

Trombosis Clínica y farmacoterapia

■ SALVADOR GIMÉNEZ SERRANO • Médico de familia.

La trombosis es una de las causas más destacadas de mortalidad en los países desarrollados. Basta este dato para justificar la necesidad del profesional de la salud, también el farmacéutico, de actualizar sus conocimientos al respecto, para poder atender de forma cualificada las consultas o dudas de sus clientes. Ése es el objetivo del presente trabajo.

La trombosis representa la formación de un trombo en el sistema circulatorio, en el interior de un vaso sanguíneo o del corazón. El trombo, del griego *thrombos* (grumo, coágulo) es un cuerpo sólido integrado por plaquetas y fibrina, que se forma a causa de una lesión endotelial, un retardo de la corriente sanguínea o una alteración de la composición química de la sangre.

En condiciones normales, la trombosis es un proceso ligado al mantenimiento de la salud orgánica, pero en presencia de factores que lo favorecen, este proceso, y sobre todo sus consecuencias en forma de complicaciones circulatorias, se convierten, como se ha subrayado, en una de las causas de mayor mortalidad en los países industrializados occidentales.

Para comprender mejor el proceso de trombosis hay que hacer referencia a la hemostasia.

HEMOSTASIA

La hemostasia es el proceso fisiológico que mantiene la integridad del árbol



vascular evitando las hemorragias y restituyendo a la normalidad las lesiones del endotelio vascular. El proceso de hemostasia consta de 4 fases:

- Vasoconstricción localizada del área afectada.
- Formación de un agregado o trombo de plaquetas sobre la superficie vascular lesionada.
- Formación de fibrina que refuerza el trombo plaquetario, produciéndose la verdadera coagulación de la sangre.
- Eliminación de los depósitos de fibrina o fibrinólisis.

El endotelio vascular, es decir, la capa más interna que recubre las paredes interiores de los vasos sanguíneos, cuando se lesiona, por la causa que sea, inicia una reacción en cadena que tiene como resultado la formación de un trombo o coágulo sanguíneo. Esta reacción tiene como objetivo inicial evitar o prevenir una hemorragia y posteriormente, restituir la lesión endotelial.

Vasoconstricción

La vasoconstricción, que dura unos 30 segundos, tiene como objetivo enlentecer la circulación sanguínea y facilitar la formación del trombo o coágulo plaquetario.

La reacción plaquetaria se desarrolla a través de dos mecanismos: adhesión y agregación. En la fase de adhesión, las plaquetas se adhieren a la superficie del endotelio vascular lesionada, gracias a unas glucoproteínas, especialmente las GP IIb, IIIa, presentes en la membrana celular de las plaquetas, y a la presencia en el plasma de un factor de la coagulación, el factor von Willebrand (vWF).

Agregación plaquetaria

Para la fase de agregación plaquetaria, además de la presencia de estos factores y de calcio, entre otros elementos, es necesaria la presencia de la prostaglandina tromboxano A₂ (TXA₂). El TXA₂, un potente vasoconstrictor e inductor de la agregación plaquetaria, es el producto formado por la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX) sobre el ácido araquidónico, un fosfolípido presente en todas las membranas celulares, incluidas las plaquetas y las células del endotelio vascular. La plaqueta, al ser una célula sin núcleo, solamente es capaz de producir este compuesto como resultado de la acción de la enzima ciclooxigenasa. Sin embargo, las células endoteliales son capaces de metabolizar el ácido araquidónico para producir otra prostaglandina, la prostaciclina o PGI₂. Las acciones de la prostaciclina son las opuestas a las del TXA₂, es decir, tiene acción vasodilatadora y antiagregante

Tabla I. Factores de la coagulación

Número	Nombre
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Factor hístico (tromboplastina hística)
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina
Factor VI	Actualmente no se emplea
Factor VII	Proconvertina
Factor VIII	Factor antihemofílico A
Factor IX	Factor Christmas o factor antihemofílico B
Factor X	Factor Stuart
Factor XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA)
Factor XII	Factor Hageman o de contacto
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina Precalicroína Cinínogeno de alto peso molecular Factor von Willebrand

gante plaquetaria. El equilibrio en este sistema es una de las claves del mantenimiento de una correcta función de la hemostasia.

Formación de fibrina

La formación de fibrina, para estabilizar y reforzar el trombo, tiene lugar gracias a la coagulación plasmática que consiste en la transformación del fibrinógeno en fibrina. Para ello, tiene que formarse una enzima proteolítica llamada trombina a partir de la activación de su precursor, la protrombina. Este proceso tiene lugar gracias a la reacción en cascada de activación de los llamados factores de la coagulación, que se identifican mediante números romanos, del I al XIII (tabla I). La activación de la protrombina a través de los factores de coagulación puede realizarse mediante dos vías o sistemas distintos: el intrínseco y el extrínseco, en el que participan distintos factores de la coagulación, aunque ambos tienen una vía final común. El resultado es la

producción de trombina, que transforma el fibrinógeno en fibrina y da estabilidad al trombo.

Por supuesto, existen compuestos inhibidores naturales de la coagulación (tabla II) para que no haya un desequilibrio en este sistema. Son los siguientes: antitrombina III (ATIII), alfa-2-macroglobulina (alfa₂-M), alfa-1-antitripsina (alfa₁-AT), C1-inhibidor (C₁-inh), alfa-2-antiplasmina (alfa₂-AP), cofactor II de heparina (HC II), proteína C (PC) y proteína S (PS).

Fibrinólisis

El proceso de fibrinólisis, es decir de destrucción de la fibrina que se ha formado durante la coagulación sanguínea, es necesario para la destrucción del coágulo, lo cual permitirá la mejora del flujo sanguíneo. Para ello, debe formarse una sustancia activa llamada plasmina a partir de un precursor inactivo que se encuentra en el plasma, el plasminógeno. Su activación se produce básicamente a través de la acción de un activador que se encuentra en las

Tabla II. Inhibidores naturales de la hemostasia

Coagulación	Fibrinólisis
Antitrombina III (AT III)	Alfa-2-antiplasmina (alfa2-AP)
Alfa-1-antitripsina (alfa1-AT)	Alfa-2-macroglobulina (alfa2-M)
Alfa-2-antiplasmina (alfa2-AP)	Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)
Alfa-2-macroglobulina (alfa2-M)	
C1-inhibidor (C1-inh)	
Cofactor II de heparina (HC II)	
Proteína C (PC)	
Proteína S (PS)	

Tabla III. Enfermedades de la hemostasia hemorrágicas**Alteraciones de la pared vascular (púrpuras angiopáticas)***Angiopatías hemorrágicas congénitas*

Por malformaciones vasculares

Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler

Angioqueratoma corporis diffusum o enfermedad de Fabry

Por alteración del tejido conjuntivo

Síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Grönwald-Strandberg

Síndrome de Marfan

Pseudoxantoma elástico

Osteogénesis imperfecta

Prolongación aislada del tiempo de sangría

Angiopatías hemorrágicas adquiridas

Púrpuras vasculares inmunopáticas

Enfermedad de Schonlein-Henoch, púrpura anafilactoide o alérgica

Púrpura por autoinmunización eritrocitaria o enfermedad de Gardner-Diamond.

Púrpura por sensibilidad cutánea al ADN

Púrpura secundaria a medicamentos

Púrpura hiperglobulinémica de Waldenström

Púrpuras por disminución del tejido de soporte

Escorbuto

Púrpura senil de Bateman y púrpura caquéctica

Púrpura debida a exceso de glucocorticoides

Púrpura en la amiloidosis

Púrpuras mecánicas

Púrpura facticia

Púrpura ortostática

Hematoma digital paroxístico

Púrpuras idiopáticas

Púrpura simple

Púrpuras idiopáticas pigmentadas

Trastornos de las plaquetas*Trombocitopenias*

Trombocitopenias inmunológicas agudas

Trombocitopenias inmunológicas crónicas

Trombocitopenia asociada al VIH

Púrpura trombocitopénica idiopática

Síndromes trombóticos microangiopáticos

Trombocitopatías

Trombocitopatías congénitas

Defecto de adherencia de las plaquetas al subendotelio o síndrome de Bernard-Soulier

Trombastenia de Glanzmann o defecto de agregación plaquetaria

Defectos de liberación plaquetaria

Defectos en la movilización del calcio

Trombocitopatías adquiridas

Coagulopatías*Hipocoagulabilidades congénitas*

Hemofilia

Enfermedad de von Willebrand

Déficits infrecuentes de los factores de la coagulación

Hiperfibrinólisis

Hipocoagulabilidades adquiridas

Déficit de síntesis de los factores procoagulantes

Hipocoagulabilidad por anticoagulante circulante

Coagulación intravascular diseminada

Hiperfibrinólisis primaria

células endoteliales. Este compuesto se denomina activador hístico o tisular del plasminógeno (tPA).

También existen inhibidores de la fibrinólisis, como la alfa₂-AP, la alfa₂-M, y el inhibidor del activador del plasminógeno o PAI-1.

ENFERMEDADES DE LA HEMOSTASIA

Las alteraciones de cualquiera de los componentes de la hemostasia producen el desequilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes, dando lugar a trastornos por defecto de la coagulación (enfermedades hemorrágicas; tabla III) o por exceso de la coagulación (enfermedades trombóticas o trombosis). Antes de analizar estas últimas, conviene distinguir la trombosis en el territorio arterial y en el venoso.

Trombosis arterial

La trombosis en el territorio arterial tiene como principal responsable a las plaquetas. El trombo arterial o trombo blanco (rico en plaquetas) tiene un papel fundamental en el desarrollo de la placa de ateroma, característica que define a la aterosclerosis y a sus enfermedades derivadas, sobre todo a nivel cardíaco, cerebral y de la circulación periférica

Si el trombo crece en la pared del vaso arterial que lleva sangre a un órgano, se va reduciendo el flujo de sangre que pasa a través de éste y consecuentemente, disminuye el aporte de sangre que llega al órgano en cuestión, produciéndose de este modo una situación de isquemia. Si el trombo crece hasta obstruir totalmente el flujo de sangre o llega otro trombo por la circulación sanguínea arterial que obstruye totalmente el flujo sanguíneo, se produce una situación de infarto.

En el primer caso de la isquemia, si esto ocurre en la circulación coronaria, se hablará de angina; si ocurre a escala cerebral, se hablará de accidente isquémico transitorio (AIT), y si es en las extremidades inferiores, se hablará de claudicación intermitente o «síndrome del escarapate».

En el segundo caso, el del infarto, si ocurre en el ámbito coronario, se hablará de infarto agudo de miocardio; si ocurre en el cerebro, se hablará de ictus, accidente cerebrovascular, infarto cerebral o apoplejía (son términos que significan lo mismo) y si ocurre en otro territorio arterial se hablará, por ejemplo, de infarto renal, retiniano o mesentérico.

La embolia cerebral representa una complicación producida por un émbolo, un fragmento de un trombo que se

ha desprendido de su localización y que circula por el territorio arterial hasta que el diámetro de una arteria cerebral es más pequeño que el del émbolo y se produce entonces una obstrucción brusca del aporte de sangre. Sus consecuencias son similares a las del ictus o infarto cerebrovascular y su causa suelen ser los émbolos desprendidos de trombos de válvulas cardíacas protésicas o producidos en la fibrilación auricular.

Trombosis venosa

En el territorio venoso el principal factor responsable de la trombosis es la estasis venosa o enlentecimiento y casi detención del flujo sanguíneo, con la subsiguiente lesión de las válvulas venosas, trombosis venosa y riesgo de embolismos. Si se produce la rotura de un trombo venoso o trombo rojo (rico en fibrina y hematíes), normalmente pegado a la pared del vaso, ese pedazo suelto o émbolo, circulará con la corriente sanguínea y aumentará el riesgo de que se produzca una embolia u obstrucción brusca del flujo sanguíneo por la impactación de este trombo circulante en los vasos sanguíneos de otro órgano.

Si el trombo crece en la pared de un vaso venoso, va reduciendo el flujo venoso y produce una situación de insuficiencia venosa. La localización más frecuente de este trastorno es en las venas de las extremidades inferiores. Si la obstrucción llega a ser completa, se hablará de trombosis venosa superficial o profunda; tromboflebitis si además hay afección del propio tejido vascular venoso. Si se desprende un émbolo que circula por la sangre hasta obstruir un vaso de menor tamaño que el del émbolo, se hablará de tromboembolismo. Si alcanza la circulación pulmonar, que es lo más frecuente, se hablará de tromboembolismo pulmonar (TEP). Este es el caso de las graves, aunque por suerte infrecuentes, complicaciones, entre otros del síndrome de la clase turista, desencadenado por largos períodos de inmovilidad, en general superior a 4 horas, en los vuelos transoceánicos.

La tabla IV recoge los principales factores de riesgo para la aparición de trombosis.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

La lesión en el órgano se produce por la falta brusca de aporte de sangre, como consecuencia de la trombosis. La variedad, gravedad e intensidad de las manifestaciones dependerán de la localización de la trombosis, ya que cuanto antes se trate la trombosis

Tabla IV. Factores de riesgo de trombosis

Factores hereditarios
Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Mutación del factor V de Leiden
Mutación del gen de la protrombina
Factores adquiridos
Aterosclerosis
Neoplasias
Embarazo y posparto
Poscirugía
Síndrome nefrótico
Síndrome antifosfolípido
Enfermedades mieloproliferativas
Inmovilización
Obesidad
Hiperlipemia
Diabetes mellitus
Edad avanzada
Prótesis mecánicas valvulares y vasculares artificiales
Fibrilación auricular
IAM extenso
Síndromes de hiperviscosidad: policitemia, leucemia, gammapatía monoclonal
Púrpura trombótica trombocitopénica
Estrógenos, anticonceptivos orales
Trombocitopenia grave inducida por heparina

mejor será el pronóstico de la lesión. Para ello se dispone de gran variedad de medicaciones antitrombóticas.

Tratamiento de la trombosis o de los coágulos sanguíneos

Los coágulos sanguíneos que se producen en la trombosis pueden provocar enfermedades críticas por el bloqueo del aporte de sangre al corazón, al cerebro, a los pulmones o a las piernas. Los coágulos sanguíneos que se desarrollan en las arterias pueden producir ataques cardíacos, como infarto agudo de miocardio (IAM), angina o ictus (infarto cerebral) y dolor intenso en las piernas con dificultad para caminar (claudicación intermitente). Los coágulos sanguíneos de las venas o el sistema venoso pueden producir trombosis venosa profunda (TVP) en las venas de la pelvis, las piernas o las extremidades superiores. Si se desprende un émbolo de uno de estos trombos y viaja por el interior de la circulación sanguínea hasta el corazón y de éste a los vasos sanguíneos del pulmón, puede producir allí una embolia pulmonar aguda o tromboembolismo pulmonar (TEP).

La medicación antitrombótica puede actuar a través de tres mecanismos distintos y en tres grados del proceso de la hemostasia:

- *Medicación antiplaquetaria o antiagregante.* Inhibe el funcionamiento plaquetario.
- *Medicación anticoagulante.* Inhibe el proceso de la coagulación plasmática.
- *Medicación trombolítica.* Acelera la destrucción del trombo ya formado.

Fármacos antiplaquetarios o antiagregantes
Los fármacos antiplaquetarios o antiagregantes que se administran por vía

Tabla V. Indicaciones del tratamiento con AAS y anticoagulantes en la trombosis arterial

Indicación	Primera elección	Alternativa
Infarto agudo de miocardio		
Embolismo sistémico	Anticoagulantes	AAS
Prevención reinfarcto	AAS	
Disminución mortalidad	AAS	Anticoagulantes
Angina		
Inestable	AAS + heparina	AAS
Estable	AAS	
Bypass coronario	AAS	
Fibrilación auricular		
Prevención embolismo	Anticoagulantes	AAS
Tratamiento embolismo	Anticoagulantes	
Valvulopatía cardíaca		
Prótesis	Anticoagulantes	
Reumática	Anticoagulantes	
Arteriopatía periférica	AAS	
Accidente cerebrovascular	AAS	

oral son básicamente: ácido acetilsalicílico (*Aspirina, Adiro 100 y 300, Bioplak y Tromalyt*), triflusal (*Disgren*), dipiridamol (*Persantin, Miosen*), ticlopidina (*Ticlodone, Tiklid, Ticlopidina Bayvit, Ticlopidina Cinfa, Ticlopidina Merck, Ticlopidina Normon, Ticlopidina Qualix, Ticlopidina Ratiopharm, Ticlopidina U_R*) y clopidogrel (*Iscover, Plavix*). El ácido acetilsalicílico (AAS) es el más estudiado y mejor conocido y normalmente, el de primera elección, reservándose el resto para aquellos pacientes que no pueden tomarla. El AAS actúa inhibiendo la producción del TXA₂ plaquetario, que es procoagulante a través del bloqueo de la acción de la enzima COX. Son antiplaquetarios inyectables abciximab (*Reopro*), eptifibatida (*Integrilin*) y tirofiban (*Agrastat*), que normalmente se emplean en tratamiento intrahospitalario y siempre en asociación con AAS.

La combinación de alcohol con warfarina aumentará la probabilidad de hemorragia

Fármacos anticoagulantes

Dentro del grupo de los anticoagulantes se diferencian los de administración inyectable y los orales.

El anticoagulante de administración intravenosa es la heparina no fraccionada o *heparina sódica*, mientras que la *heparina cálcica* puede administrarse por vía subcutánea. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como bemparina (*Hibor, Phivor*), dalteparina (*Boxol, Fragmin*), enoxaparina (*Clexane, Decipar*), nadroparina (*Fraxiparina*), y tinzaparina (*Innohep*), se administran por vía subcutánea. Todos ellos actúan inhibiendo el factor X de la coagulación a través de la acción de la AT III. Las hirudinas son anticoagulantes sintéticos análogos al anticoagulante natural de la sanguijuela, como desirudina (*Revasc*) y lepirudina (*Refludin*) que también se administran por vía parenteral y que actúan directamente sobre la trombina.

Los anticoagulantes orales o antivitaminas K (su nombre se debe a que actúan impidiendo la activación de los factores de la coagulación que dependen de la vitamina K) son los derivados cumarínicos, fundamentalmente el acenocumarol (*Sintrom*) y la warfarina (*Aldocumar, Tedicumar*). Se espera la próxima comercialización de un nuevo anticoagulante oral, el ximelagatran (*Exanta*), un inhibidor de la trombina.

Fármacos trombolíticos o fibrinolíticos

Los trombolíticos o fibrinolíticos, que actúan destruyendo la fibrina que estabiliza el trombo, son estreptoquinasa (*Kabikinase, Streptase*), que es el patrón del grupo y el de primera elección, alteplasa (*Actilyse*), reteplasa (*Rapilysin*), tenecteplasa (*Metalyse*) y uroquinasa (*Urokinase Vedim, Uroquidan*), de empleo estrictamente intrahospitalario y administración casi exclusivamente intravenosa.

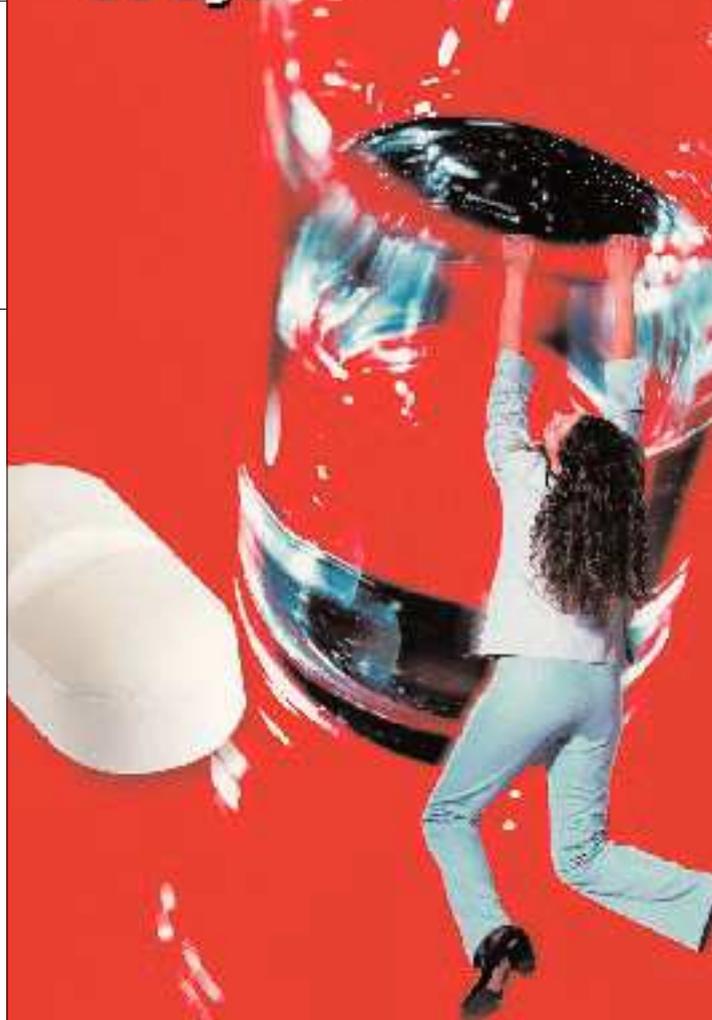
FARMACOTERAPIA DE LA TROMBOSIS ARTERIAL

El tratamiento farmacológico de los coágulos arteriales se basa en el empleo de agentes antiplaquetarios orales, como

Paracetamol

PharmaGENUS EF

No te ahogues en un vaso de agua



PRESENTACIÓN

650 mg
30 comprimidos

C. N.

695081

PVP IVA Euro

1,06 €



El comprimido que lo resuelve

Tabla VI. Preguntas frecuentes sobre los cumarínicos

¿Qué hora del día es la mejor para tomar los cumarínicos?

Se recomienda las 8.00 de la mañana. Normalmente se recoge la sangre para su análisis por la mañana, de manera que los resultados de laboratorio ya estarán por la tarde y el médico podrá informar al paciente de si tiene que modificar la dosis.

¿Qué medicamento puedo tomar con seguridad para dolores leves, como un dolor de cabeza?

Se recomienda el paracetamol en la dosis más baja posible. Debe avisarse al médico de que se está tomando paracetamol, puesto que su administración prolongada o a dosis altas aumenta el efecto anticoagulante de los cumarínicos e incrementa el INR.

¿Puedo beber alcohol mientras estoy tomando cumarínicos?

No es recomendable beber más de un vaso de vino, una cerveza o una copa de whisky al día.

¿Puedo comer vegetales de hoja verde mientras tomo cumarínicos?

Sí. La única recomendación es evitar cambios bruscos en la ingestión de estos alimentos ricos en vitamina K.

¿Qué tengo que hacer si otro médico distinto del especialista que me controla los cumarínicos me receta una nueva medicación o me interrumpe una medicación que estaba tomando anteriormente?

Sólo es preciso avisar a la enfermera, farmacéutico o médico que le controla el tratamiento con cumarínicos del cambio de la medicación.

¿Qué pasa si tengo que interrumpir temporalmente el tratamiento con cumarínicos por una intervención o una prueba diagnóstica?

Hay que informar al especialista que controla el tratamiento. Tal vez dé instrucciones para la autoinyección temporal de una HBPM mientras se interrumpe la farmacoterapia cumarínica.

¿Si estoy inconsciente y me llevan al hospital, cómo sabrá el médico de urgencias que estoy tomando warfarina?

Conviene hacerse una identificación: medalla, brazaletes, tarjeta, etc.

¿Cuánto tiempo tendré que tomar cumarínicos?

Durante toda la vida, si lleva una válvula cardíaca mecánica. Indefinidamente, si tiene fibrilación auricular. Al menos 6 meses, si ha presentado una TVP o un TEP.

AAS o clopidogrel; anticoagulantes como la heparina, y los agentes trombolíticos, que destruyen los coágulos ya formados. Además de la medicación, suelen emplearse técnicas quirúrgicas, como la angioplastia mediante catéteres especiales para eliminar o comprimir estos coágulos arteriales.

Agentes antiplaquetarios

La administración de un comprimido de AAS (500 mg) al inicio de los síntomas de un ataque cardíaco puede aumentar la supervivencia en al menos un 20%. Por tanto, un profesional de la salud (médico o paramédico) puede administrar AAS al paciente que se sospecha que está presentando un ata-

que cardíaco para reducir la gravedad de la lesión del músculo cardíaco antes de que llegue el personal médico de urgencias.

Recientemente se ha introducido un nuevo fármaco antiplaquetario, clopidogrel, que administrado junto con AAS, ayuda a reducir el riesgo de mortalidad por un ataque cardíaco.

También pueden emplearse los agentes antiplaquetarios intravenosos para impedir o frenar la evolución del ataque cardíaco, en combinación con AAS y clopidogrel. Esta terapia antiplaquetaria triple es muy potente y predispone al paciente a la hemorragia, sin embargo, las complicaciones hemorrágicas graves, incluida la

hemorragia de una úlcera de estómago, son raras.

La tabla V recoge las indicaciones del tratamiento con AAS y anticoagulantes en casos de trombosis arterial.

Anticoagulantes

La heparina intravenosa, administrada de forma continuada, es el anticoagulante tradicionalmente prescrito para prevenir el aumento del tamaño de un coágulo sanguíneo. Alcanzar la dosis más eficaz requiere la valoración frecuente de las pruebas de coagulación sanguínea, mediante el registro del tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Para el tratamiento de un paciente con un ataque cardíaco se requiere una dosis de heparina ajustada a un TTP de entre 50 y 70 segundos.

Las llamadas heparinas de bajo peso molecular (HBPM) constituyen un importante avance sobre la heparina tradicional. Las HBPM administradas una o dos veces al día mediante inyección, a una dosis calculada en función del peso del paciente, normalmente no requieren un ajuste de la dosis y poco o ningún control con las pruebas de coagulación. Al igual que la heparina, pueden producir como efecto secundario una hemorragia no deseada.

Agentes trombolíticos

Estos medicamentos son capaces de disolver los coágulos arteriales, pero causan problemas hemorrágicos más graves que los agentes antiplaquetarios o los anticoagulantes. Los agentes trombolíticos no son capaces de

Tabla VII. Valores recomendados del INR de los anticoagulantes orales

INR recomendado	Indicaciones
2,0-3,0	Tratamiento de la trombosis venosa Tratamiento del tromboembolismo pulmonar Prevención del embolismo sistémico Infarto agudo de miocardio Valvulopatía cardíaca Fibrilación auricular Válvulas artificiales biológicas Miocardiopatía dilatada
2,5-3,5	Válvulas artificiales mecánicas Embolismo sistémico recurrente
3,0-4,5	Prevención del infarto de miocardio recurrente TVP y TEP recurrente en paciente con anticoagulación Síndrome antifosfolípido

Tabla VIII. Principales fármacos que pueden emplearse en pacientes con tratamiento anticoagulante oral y principales fármacos que interaccionan

Pueden emplearse	Interaccionan
<p>Aparato digestivo y metabolismo</p> <p>Almagato Ranitidina Famotidina Metoclopramida Glicerina Agar Loperamida Insulina Glibenclamida</p> <p>Aparato cardiovascular</p> <p>Digoxina Verapamilo Diltiazem Nifedipino Nitroglicerina Isosorbida (dinitrato) Prazosin Metildopa Captopril Hidroclorotiazida Furosemida Atenolol</p> <p>Antiinfecciosos</p> <p>Penicilinas Cefalosporinas Aminoglucósidos Norfloxacino</p> <p>Aparato locomotor</p> <p>Diclofenaco Nabumetona</p> <p>Sistema nervioso</p> <p>Codeína Metamizol Paracetamol Ergotamina Levodopa Biperideno Diazepam Triazolam Imipramina Fluoxetina</p> <p>Aparato respiratorio</p> <p>Difenhidramina</p>	<p>Potencian el efecto anticoagulante</p> <p>Fenilbutazona Oxifenilbutazona Sulfpirazona Benziodarona D-Tiroxina Clofibrato Andrógenos Disulfiram Alopurinol Cloramfenicol Eritromicina Isoniazida Cimetidina Probenecid Quinina Salicilatos Antibióticosdeamplioespectro Mercaptopurina Colestiramina AAS Indometacina Ticlopidina Adenosina Dextrano70 Nialamida Trombolíticos Adrenalina Noradrenalina Ácidonicotínico Procaína Esteroidesanabolizantes Biguanidas Sulfonilureas</p> <p>Inhiben el efecto anticoagulante</p> <p>Barbitúricos Meprobamato Griseofulvina Rifampicina Clordiazepóxido Estrógenos Anticonceptivos orales</p>
<p>pitalización, una vez es aparente la mejoría clínica. Algunos pacientes con TEP de bajo riesgo pueden ser dados de alta tras varios días de administración de HBPM como puente hasta la eficacia de los cumarínicos.</p> <p>Anticoagulantes orales</p> <p>Como se ha señalado, los cumarínicos, acenocumarol y warfarina, también denominados antivitaminas K, actúan como anticoagulantes orales por disrupción del sistema natural de coagu-</p>	<p>lación dependiente de la vitamina K del organismo. Los cumarínicos son la base del tratamiento a largo plazo de la TVP y del TEP y son esenciales para la prevención del infarto cerebral a causa de una fibrilación auricular y para la prevención de la trombosis de las válvulas cardíacas mecánicas.</p> <p><i>Seguridad y eficacia</i></p> <p>Los cumarínicos constituyen un reto en cuanto a la seguridad y eficacia de su administración, puesto que requieren</p>

mucha colaboración entre el paciente y su médico y generan más preguntas y cuestiones a los profesionales de la salud que cualquier otro medicamento que se receta (tabla VI). Los pacientes se enfrentan a un doble riesgo: poco anticoagulante oral puede producir una trombosis catastrófica; demasiado anticoagulante oral puede producir hemorragias muy graves.

Al igual que la heparina intravenosa y a diferencia de otras muchas medicaciones, los cumarínicos no pueden prescribirse a una dosis fija o según el peso. Por el contrario, su dosis debe ajustarse de acuerdo a una prueba sanguínea de laboratorio que mide la duración del tiempo que tarda en empezar a formarse el coágulo, el llamado tiempo de protrombina (TP) o tiempo de Quick. Esta prueba está estandarizada para diferentes procesos de laboratorio y se denomina INR (por las siglas en inglés de *International Normalized Ratio*, o Razón Internacional Normalizada). El INR de un individuo sano que no toma cumarínicos es de 1,0. El INR aumenta con la intensidad creciente de la anticoagulación. Para los pacientes con TVP o TEP, el INR habitual es entre 2,0 y 3,0. En algún paciente individual puede ser necesaria una anticoagulación aún más intensa, para la que el INR se establece en hasta 4,0.

La tabla VII refleja los valores recomendados del INR de los anticoagulantes orales.

Interacciones

Cuando se administran cumarínicos existen numerosas interacciones con fármacos y con alimentos que afectan al INR. Por tanto, la monitorización periódica del INR es esencial para establecer la dosis óptima. Normalmente, al principio del tratamiento, el INR se obtiene varias veces a la semana. Cuando se alcanzan un INR y una dosis estables de cumarínicos, la frecuencia del INR se va reduciendo gradualmente hasta una vez al mes. Es necesaria una monitorización más frecuente cuando se empiezan a tomar o se interrumpen otras medicaciones, como por ejemplo las que se dispensan sin receta médica, las vitaminas, los remedios naturales a partir de hierbas, minerales o plantas. En este sentido, amiodarona es un fármaco antiarrítmico frecuentemente recetado. También muchos antibióticos aumentan marcadamente el efecto anticoagulante de los cumarínicos, produciendo un aumento excesivo del INR. El consumo elevado o la abstinencia de los alimentos que contienen vitamina K, como las espinacas, el brócoli y las coles de Bruselas, afectan al INR. La combinación de alcohol con warfa-

