los siguientes criterios: edad igual o superior a 80 años, peso igual o inferior a 60 kg y creatinina sérica igual o superior a 1,5 mg/dL. No se recomienda su uso si el ACr es inferior a 15 mL/min ni en pacientes en tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH. ■

Bibliografía

- Bick RL, ed. Disorders of Thrombosis and Hemostasis. Clinical and Laboratory Practice, 3^o. ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 41-48.
- Vives JL, Aguilar JL, eds. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 3.^o ed. Barcelona: Masson, 2006.