

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA



Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Microbiología y Química Clínica
Especialidad en Hematología

Revisión bibliográfica

Actualización del Manejo de la Terapia Antitrombótica

Estudiante: Mariela Solano Vargas
Carné: A55509

2018

Contenidos

Índice cuadros y figuras	iii
Abreviaturas	iv
Resumen.....	vi
Justificación	vii
Objetivo General	viii
Objetivo específicos	viii
Metodología	ix
Introducción	xi
Capítulo I: Hemostasia y Trombosis	1
1. Hemostasia	1
1.2 Cascada de la Coagulación	1
1.3 Modelo de la hemostasia basado en células.	3
1.3.1 Componentes celulares.....	5
1.4. Trombosis.....	6
1.4.1 Trombosis venosa y arterial	7
1.4.1.1 Trombosis venosa:	7
Capítulo II: Mecanismos de acción de la terapia antitrombótica	11
2.1 Terapia antiplaquetaria.....	13
2.2 Terapia anticoagulante.....	17
2.3 Terapia fibrinolítica.....	25
2.4 Escenario en Costa Rica.....	26
Capítulo III. Farmacogenética en el establecimiento de dosis de la warfarina y el clopidogrel.....	28
3.1 Gen CYP2C9.....	30
3.2. Gen VKORC1	31
Capítulo IV: Comparación de los DACOS con respecto a la warfarina y heparinas	34
4.2 Monitoreo en el laboratorio de la terapia antitrombótica	35
Conclusiones	38
Referencias bibliográficas	40
Anexo 1. Resumen terapia antitrombótica	46
Anexo 2. Técnicas para evaluar la función plaquetaria.....	47

Índice cuadros y figuras

Figura 1. Distribución por año de las referencias bibliográficas utilizadas para la presente revisión.....	x
Figura 2. Cascada de la Coagulación.	3
Figura 3. Modelo Celular.....	5
Figura 4. Fisiopatología de la trombosis. Tríada de Virchow.....	7
Figura 5. Niveles de acción de la terapia antitrombótica.....	11
Figura 6. Vías afectadas por la acción de los principales anticoagulantes usados a nivel clínico.....	16
Figura 7. Mecanismo de acción de la warfarina.	27
Figura 8. Metabolismo clopidogrel e interacción <i>CYP2C19</i>	30
Cuadro I. Comparación farmacológica de los antagonistas orales del receptor P2Y ₁₂	14
CuadroII. Características farmacológicas y farmacodinámicas de los inhibidores de trombina parenterales..	21
Cuadro III. Características diferenciales de los DACOs.....	23
Cuadro IV. Ejemplo de recomendación de dosis en mg/día, según la FDA para alcanzar un INR terapéutico, basado en información farmacogenética.....	29

Abreviaturas

NCBI: Centro Nacional de Información en Biotecnología

SIBDI: Sistema de Bibliotecas, documentación e información

TEV: Trombo embolismo venoso

AVC: Accidente cerebrovascular

FT: Factor tisular

VE: Vía extrínseca

VI: Vía intrínseca

Fx: Factor X

Fxa: Factor X activado

FII: Factor II

FXII: Factor XII

FVII: Factor VII

FIX: Factor IX

FXIII: Factor XIII

FVW: Factor von Willebrand

IAM: Infarto agudo al miocardio

NETs: Mallas extracelulares de neutrófilos

PGI₂: Prostaglandina tipo II

PA: Plasminógeno

TVP: Trombosis venosa profunda

TP: Tiempo de protrombina

FA: Fibrilación atrial

MP: Micropartículas proinflamatorias

TTPa: Tiempo de tromboplastina activada

TFPI: Inhibidor vía factor tisular

TAFI: Inhibidor de fibrinólisis activable por trombina

TEP: Tromboembolismo pulmonar

COX1: Ciclooxygenasa 1

COX2: Ciclooxygenasa 2

TXA₂: Tromboxano A₂

ADP: Adenosina difosfato
PGs: Prostaglandinas
TXs: Tromboxanos
PGI2: Prostaciclina
PDE: Fosfodiesterasa
AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico
GMPc: Guanilato monofosfato cíclico
PARs: Receptores activados por proteasas
AVK: Antagonistas de vitamina K
INR: Relación normalizada internacional
UFH: Heparina no fraccionada
HBPM: Heparina de bajo peso molecular
DACOs: Nuevos anticoagulantes orales
TEV: Tromboembolismo venoso
GP-P: Glicoproteína -P
HIT: Trombocitopenia inducida por heparina
rtPAs: Activador tisular del plasminógeno
FDA: Food and Drug Administration
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
FWV: Factor Von Willebrand
ADP: Adenosina difosfato
INR: Razón normalizada internacional
AVK: Antagonistas de vitamina K
VKORCI: Vitamina K epóxido reductasa

Resumen

La hemostasia es un proceso dinámico que tiene como componentes principales a las plaquetas, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico; todos elementos fundamentales para el correcto funcionamiento de la coagulación. (Cimmino, Fischetti, & Golino, 2017). Este proceso se ve alterado por una gran de enfermedades como lo son neoplasias, enfermedades crónicas metabólicas, enfermedades autoinmunes, condiciones hereditarias, entre otras, las cuales pueden ocasionar un estado procoagulante y posteriormente el desarrollo de una trombosis.

La complicación trombótica es causa frecuente de hospitalización y de policonsultas, puede requerir tratamiento en el evento agudo o de por vida, para evitar reincidencia. La particularidad del tratamiento antitrombótico y del riesgo de su uso radica en su estrecho rango terapéutico y probabilidad de llevar a hemorragias severas

En este documento se revisan sistemáticamente publicaciones científicas que abarcan estudios desde el 2003 hasta el presente año, basados en los principales mecanismos de acción de los antitrombóticos, iniciando por los antiplaquetarios y sus diferentes blancos de terapéuticos. También se profundiza en los diferentes anticoagulantes, sus alcances y limitaciones, las recomendaciones farmacogenéticas para el establecimiento de dosis de algunos de ellos y su uso en la práctica clínica, poniendo especial atención en las nuevas terapias conocidas como anticoagulantes orales directos (DACOs), moléculas que se promocionan como más seguras en su mecanismo de acción, efectos adversos y monitoreo. No se dejan de lado los fibrinolíticos, drogas disponibles cuando se requiere y se tiene la posibilidad de tratar el cuadro agudo sobre el trombo ya formado.

Cabe recalcar la presencia de un apartado que especifica el uso en la práctica clínica a nivel nacional, las consideraciones farmacológicas y costo beneficio del uso de estas terapias.

Palabras clave

Terapia antitrombótica, antiplaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos, trombosis venosa

Justificación

La presente revisión aportará al cuerpo médico información actualizada y sistematizada de la terapia antitrombótica como parte del manejo de trombosis en las diferentes entidades clínicas. Esto resulta de suma importancia, pues se ha visto que un adecuado diagnóstico y abordaje puede prevenir complicaciones fatales como el tromboembolismo pulmonar (TEP) o incluso la muerte. Lo anterior, basado en la alta incidencia de trombosis a nivel mundial, siendo esto la mayor causa de muerte prevenible(Myers, 2015).

Se debe tomar en consideración que el riesgo de trombosis aumenta hasta 7 veces con la edad, especialmente en mayores de 55 años; dato nada despreciable si se reconoce el incremento de la esperanza de vida y el hecho de que se está ante una población cada vez más longeva y con alta tasa de padecimientos crónicos.(Myers, 2015; Páramo Fernández, 2014)

El correcto abordaje también incluye el uso consciente de los antitrombóticos evitando su utilización innecesaria, especialmente cuando este está asociado a riesgo de sangrado en pacientes mal diagnosticados y mal controlados(Kesieme & Kesieme, 2011).

Otro elemento a resaltar en el impacto de esta revisión, es el aumento de fármacos antitrombóticos nuevos, de los cuales se deben conocer sus características, indicaciones, alcances y limitaciones en el uso clínico.

Objetivo General

Evaluar los mecanismos, uso clínico y monitoreo de la terapia anticoagulante y antiagregante para una optimización del abordaje clínico de los pacientes con síndromes trombóticos

Objetivo específicos

- Explicar la fisiopatología de la enfermedad trombótica y las presentaciones clínicas más importantes para la comprensión del funcionamiento de la terapia antitrombótica.
- Describir los principales mecanismos de acción de la terapia antitrombótica y su uso en Costa Rica.
- Analizar la aplicación de la farmacogenética para la optimización de la dosis terapéutica en warfarina y clopidogrel.
- Comparar el uso de los “nuevos anticoagulantes orales” con respecto a la warfarina y heparina.

Metodología

El presente trabajo se basa en una revisión de la literatura médica, se recopilan publicaciones de revisiones bibliográficas de otros autores, casos clínicos, ensayos clínicos, capítulos de libros, reportes de caso, entre otros. Todos relacionados con la terapia antitrombótica, sus mecanismos de acción, monitoreo, eficacia; además de las patologías para los cuáles se utilizan.

Para la búsqueda de fuentes bibliográficas se utilizó la base de datos del Centro Nacional de Información en Biotecnología, por sus siglas en inglés (NCBI), Pub med, y las del Sistema de Bibliotecas, documentación e información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica. Se buscó con un límite temporal a partir del año 2000 y sin restricción de idioma.

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron principalmente: "anticoagulantes", "heparina", "heparina no fraccionada", "heparinas de bajo peso molecular", "antagonistas de vitamina K", "warfarina", "nuevos anticoagulantes orales", "anticoagulantes orales directos", "dabigatran", "rivaroxaban", "apixaban", "fisiopatología trombosis", "terapia antiplaquetaria", "terapia fibrinolítica", "monitoreo de antitrombóticos", "agregación plaquetaria", "fibrinólisis", "sangrado", "farmacogenética", entre otros relacionados.

Como gestor documental para la organización de la información y construcción de las citas bibliográficas se utilizó el software de "Mendeley Desktop" instalado en Microsoft Word 2010. Las publicaciones fueron descargadas en la computadora de manera manual y exportadas a dicho software. En la figura 1, se ilustra el total de referencias bibliográficas utilizadas, categorizadas por año de publicación.

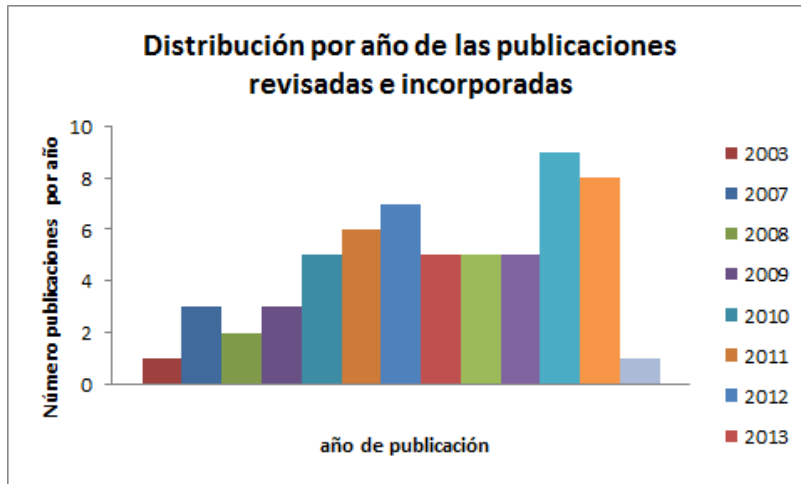


Figura 1. Distribución por año de las referencias bibliográficas utilizadas para la presente revisión.

De las 60 referencias bibliográficas utilizadas, la gran mayoría se encuentra en idioma inglés y fueron publicadas en el ámbito internacional. Específicamente para el apartado de escenario en Costa Rica, se utilizaron 4 publicaciones de revistas nacionales indexadas.

Introducción

La hemostasia es el proceso fisiológico equilibrado que evita las pérdidas de sangre y simultáneamente procura un estado fluido de los componentes sanguíneos con el fin de transportar oxígeno y ciertas sustancias a todos los tejidos del cuerpo. Cuando este equilibrio se ve alterado se pueden presentar dos condiciones clínicas importantes, por un lado la hemorragia en donde el cuerpo es incapaz de reparar el daño sufrido a la pared de los vasos y por otro lado tenemos la trombosis, en donde el cuerpo es incapaz de regular la activación de la coagulación y esta se da de una manera excesiva e inadecuada(Cimmino *et al* ., 2017).

Específicamente, la patología de la trombosis se considera de gran relevancia pues su frecuencia es bastante alta, especialmente por ser una complicación común en personas mayores, con dislipidemias, neoplasias, obesidad, cirugías invasivas como las intervenciones ortopédicas y en procedimientos vasculares. De hecho, se estima que la incidencia ronda los 117 casos de trombosis venosa por cada 100 000 habitantes, siendo la mayor causa de muerte prevenible a nivel mundial, esto sin considerar los síndromes agudos coronarios, normalmente relacionados a trombosis arteriales(Kesieme & Kesieme, 2011). Este último dato es trascendental y justifica los estudios realizados en el campo de las terapias antitrombóticas, especialmente la anticoagulación, la cual resulta el pilar del tratamiento médico para el abordaje agudo, prevención y reducción del tromboembolismo venoso (TEV) recurrente, prevención del accidente cerebrovascular (AVC) en pacientes con fibrilación atrial (FA) y reduce la incidencia de eventos isquémicos recurrentes y muerte en pacientes con síndrome coronario agudo, entre otras patologías asociadas a trombosis(Christos & Naples, 2016).

Históricamente para el tratamiento de estas complicaciones trombóticas se han utilizado fármacos antiagregantes como la aspirina y anticoagulantes como los antagonistas de vitamina K (AVK) y las heparinas, no obstante, el principal riesgo del uso de estas terapias son el desarrollo de hemorragias, ya que no es fácil llegar al efecto anticoagulante deseado con el mínimo de efectos adversos para el paciente. Es así como la alta demanda de medicamentos y la exigencia de mayor seguridad anticoagulante comparado con el riesgo de sangrados, ha hecho que las casas farmacéuticas desarrollen opciones terapéuticas novedosas, las cuales deben ser conocidas con detalle por el cuerpo médico. Ante este escenario, es fundamental

conocer el mecanismo de acción de los diferentes medicamentos utilizados en la terapia antitrombótica, sus efectos en los diferentes niveles de la hemostasia: actividad plaquetaria, plasmática con los factores de coagulación y finalmente fibrinolítica, cuando ya se ha formado el trombo.

Además se deben considerar interacciones medicamentosas, información farmacogenética, recomendaciones clínicas según el estado del paciente, el control a nivel de laboratorio, y la existencia de antídotos sugeridos para la reversión de su efecto, en caso de ser necesario(Christos & Naples, 2016). Esta revisión pretende plasmar una visión integral de las diferentes terapias antitrombóticas disponibles para uso clínico, ventajas y desventajas con el fin de que el personal médico pueda tener información actualizada y sistematizada en este tema para un abordaje oportuno y seguro en el tratamiento y profilaxis de los pacientes con cuadros trombóticos.

Capítulo I: Hemostasia y Trombosis

1. Hemostasia

El concepto de hemostasia refiere a un estado fisiológico capaz de mantener la sangre en un estado fluido para que llegue a todos los órganos del cuerpo, y a su vez, prevenga las pérdidas de fluido en caso de daño vascular, formando un coágulo y removiéndolo cuando la injuria en la vasculatura esté controlada (Henri H Versteeg, Heemskerk, Levi, & Reitsma, 2013).

Este proceso hemostático dinámico tiene como componentes principales a las plaquetas, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico, elementos fundamentales para el correcto funcionamiento de la coagulación. En el caso de las plaquetas, durante los últimos años se les ha dado un papel más protagónico, en donde ya no son solo parte de la hemostasia primaria, sino que desempeñan roles durante todo el evento coagulatorio, así como en procesos de inflamación, cáncer, regulación inmune, entre otros (Cimmino *et al.*, 2017).

Cuando el cuerpo se enfrenta a retos hemostáticos y además alguno de sus componentes está ausente de manera parcial o total, inhibido o afuncional, el equilibrio hemostático se rompe y puede desencadenar consecuencias severas como hemorragias y trombosis. El presente documento se enfocará en esta última complicación, su presentación clínica y abordaje terapéutico.

1.2 Cascada de la coagulación

La cascada de coagulación se conoce como el conjunto de reacciones consecutivas y casi simultáneas que llevan a la formación del coágulo; existen dos vías principales que pueden desencadenar dicha cascada. La primera, conocida como vía del factor tisular y la otra, como vía de contacto; este modelo de cascada de coagulación ha quedado en desuso pues se ha visto que es un proceso simultáneo y dinámico, sin embargo, para el estudio de la coagulación, el modelo de cascada facilita la comprensión y resulta más didáctico (Henri H Versteeg *et al.*, 2013).

La vía del factor tisular (FT), también conocida como extrínseca (VE) inicia con la exposición de esta proteína en la membrana de la célula, normalmente cuando existe una lesión al endotelio, que inicia la producción de pequeñas cantidades de trombina, con el fin de producir el coágulo.(Sheehan, Morrissey, & Gailani, 2014). Por su parte, la vía intrínseca (VI) se inicia al contacto con los fosfolípidos de las membranas y esto poco a poco activa proenzimas, cada una, activando la siguiente(Smith, 2009).

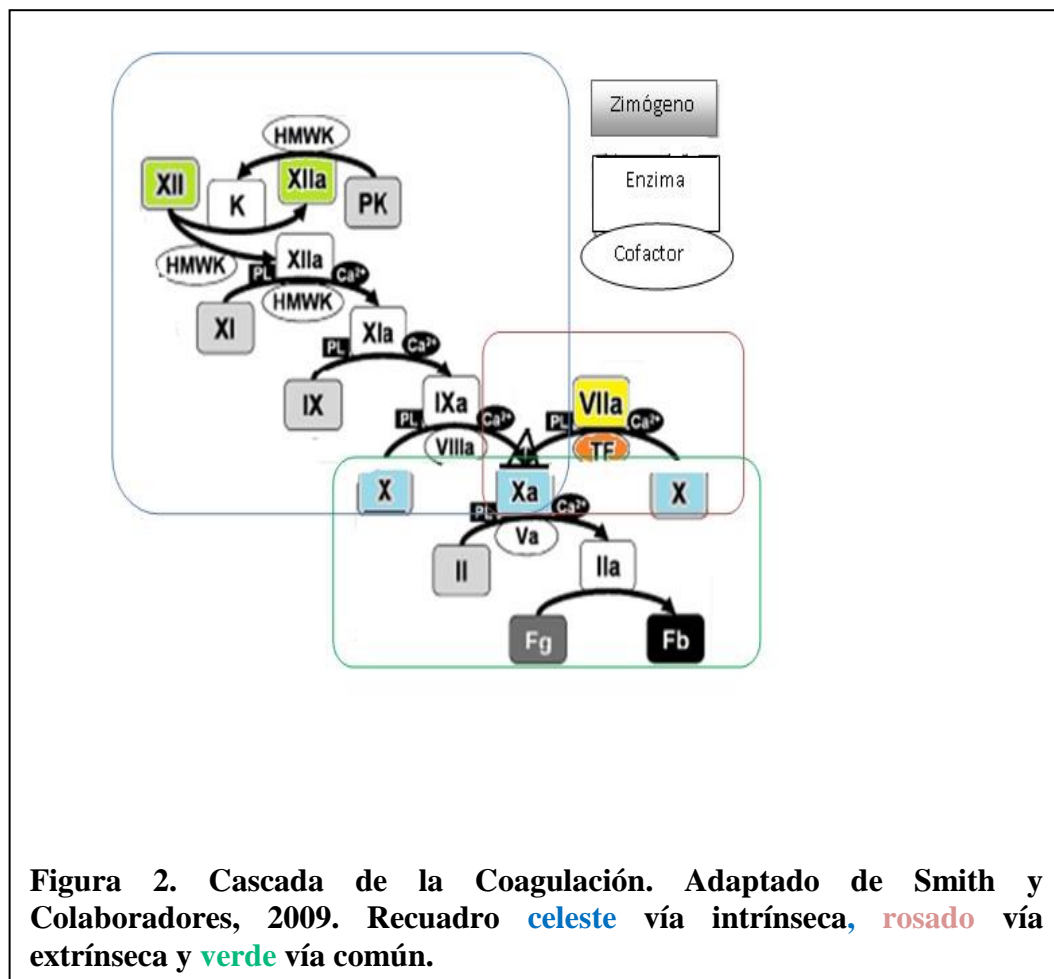
El modelo de la cascada de coagulación propone la activación independiente de ambas vías, cualquiera de las dos llevará a la activación de la vía común, en la cual se activa el factor X (FX) hasta llegar a la formación del coágulo de fibrina(Alvarado Arteaga, 2013; Smith, 2009)(figura 2).

El modelo en cascada resulta didáctico para el estudio de los factores y para el entendimiento de las pruebas de coagulación de tiempos de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina activado (TTPa) y su afectación ante posibles desórdenes hemorrágicos o trombóticos(Hoffman *et al .*, 2003). No obstante, dicho modelo no explica la realidad *in vivo* del proceso de formación del coágulo, ni esclarece por qué en problemas como la hemofilia, en donde se involucra la VI, la VE no es suficiente para resolver los problemas de sangrado, o pacientes deficientes de factor XII (FXII) no presentan problemas de sangrado severo pese a alargamiento en los tiempos de coagulación, entre otras interrogantes(Gailani & Renné, 2007; Hoffman *et al .*, 2003).

Ante las carencias de este modelo en el estudio de las coagulopatías, surge en el 2001 una propuesta para entender este proceso fisiológico por parte de Hoffman y Monroe, el cual llaman “Modelo de la hemostasia basado en células”, también conocido como modelo celular, el cual es actualmente aceptado y por tanto se profundizará en este documento(Hoffman *et al .*, 2003).

1.3 Modelo de la hemostasia basado en células.

Este modelo permite una mejor representación *invivo* del proceso de coagulación, en donde se destaca la interacción de las plaquetas con el endotelio y la matriz extracelular. Explica como la VI no es una vía alternativa, sino más bien necesaria, encargada del aumento de la generación de trombina y además vislumbra la VE como primer actor, iniciador del proceso con la generación de pequeñas cantidades de trombina que estimulan la activación de plaquetas y otros factores necesarios para la amplificación de la señal (Cimmino *et al.*, 2017).



El modelo celular se ha dividido en tres fases: iniciación, amplificación y propagación. La fase de iniciación representa lo que comúnmente se conoce como vía extrínseca, su activación se da por exposición de componentes endoteliales, fibroblastos y fosfolípidos de la cara externa que exponen factor tisular, y este último en conjunto con el factor VII (FVII)

logran activar el FXI y este al FX y por ende generar pequeñas cantidades de trombina. Esta vía del FT- FVII es rápidamente inhibida por moléculas como el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y la antitrombina(Alvarado Arteaga, 2013). No obstante, estos inhibidores no reaccionan contra el factor IX (FIX) o las plaquetas que ya fueron activadas por la trombina generada inicialmente.

A continuación, en la etapa de amplificación es donde las plaquetas activadas y agregadas en el sitio de la injuria vascular, logran una retroalimentación positiva que recluta más factores y activa así a los factores XI, IX, VIII y V y a su vez la plaquetas expresan más receptores y permiten aumentar los niveles de factores de coagulación activos. Esto lleva a la activación de grandes cantidades de FX que resultarán en formación de trombina, siendo este proceso la etapa de propagación(H. H. Versteeg, Heemskerk, Levi, & Reitsma, 2013). Finalmente se da una fase de estabilización, en donde la trombina también garantiza resistencia y estabilidad, gracias a la activación del factor XIII (FXIII), encargado de estabilizar las redes de fibrina y del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI) Ambos evitarán el proceso de fibrinólisis mientras se repara el tejido (ver figura 3)(Smith, 2009).

En el modelo celular se debe destacar el papel que cumplen algunas células o partículas celulares como en el caso de las plaquetas, las cuales por mucho tiempo fueron consideradas solo como elementos importantes en la formación de la hemostasia primaria, pero que en las últimas 2 décadas se ha evidenciado que desempeñan un rol casi central en el proceso hemostático(Cimmino *et al .*, 2017).

A continuación se repasa el proceso de coagulación basado en el rol que juegan algunas células

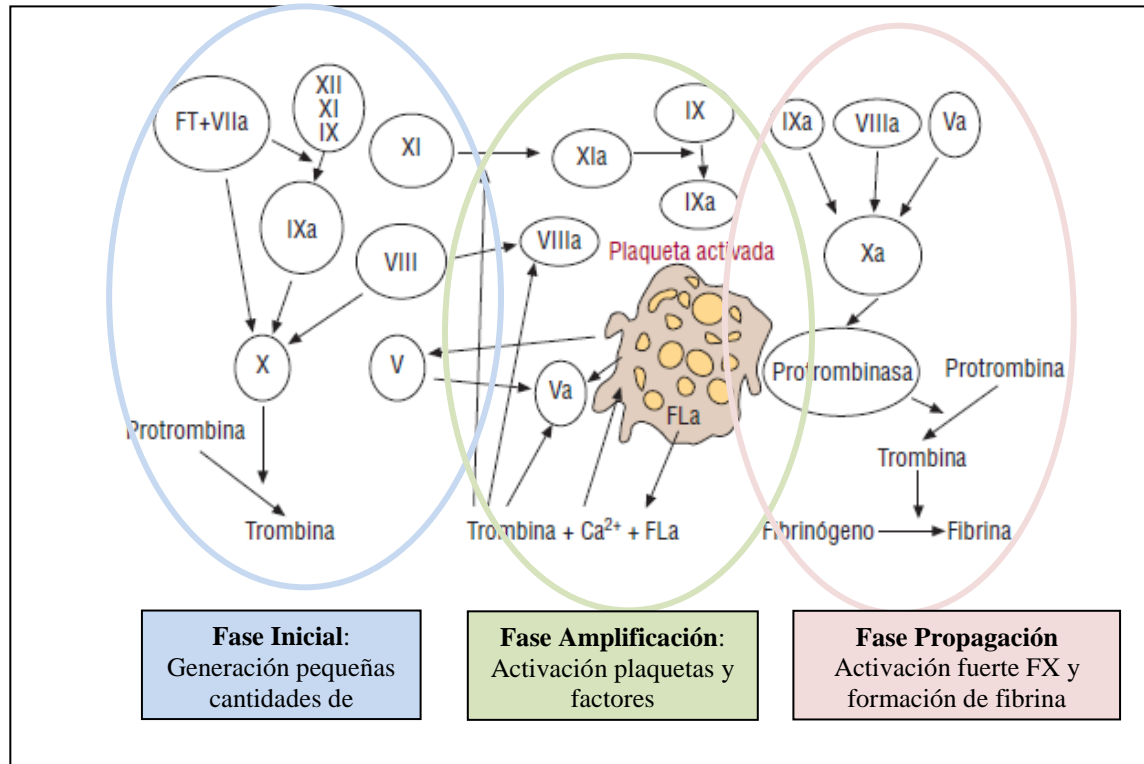


Figura 3. Modelo Celular. Adaptado de(Pérez-Gómez & Bover, 2007) . Recuadro celeste vía intrínseca, rosado vía extrínseca y verde vía común.

1.3.1 Componentes celulares.

1.3.1.1 Plaquetas: Estas se adhieren y agregan en zonas donde el TF está expuesto, su localización y activación es mediada por el factor Von Willebrand (VWF); elementos como la trombina, receptores de plaquetas y componentes de paredes vasculares, como el colágeno, los cofactores Va y VIIIa se hacen presentes cerca de la membrana plaquetaria. La unión de estos cofactores está mediada por la exposición de fosfaditilserina en la membrana de las plaquetas, las células endoteliales y leucocitos; estos también generan microvesículas procoagulantes que mantienen la generación de trombina. Una vez formado el FXa, se asocia con el factor V activado (FVa) en la superficie plaquetaria para generar trombina y la consiguiente llegada del fibrinógeno; posteriormente la trombina-FXIIIa se entrecruza con la fibrina y estabiliza la malla. La trombina además activa a TAFI, que ayuda a estabilizar el coágulo de fibrina(Hoffman *et al.* , 2003; Mettine, 2016).

1.3.1.2 Células inmunes: Juegan un rol activo en la formación del coágulo. Los monocitos expresan TF, los cuales se activan por patógenos y llevan a la generación de trombina por la VE; el endotelio activado recluta neutrófilos que en conjunto con las plaquetas forman mallas extracelulares de neutrófilos (NETs), estas redes son de fibras de cromatina no condensada y ADN liberado. Las proteínas asociadas a los NETs, histonas y elastinas de neutrófilos activan plaquetas e inactivan TFPI y cambian la conformación de los glicosaminoglicanos de las células endoteliales. El ADN de los NET activa el FXII y la vía intrínseca; los NETs también pueden interactuar con el VWF, lo que facilita la unión de las plaquetas.

1.3.1.3 Rol de las células endoteliales: Estas son importantes para controlar la coagulación en el sitio del daño, pueden desenvolverse con un papel procoagulante o anticoagulante según sean los receptores o ligandos unidos a ellas (Hoffman *et al.* , 2003; Mettine, 2016).

1.4. Trombosis

Como se comentó en inicios de este documento, la desregulación de la hemostasia puede llevar al organismo a dos condiciones patológicas extremas. Por un lado, cuando se encuentran deficiencias de factores o se encuentran inhibidores en contra de los factores de la coagulación que podrían conducir a hemorragias, algunas leves que pueden pasar desapercibidas, otras, más graves y complicadas. En el otro extremo, si la desregulación implica la potenciación de los factores de coagulación, un ambiente inflamatorio protrombótico o disminución o inhibición de los antagonistas de la coagulación, se enfrentaría un estado procoagulante que puede desembocar en una trombosis, tema que se profundizará en este capítulo.

Las enfermedades tromboembólicas son la principal causa de muerte y discapacidad en los países de primer mundo, y su alta incidencia también está aumentando drásticamente, principalmente por la instauración de estilos de vida poco saludables y el aumento de la población cada vez más longeva, pero no necesariamente más sana (Franchini, Liumbruno, Bonfanti, & Lippi, 2016).

1.4.1 Trombosis venosa y arterial

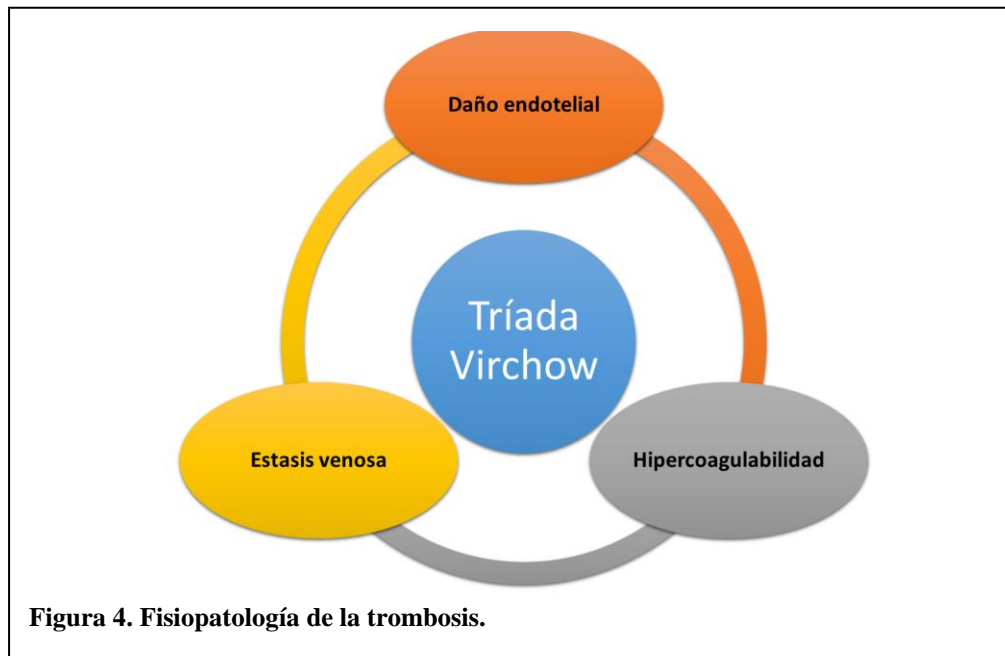
Las trombosis pueden ser clasificadas de varias maneras, una de ellas por el sitio anatómico donde se encuentra el coágulo y por las células mayormente involucradas, incluso por los diferentes factores de riesgos asociados; en este sentido se puede hablar de trombosis venosa o tromboembolismo venoso (TEV) y trombosis arterial. Por su parte el TEV se inicia normalmente en sitios de flujo lento y el coágulo se compone principalmente por glóbulos rojos y fibrina(Andrei, 2014; Páramo Fernández, 2014). En el caso de la trombosis arterial, se va a originar en sitios de flujo sanguíneo rápido y la formación del trombo se da más que todo por agregados plaquetarios(Páramo Fernández, 2014).

Pese a estas diferenciaciones, en investigaciones recientes se ha visto que estas entidades no son fácilmente diferenciables y que incluso una puede progresar o desencadenar la otra, además tienen mecanismos fisiopatológicos similares como inflamación y disfunción endotelial, los cuales se estudiarán más adelante, inclusive los tratamientos podrían ser los mismos y beneficiar una u otra(Andrei, 2014; Páramo Fernández, 2014).

Aun cuando son entidades solapadas, su estudio clínico se ha diferenciado en varias especialidades médicas, por ejemplo, el TVE se ha relacionado más con especialistas hematólogos y vasculares periféricos, y la aterotrombosis se ha dejado como tema casi exclusivo para los cardiólogos. Por tal motivo a continuación se detallará el tema de trombosis venosa.

1.4.1.1 Trombosis venosa: El TEV es un problema de salud pública que afecta a gran cantidad de personas y por el cual las instituciones de salud invierten grandes sumas de dinero en su abordaje y tratamiento(Pérez-Gómez & Bover, 2007). Es una de las enfermedades cardiovasculares más comunes ocurriendo por primera vez en aproximadamente 1 de cada 1000 personas. Su incidencia se incrementa con el aumento de la edad hasta 5 veces más después de los 70 años, dicha patología es una causa de alta morbilidad y mortalidad, aunque la mortalidad se ha mitigado con el desarrollo de terapias farmacológicas antitrombóticas(Myers, 2015).

Según un estudio realizado por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH, por sus siglas en inglés) en el 2014, se realiza una revisión sistemática de la epidemiología y se incluyen estudios del oeste de Europa, Norteamérica, Australia y Argentina. En general se reporta una incidencia desde 0.75 a 2.69 por cada 1000 individuos, aunque para la población China y Koreana la incidencia se considera menor (0.079 0.171, por cada mil habitantes)(Raskob et al., 2014).



La fisiopatología de la trombosis históricamente se ha explicado por la conocida tríada de Virchow, la cual se compone a grandes rasgos por varios elementos descritos desde 1856 por el científico Rudolf Virchow. En esta tríada se describe como desencadenantes de la trombosis todas aquellas condiciones relacionadas con lesión endotelial, estasis venosa o turbulencia del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad(Montero & Tatiana., 2010) (figura 4).

La lesión endotelial produce la exposición de la matriz extracelular y exposición del FT en la membrana de las células, esto activa lo que se conoce como VE, potencia la adhesión de plaquetas, la liberación de más factor tisular, la depleción local de prostaglandinas tipo 2 (PGI2) y de plasminógeno (PA), este daño endotelial se ha relacionado con problemas en la vasculatura arterial, provocados por placas de ateroma y daño oxidativo y por ende la formación de trombos en el corazón y en la circulación arterial. Sin embargo los leucocitos

también pueden exponer FT, además de liberar micropartículas proinflamatorias (MP) y desencadenar la formación de NETs ; desarrollando un proceso inflamatorio a nivel arterial o venoso que inducen una lesión endotelial(Montero & Tatiana., 2010; Myers, 2015).

Las anomalías en el flujo sanguíneo como turbulencia y la estasis venosa provocan un mayor contacto de las plaquetas con el endotelio vascular, enlentecen el aclaramiento de los factores de la coagulación activos, retrasan la acción de los inhibidores de la coagulación y propician la activación leucocitaria y del endotelio(Alvarado Arteaga, 2013; Montero & Tatiana., 2010).

El estado hipercoagulante se debe a una mayor activación de los factores de la coagulación o a un bajo funcionamiento de los inhibidores, esto puede deberse a causas genéticas o adquiridas, incluso a estados fisiológicos normales pero que presentan un reto hemostático, como lo sería un embarazo o una cirugía mayor. Los factores genéticos y adquiridos asociados al desarrollo de trombosis son numerosos y diversos, muchos de ellos con controversiales casuísticas(Myers, 2015; Páramo Fernández, 2014); sin embargo es un tema muy amplio que no se desarrollará en esta revisión.

En cuanto a las presentaciones clínicas de la trombosis, a nivel venoso lo más común es la trombosis venosa profunda (TVP), esta entidad clínica suele verse en miembros inferiores, en las venas profundas situadas en la zona poplíteas, aunque pueden afectar la vena femoral y otras venas más proximales(Piran & Schulman, 2016). El TVP es una complicación secundaria común a enfermedades como como cáncer activo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, edad avanzada, obesidad, entre otros(Kesieme & Kesieme, 2011).

También se puede presentar lo que se conoce como síndrome postrómbotico, complicación importante posterior a una trombosis venosa que puede ocurrir en aproximadamente la mitad de los pacientes, la cual cursa con edema y dolor y con un riesgo de recurrencia de TVE del 10% (Moheimani & Jackson, 2011).

Otras presentaciones clínicas van a depender del sitio anatómico donde se origina el coágulo y el órgano afectado, tal es el caso de los coágulos que se producen en las arterias que pueden producir ataques cardíacos, como infarto agudo de miocardio (IAM), angina o ictus (infarto cerebral). Los coágulos que producen las TVP pueden viajar por circulación sanguínea hasta el corazón y de este a los vasos sanguíneos del pulmón, desarrollando un tromboembolismo pulmonar (TEP), complicación mortal en muchos casos(Serrano & De, 2015).

Capítulo II: Mecanismos de acción de la terapia antitrombótica

La hemostasia consiste en una compleja interacción de componentes que interactúan dentro de los vasos sanguíneos, tales como el endotelio vascular, plaquetas y factores de coagulación. Cuando el equilibrio entre estos elementos se ve desregulado, el proceso homeostático se rompe hacia un extremo protrombótico, se tienden a formar coágulos en las arterias o venas, que finalmente se manifiestan como un síndrome coronario agudo o un tromboembolismo venoso, cada uno de estas con variedad de presentaciones clínicas y complicaciones, discutidas en el capítulo anterior. Para estos pacientes se han desarrollado un sinnúmero de terapias antitrombóticas, incluidos medicamentos antiplaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos (Mega & Simon, 2015).

La terapia antitrombótica ha venido a revolucionar la atención médica de muchas dolencias trombóticas y cada vez hay en el mercado más medicamentos disponibles; sin embargo, pese a su potencial efecto terapéutico, también pueden provocar efectos no deseados, entre ellos la hemorragia, que sería la complicación más importante de evitar. Por ello, las guías clínicas proponen que el uso de esta terapia debe guiarse por los riesgos y beneficios para cada paciente, además de las características farmacológicas de los medicamentos (Nutescu, Burnett, Fanikos, Spinler, & Wittkowsky, 2016).

Por mucho tiempo, los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, eran los únicos anticoagulantes ampliamente disponibles para uso humano. Sin embargo, su estrecho rango terapéutico y alta tasa de hemorragias, aunado a la necesidad de monitoreo constante, obligó a la industria a desarrollar terapias anticoagulantes más seguras, que actúen en diferentes etapas del proceso de coagulación (Harter, Levine, & Henderson, 2015). Estos tratamientos son más costosos, por lo tanto, a nivel de seguridad social en países en vías de desarrollo como Costa Rica no todos estos medicamentos están disponibles. Este capítulo revisará los principales tipos de terapia antitrombótica, sus mecanismos de acción y opciones de monitoreo en el laboratorio.

En la siguiente figura se muestra el proceso de coagulación desde la activación de plaquetas, hasta la disolución del coágulo y como en ciertos puntos claves actúan las diferentes terapias antitrombóticas.

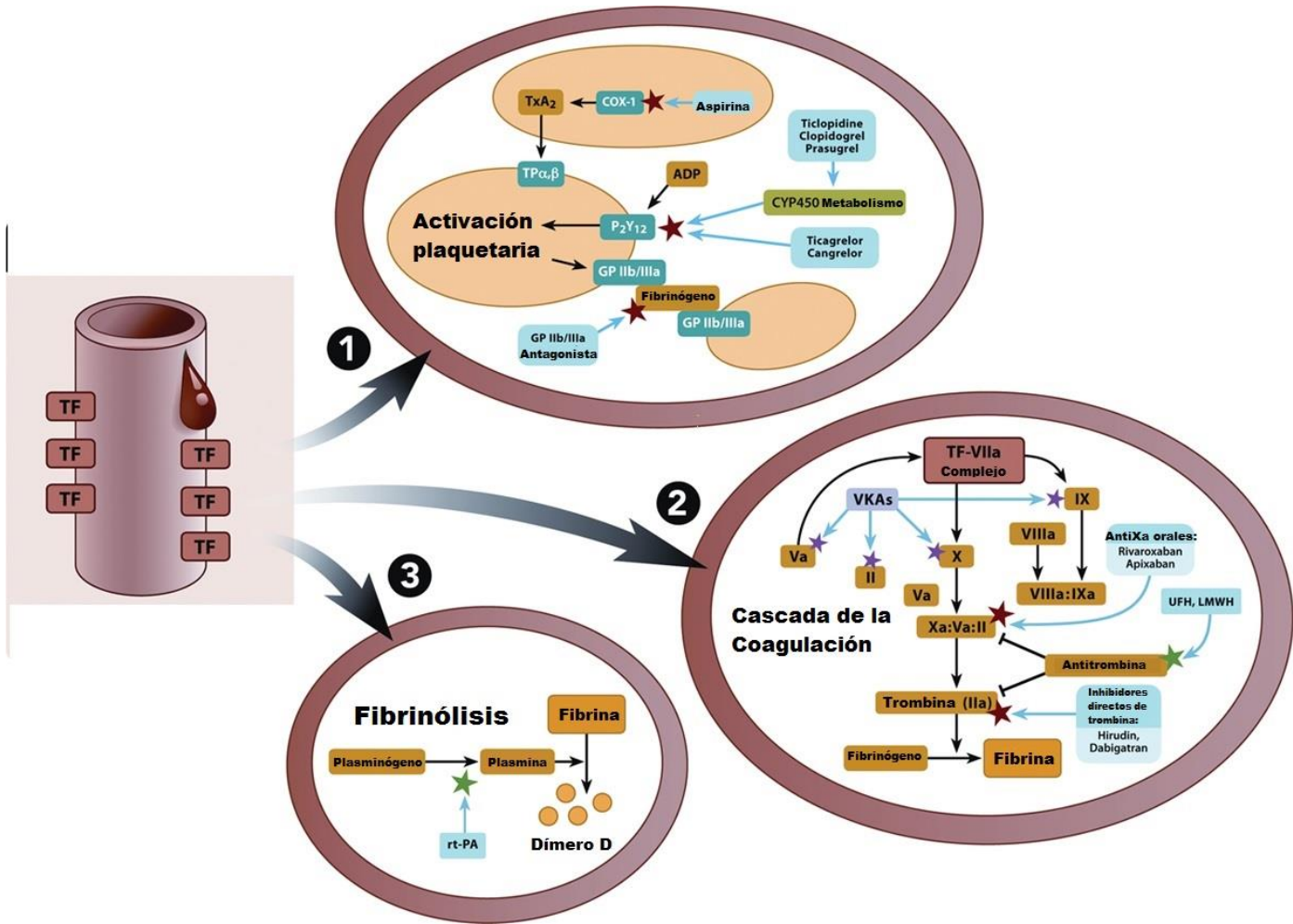


Figura 5. Niveles de acción de la terapia antitrombótica. Modificado de (Degos et al., 2013)

2.1 Terapia antiplaquetaria

Las plaquetas suelen ser un blanco terapéutico en el abordaje de la trombosis venosa y los síndromes coronarios agudos, ya que son los primeros elementos en presentarse cuando se da la disrupción endotelial. La llegada de las plaquetas y su activación desencadenan vías intracelulares que permiten la secreción de agonistas y agentes procoagulantes así como su adhesión al endotelio dañado. La manera en cómo se activan esas plaquetas, las vías de transducción de señales o los receptores de agonistas son los principales blancos inhibidos por los medicamentos. Dentro de estos mecanismos o sitios blancos se tiene a la ciclooxigenasa 1 (COX1), necesaria para la síntesis de tromboxano A₂(TxA₂); inhibidores de receptor de glicoproteínas IIb/IIIa(GPIIb/IIIa), inhibidores de los receptores P2Y₁₂, sobre el cual actúa el adenosina difosfato(ADP), inhibidores de fosfodiesterasa, entre otros fármacos todavía en estudio(Mega & Simon, 2015).

2.1.1 Inhibidores COX1

En esta clasificación se encuentra el ácido acetilsalicílico, comúnmente conocido como aspirina. Este medicamento además de su función antiagregante, es también analgésico y antipirético, ampliamente utilizado por su efecto irreversible a la COX1, por lo que su efecto antiplaquetario se mantiene hasta que se alcance un recambio plaquetario.

Los efectos terapéuticos de la aspirina ocurren ya que la COX1 participa en la producción de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico, ácido graso de los lípidos de la membrana celular. Las prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs) son importantes en procesos fisiológicos de protección del epitelio gástrico, mantenimiento del flujo renal, la agregación plaquetaria, la migración de leucocitos a sitios de inflamación e infección y regulación del tono vascular(Angiolillo, 2009).

Se ha reportado que el ácido acetilsalicílico a bajas dosis, alrededor de 75 a 81 miligramos por día(mg/d) puede afectar irreversiblemente solo la COX1, produciendo así la inhibición de TxA₂, pero no de PGI₂. Sin embargo, a altas dosis puede inhibir tanto a la COX1 como a la ciclooxigenasa 2 (COX2), aumentando el riesgo de sangrado, dañando la mucosa

gástrica y teniendo mayor toxicidad sobre el riñón, sin que se vea una potenciación de su efecto terapéutico(Mega & Simon, 2015; Paez Espinosa, Murad, & Khasawneh, 2012).

Este medicamento ha sido de los principales antiagregantes utilizados, debido a su costo y a su rápida biodisponibilidad, sin embargo, en algunos pacientes tomando aspirina y con subsecuentes eventos trombóticos, se ha reportado una condición conocida como resistencia a la aspirina. Algunos reportan que esta resistencia podría ser adquirida debido a una baja adherencia al tratamiento, dosis inadecuada e interacción medicamentosa, aunque también se puede atribuir a factores endógenos como presencia de polimorfismos en la COX1 y alto recambio plaquetario inducido por un estado inflamatorio crónico, como el observado en los pacientes diabéticos(Koenig-Oberhuber & Filipovic, 2016; Mega & Simon, 2015; Paez Espinosa *et al.* , 2012).

La terapia antiplaquetaria con aspirina puede brindarse sola como un agente profiláctico o en condiciones agudas puede acompañarse de otros antiagregantes, comúnmente en combinación con el clopidogrel(Cimmino *et al.* , 2017; Koenig-Oberhuber & Filipovic, 2016).

2.1.2 Antagonistas del receptor P2Y₁₂

El receptor P2Y₁₂ interactúa con el ADP promoviendo la activación y agregación plaquetaria, por tanto, el bloquear este receptor se ha trabajado como un blanco terapéutico de los antiagregantes plaquetarios. Existen en el mercado y en la práctica clínica formulaciones de diferentes casas comerciales como el clopidogrel, prasugrel y ticagrelor, todos de administración vía oral. Entre estos medicamentos existen diferencias farmacológicas de biodisponibilidad y metabolismo que se detallan en el **cuadro I**(Koenig-Oberhuber & Filipovic, 2016; Mega & Simon, 2015).

Cuadro I. Comparación farmacológica de los antagonistas orales del receptor P2Y₁₂

Característica	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase de droga	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil triazolo pirimidina
Bloqueo del receptor P2Y₁₂	Irreversible	Irreversible	Reversible
Frecuencia de administración	Una vez al día	Una vez al día	Dos veces al día
Funcionamiento como prodroga	Sí	Sí	No
Interacción metabólica con citocromos	<i>CYP2C19</i>	No	<i>CYP3A4/CYP3A5</i>

Fuente: Modificado de (Mega & Simon, 2015)

Las diferentes generaciones de antagonistas del receptor P2Y₁₂, ilustradas en el cuadro I, presentan entre ellas ventajas y desventajas comentadas en la literatura. En el caso del clopidogrel, es un agente muy utilizado, especialmente en combinación con la aspirina. Su principal desventaja radica en el porcentaje aproximado de 30% de pacientes que no alcanzan un efecto terapéutico; este fenómeno se ha atribuido a su característica de prodroga y polimorfismos genéticos asociados con el citocromo *CYP2C19* que se comentarán en el próximo capítulo (Mega & Simon, 2015; Sangkuhl, Klein, & Altman, 2010).

En el caso del prasugrel y ticagrelor, ambos se han asociado con un inicio de respuesta más rápido con respecto al clopidogrel, sin embargo con un mayor reporte de sangrados como efecto adverso (Koenig-Oberhuber & Filipovic, 2016).

Existen dentro de esta clasificación de antagonistas del receptor P2Y₁₂, drogas parenterales como el cangrelor, cuya ventaja se ha atribuido a la seguridad en el abordaje de eventos agudos o cirugías ya que una hora post infusión su efecto ha disminuido considerablemente (Cimmino *et al.*, 2017).

2.1.3 Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Este tipo de fármaco impiden la adherencia del fibrinógeno a la plaqueta activada al evitar el contacto con el receptor GpIIb /IIIa, paso importante para la adhesión entre plaquetas y plaquetas al endotelio vascular. Se ha visto que no sólo afecta la unión del fibrinógeno sino de otras proteínas como fibronectina, vitronectina y el FVW(Cimmino *et al .*, 2017).

Esta clasificación involucra medicamentos como abciximab, un anticuerpo monoclonal de ratón humanizado, tirofiban y eptifibatide, inhibidores sintéticos de GpIIb / IIIa, Todos con administración intravenosa(Mega & Simon, 2015; Novella, 2012).

2.1.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa

La fosfodiesterasa (PDE) es la encargada de la degradación del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y guanilato monofosfato cíclico (GMPc). Ambos inhibidores de la agregación plaquetaria al limitar las vías de señalización activadoras de plaquetas conocidas, bloquear la reordenación del citoesqueleto, la activación del receptor de fibrinógeno, la desgranulación y la expresión de mediadores proinflamatorios; por lo cual, la inhibición de la PDE resulta ser un blanco terapéutico adicional dentro de la generación de antiplaquetarios. En esta categoría de fármacos destacan el cilostazol, inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDEIII) y dipyridamol, inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5)(Gresele, Momi, & Falcinelli, 2011).

2.1.5 Inhibición de los receptores activados por proteasas (PAR)

Los inhibidores de los PARs son llamados los nuevos antiagregantes, proporcionan un mecanismo prometedor para bloquear la activación plaquetaria ya que estos receptores son principalmente activados por trombina, especialmente el PAR-1 acoplado a proteínas G transmembrana, que provocan la liberación de ADP y además tiene una retroalimentación positiva para su propia activación(Gryka, Buckley, & Anderson, 2017).

Vorapaxar, es el primer inhibidor desarrollado contra el PAR-1, disponible por vía oral, sin aparente interacción medicamentosa, pero con metabolismo hepático, limitante para pacientes con insuficiencia de este órgano. Se ha relacionado con reducción de eventos trombóticos, infarto al miocardio y otras enfermedades arteriales. Dentro de los efectos adversos se ha reportado un mayor riesgo de sangrado (Gryka *et al.* , 2017; Koenig-Oberhuber & Filipovic, 2016).

2.2 Terapia anticoagulante

Los anticoagulantes hacen referencia a aquellos fármacos que inhiben de alguna manera los factores plasmáticos que participan en la coagulación sanguínea. Estas terapias pueden actuar en diferentes niveles de la cascada de coagulación, inhibiendo así la iniciación y el progreso de coagulación propiamente, o la formación y propagación de coágulos de fibrina; es importante recalcar que estos medicamentos no tienen ningún efecto sobre el coágulo ya formado (García-Frade Ruíz, 2010).

Los anticoagulantes son los tratamientos de mayor uso para la prevención del tromboembolismo venoso. Normalmente se utilizan parenterales en combinación para el tratamiento del evento agudo, y se prefieren los orales para la profilaxis (Dean, 2012).

En la figura 6 se muestran las principales vías inhibidas en la cascada de coagulación por los distintos anticoagulantes disponibles a nivel clínico, que se revisarán detalladamente durante este capítulo.

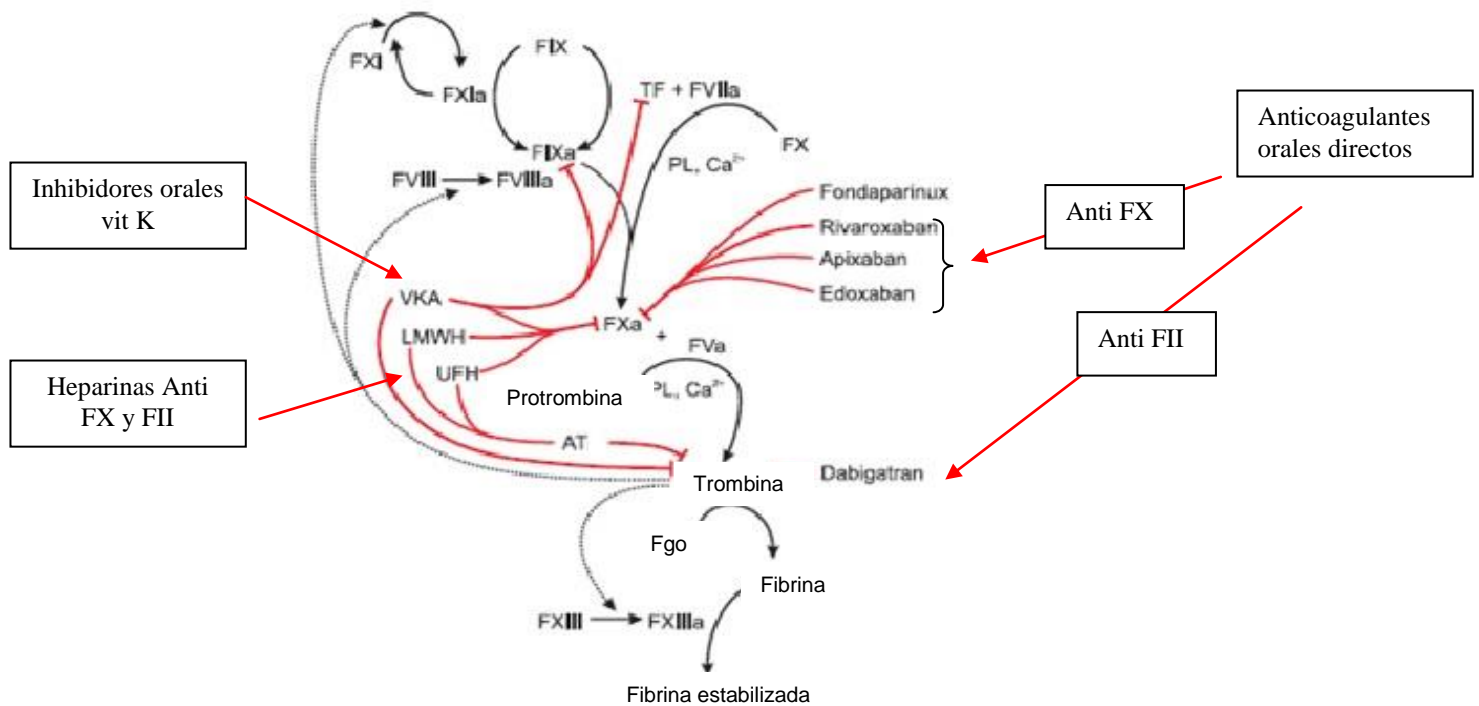


Figura 6. Vías afectadas por la acción de los principales anticoagulantes usados a nivel clínico. Tomado de (Thaler, Pabinger, & Ay, 2015)

2.2.1 Antagonistas de Vitamina K (warfarina e hidroxicumarínicos)

Es un anticoagulante utilizado en la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa, la embolia pulmonar y las complicaciones asociadas con la fibrilación auricular y/o la sustitución de la válvula cardíaca, IAM, entre otras complicaciones trombóticas y fatales como el tromboembolismo pulmonar. (Kesieme & Kesieme, 2011).

La warfarina ejerce su efecto anticoagulante al inhibir la enzima vitamina K epóxido reductasa, codificada por el gen *VKORC1*, que cataliza la conversión del epóxido de vitamina K en la forma activa reducida de la vitamina K, la vitamina K hidroquinona. Esta última es un cofactor esencial en la síntesis de varios factores de coagulación que requieren

γ –carboxilación para ejercer su actividad procoagulante, ya que este proceso es necesario para un cambio conformacional dependiente de calcio que promueve la unión de los cofactores a las superficies de fosfolípidos para ejercer su acción. La menor disponibilidad de vitamina K hidroquinona conduce a la disminución de la actividad de los factores de coagulación II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S (5).(Dean, 2012)(Ageno *et al.* , 2012; García-Frade Ruíz, 2010).

El efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K (AVK) resulta dominante y completo tras alcanzar la reducción del factor II en 72 horas aproximadamente de las dosis inicial, sin embargo se administra al menos por 5 días, no obstante, debe considerarse un efecto procoagulante transitorio pues la proteína C y la proteína S son los primeros factores en disminuir al inicio de la terapia. Para este período transitorio normalmente se da una medicación puente o concomitante con heparinas(Ageno *et al.* , 2012).

En el caso específico de la warfarina, medicamento ampliamente utilizado, es una molécula soluble que se absorbe por vía oral, metabolizada en el hígado por un complejo *CYP2C9* y excretada en orina y heces. El uso de este anticoagulante involucra interacciones medicamentosas y con alimentos que podrían variar la farmacogenética y farmacodinámica de la misma en los pacientes(Cheng-Ching, Samaniego, Naravetla, Zaidat, & Hussain, 2012).

Debido a su mecanismo de acción e interacción con otros medicamentos y alimentos, se ha visto que el rango terapéutico de los AVK es muy estrecho y se alcanza con valores de del tiempo de protrombina expresado como relación normalizada internacional (INR), alrededor de 2-3. Cuando esto se pierde ese rango terapéutico el efecto adverso más común es el sangrado, el cual puede presentarse desde leve hasta severo, según la condición del paciente. El otro efecto adverso común mencionado es el efecto procoagulante al inicio de la dosis, que debe considerarse para que se administre en los primeros días otro anticoagulante, como las heparinas(Harter *et al.* , 2015). En caso de necesitar la reversión del efecto de los AVK, el antídoto sería reponer la vitamina K o reposición de factores y discontinuar el fármaco(Harter *et al.*, 2015).

2.2.2 Heparinas

Son moléculas capaces de potenciar el efecto de la antitrombina (anticoagulante natural endógeno), las heparinas a nivel comercial son grupos heterogéneos de polisacáridos sulfatados, capaces de inhibir al factor X y al factor II en presencia de antitrombina. Existen dos presentaciones para este medicamento, cuya diferencia radica en su tamaño y la capacidad de inhibición que tienen para ciertos factores de coagulación.

2.2.2.1 Heparina no fraccionada (UFH): como se mencionó anteriormente, es un glicosaminoglicano, con al menos 18 unidades de pentasacáridos, que le otorgan un peso molecular de alrededor de 5400 Daltons. La ventaja de ser una molécula grande es se facilita la interacción entre la antitrombina, la trombina y el FX. Su administración puede ser intravenosa o subcutánea(Franchini *et al .*, 2016; Nutescu *et al .*, 2016).

2.2.2.2 Heparina de bajo peso molecular (HBPM): se produce resultado de la despolimerización de la UFH, llegando a un tercio del peso de la molécula original, normalmente de administración subcutánea. Ha venido a sustituir a la UFH en el uso clínico, pues se ha documentado en algunos casos un menor reporte de efectos adversos(Franchini *et al .*, 2016; Nutescu *et al .*, 2016). Los medicamentos más utilizados dentro de esta subclasificación son la enoxaparina y el danaparoides.

En el caso de la heparina no fraccionada (UFH por sus siglas en inglés) la inhibición de FX y FII se da en una relación 1:1, mientras que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) logran esta inhibición en una relación 3:1 o 2:1(Harter *et al .*, 2015; Nutescu *et al .*, 2016).

Ambos tipos de heparina son indicados a nivel clínico para reducir las complicaciones trombóticas en cirugías ortopédicas de cadera y rodilla, y en pacientes con alto riesgo trombótico por tener enfermedades inflamatorias agudas inmovilización por internamiento, cáncer, entre otros; en pacientes con síndrome coronario agudo se puede administrar en conjunto con antiplaquetarios como el clopidogrel(Ageno, 2010; Franchini *et al .*, 2016).

En cuanto a los efectos adversos para ambas presentaciones, se han reportado problemas de hemorragias, trombocitopenia inducida por heparina (por sus siglas en inglés HIT), osteoporosis. Para HIT, algunos estudios reportan una menor incidencia cuando el tratamiento es en dosis profilácticas con HBPM comparado con UFH, sin embargo en dosis terapéuticas no se ha podido comprobar tal beneficio(Arepally, 2017; Nutescu *et al.* , 2016).

2.2.3 Fondaparinux:

Son formulaciones parenterales sintéticas que semejan a los pentasacáridos de la heparina con una mayor vida media y mayor afinidad por la antitrombina, capaces de inhibir específicamente al FX sin inhibir al FII. Además del fondaparinux, se cuenta con idraparinux y el idrabioparinux(Cheng-Ching *et al.* , 2012; Franchini *et al.* , 2016; Nutescu *et al.* , 2016)

El fondaparinux se administra vía subcutánea con un 100% de biodisponibilidad y distribución, alcanzando una concentración máxima aproximadamente a las 3 horas. Su excreción es completamente renal, aspecto a considerar en pacientes con esta función limitada, pues se podría presentar un exceso de la droga y aumentar riesgo de sangrado, de hecho, las hemorragias es el efecto adverso mayormente reportado; no obstante este riesgo es menor al comparase con UFH y HBPM. Es importante hacer hincapié en que el fondaparinux es un inhibidor indirecto del FX y no está relacionado a la reacción con el factor 4 plaquetario y por tanto no vinculado con el desarrollo de HIT(Arepally, 2017; Mehta *et al.* , 2007). En cuanto a los antídotos para las heparinas, tanto para la UFH y HBPM se puede utilizar la protamina; para el fondaparinux no se ha descrito un antídoto eficiente disponible.

2.2.4 Inhibidores directos de la trombina

Este grupo engloba los fármacos capaces de inhibir específicamente al FII. Difieren de las heparinas en su unión reversible y que actúan de manera directa sobre el factor, no requieren

de cofactores como la antitrombina para su acción. Dentro de este grupo se encuentran los medicamentos parenterales como la desirudina, argatroban y bivalirudina y de administración oral, el dabigatrán y ximelgatran, estos últimos también incorporados dentro de la clasificación de nuevos anticoagulantes orales (DACOS) que se comentarán más adelante(Cheng-Ching *et al.* , 2012; Harter *et al.* , 2015).

Su modo de acción se basa en la capacidad de unión a la trombina ya unida y a la trombina libre, bloqueando así la interacción de esta con sus diferentes sustratos. No se ha reportado interacción con antígenos plaquetarios por lo tanto es una alternativa para los pacientes que han desarrollado trombocitopenia inducida por heparina(Cheng-Ching *et al.* , 2012).

Cada uno de los inhibidores de trombina parenterales difieren en el metabolismo, excreción vida media y sitio de acción de la trombina, a continuación, se ilustran esos detalles en el cuadro II.

Cuadro II Características farmacológicas y farmacodinámicas de los inhibidores de trombina parenterales

Característica	Inhibidores directos de trombina parenteral		
	Hirudina	Bivalirudina	Argatroban
Masa molecular	7000	1980	527
Sitio interacción con FII	Sitio activo y exosítio 1	Sitio activo y exosítio 1	Sitio activo
Aclaramiento renal	Sí	No	No
Metabolismo hepático	No	No	Sí
Vida media en plasma (min)	60	25	45

Fuente: Modificado de Hoffman Hematology Basic Principles and Practice 6th ed.

2.2.5 Nuevos anticoagulantes orales (DACOs)

Las limitaciones a nivel terapéutico y de efectos adversos de los inhibidores de la vitamina K y de las heparinas ha llevado al mercado farmacéutico a desarrollar nuevas moléculas capaces de inhibir selectivamente algún elemento de la coagulación, sin afectar otros, con alta eficiencia, administrado de manera oral, con dosis fijas y seguros, es decir que haya poco riesgo de sangrado u otros efectos adversos y por ende con poca necesidad de monitorearse a nivel de laboratorio. Estos se conocen como nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes orales directos (DACOs) (Franchini *et al .*, 2016). Pese a estas ventajas, debe considerarse su uso en cuanto a la sostenibilidad económica en los sistemas de seguridad social debido a su mayor costo(Cimmino *et al .*, 2017).

Los DACOs de mayor uso corresponden a algunos inhibidores específicos del FXa como el rivoraxaban y al FII como el dabigatrán, a continuación, se detallan las principales características de estos grupos.

2.2.5.1 Inhibidores directos del FX:

Las terapias inhibidoras del FX, se están usando a nivel profiláctico y como tratamiento específico para el tromboembolismo venoso, como anticoagulantes alternativos en pacientes con HIT y como opciones de anticoagulación permanente(Piran & Schulman, 2016). La inhibición ocurre dosis dependiente y está relacionada a las características del metabolismo, aclaramiento e interacción de cada una de las moléculas farmacológicas.

Las propiedades de cada uno de los medicamentos, su metabolismo, si son prodrogas, nivel de aclaramiento, vida media, entre otros, deben ser tomadas en cuenta para la administración segura en los pacientes según su enfermedad trombótica y su estado generalizado(Franchini *et al .*, 2016).

Dentro de este grupo se encuentran el apixaban, rivoraxaban y endoxaban, todos con un mecanismo de acción similar que consiste en una inhibición competitiva en donde se unen

de manera reversible al FX, tanto cuando está libre como cuando está acoplado con la protrombinasa, disminuyendo la generación de trombina(Nutescu *et al .*, 2016).

2.2.5.1 Inhibidores directos de trombina:

Son inhibidores selectivos y reversibles de la trombina, en este grupo el medicamento más popular y aprobado es el dabigatrán etexilato. Esta molécula es un profármaco que debe ser convertido a dabigatrán por esterasas para facilitar su absorción. Se ha reportado su eficacia para trombosis a nivel arterial como la fibrilación atrial. También se ha visto su beneficio en la prevención de TEV en cirugías ortopédicas(Ageno *et al .*, 2012; Cheng-Ching *et al .*, 2012).

Dentro de las ventajas del uso de los DACOs se resalta la vía de administración, la inhibición selectiva de factores y su monitoreo restringido solamente en ciertas condiciones que serán comentadas más adelante. Los factores desventajosos mencionados en la literatura refieren a los efectos adversos encontrados en la mayoría de anticoagulantes como lo son el riesgo de hemorragia, la ineficacia en ciertos pacientes como los obesos o personas con comedicaciones, la falta de antídotos, estos último se han ido desarrollando con el tiempo(Altman, 2014).

Recientemente se ha aprobado un antídoto para el dabigatrán, el idarucizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al fármaco. En el caso de los inhibidores del factor FX se ha probado un antídoto, el adexanet, que modifica al FX para evitar su interacción con los medicamentos(Albaladejo, Samama, Sie, *et al .*, 2017).

Otro aspecto importante es su interacción con la glicoproteína -P (Gp-P), proteína situada en la membrana plasmática que actúa como una bomba activa exportando drogas al exterior celular. Muchas sustancias producen el aumento o disminución de esta Gp-P, impactando así el efecto y concentración de la droga en los pacientes. Algunas drogas inductoras de la GP-P son la carbamazepina, colchicina, ciclosporina, dexametasona, morfina, rifampicina,

entre otros; mientras que drogas inhibitoras se pueden citar a la amiodarona, amitriptilina, cortisol, haloperidol, tacrolimus, etcétera(Altman, 2014).

A continuación, se mostrará un cuadro comparativo con las diferentes propiedad de los DACOs, las cuales deben tomase en cuenta a la hora de la administración clínica según el estado de los pacientes (ver cuadro III).

Cuadro III Características diferenciales de los DACOs

Característica	Dabigatrán	Rivoraxaban	Apixaban	Edoxaban
Blanco terapéutico	Trombina	FXa	FXa	FXa
Prodroga	Sí	No	No	No
Biodisponibilidad	3-7%	66%- (100% con comida)	50%	62%
Conc máx (hrs)	1-3	2-4	3-4	1-2
Aclaramiento renal	80%	33%	27%	50%
Metabolismo hepático	no	Aclaramiento	Aclaramiento y CYP3A4	Mínima

Fuente: modificado de (Mega & Simon, 2015)

2.3 Terapia fibrinolítica

Los fibrinolíticos son la terapia de elección en eventos agudos, y cuando se acude oportunamente al centro de salud, son usados comúnmente en intervenciones neurológicas. Una de sus ventajas es que se puede administrar en el sitio donde está el trombo, reduciendo los efectos sistémicos y riesgo de sangrado. En general, su mecanismo de acción consiste en activar la plasmina para que esta degrade la fibrina(Cheng-Ching *et al .*, 2012; Harter *et al .*, 2015).

Existen varias alternativas de fibrinolíticos, se encuentra la estreptoquinasa, derivado de *Streptococcus β hemolíticos*, con una vida media de aproximadamente 1 hora y con reportes importantes de sangrados intracraneales. Otro medicamento es la prourokinasa y urokinasa,

sustratos naturales para convertir el plasminógeno en plasmina. Por último se cuenta con un agente recombinante que funciona análogamente al activador tisular del plasminógeno (rtPAs), elaborado con una gran afinidad por la fibrina; comercialmente se conoce como alteplase y es el único fibrinolítico aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) para el tratamiento agudo del infarto isquémico(Cheng-Ching *et al.* , 2012) (Ver Anexo 1).

2.4 Escenario en Costa Rica

Costa Rica no escapa al cambio de paradigma que se ha dado a nivel mundial con la introducción de los DACOs, los cuales se presentan como formulaciones más seguras en cuanto a dosificación y monitoreo comparado principalmente con los comúnmente usados antagonistas de vitamina K, que en la práctica clínica presenta limitaciones importantes comentadas ya a lo largo de este documento(José Miguel Chaverri-Fernández, Carolina Rojas-León, 2015)

Desde el 2013 se encuentran disponibles el dabigatrán, rivoraxaban, estos principalmente a nivel privado, pues en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) institución nacional, se continua trabajando ampliamente con la warfarina, la heparina no fraccionada y principalmente con las heparinas de bajo peso molecular como la enoxaparina(José Miguel Chaverri-Fernández, Carolina Rojas-León, 2015; Salazar Sanchez, E. Ramos A., 2012). En pocos casos se puede acceder a los DACOs, siempre y cuando se apruebe la solicitud por el comité de farmacoterapia institucional.

Así como lo han planteado autores a nivel mundial, el estudio de Chaverri y colaboradores plantea que el principal reto con el uso de los DACOs en Costa Rica es la falta de pruebas estandarizadas para su monitoreo en caso de ser necesario, y en aquel momento la poca o nula disposición de antídotos si se quisiera contrarrestar el efecto(José Miguel Chaverri-Fernández, Carolina Rojas-León, 2015).

En un estudio realizado en un hospital privado del país, se indica que la prescripción de DACOs se usa principalmente para la prevención del accidente cerebrovascular, la terapia

profiláctica para trombosis en cirugías ortopédicas; cabe recalcar que el riesgo de trombosis en estas intervenciones ronda el 90 %. Así mismo, en este estudio se comparan la aparición de hemorragias con los distintos anticoagulantes y se encontró que estos fueron mayormente asociados al uso de warfarina (Extramiana, Messali, Labbé, & Leenhardt, 2013; José Miguel Chaverri-Fernández, Carolina Rojas-León, 2015).

De momento, mientras el acceso a los DACOs sea limitado, dependiendo de si se trata de la CCSS o instituciones privadas, la warfarina y las heparinas siguen utilizándose como un estándar para el manejo de pacientes con riesgo trombotico, probablemente hasta que el costo de los DACOs sea menor, los antidotos sean accesibles y las pruebas de monitoreo estandarizadas y exista un mayor uso global de los mismos. Cabe recalcar que, pese a que la warfarina se sigue prescribiendo, no se siguen las recomendaciones de la FDA en cuanto a la farmacogenética para el establecimiento de dosis.

Sobre este tema se contactó a hematólogos de la CCSS para tener un panorama del trabajo clínico con la terapia antitrombótica. En el caso de uso pediátrico, la Dra. Gabriela Soto, Hospital Nacional de Niños (HNN), indicó que no usa los DACOs, de momento sus prescripciones se limitan a enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) y esta se monitorea con el anti FX. Además, agregó que en el caso de colegas que atienden la consulta de cardiología pediátrica, si utilizan warfarina y la monitorean con el INR (Soto, 2018).

En el caso del Hospital San Juan de Dios (HSJD), los anticoagulantes de elección siguen siendo la warfarina y la heparina no fraccionada, muy usados en las consultas de cardiología, ginecología y hematología, sin ser estas exclusivas. En el caso de los DACOs, por su costo no se han distribuido tan ampliamente y sólo se indican en algunos casos especiales y siempre deben ser aprobados por el comité de farmacología de cada institución.

Capítulo III. Farmacogenética en el establecimiento de dosis de la warfarina y el clopidogrel

Por muchas décadas, los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron los únicos anticoagulantes orales disponibles para uso clínico para la prevención primaria y secundaria de los eventos trombóticos tanto venosos como arteriales. Se ha demostrado consistentemente que los AVK son altamente efectivos en muchos entornos y ahora son utilizados por millones de pacientes en todo el mundo. Sin embargo es bien conocida su variabilidad debido a elementos genéticos, de dieta, medicamentosos, de adherencia, entre otros (Ageno *et al.* , 2012; Harter *et al.* , 2015).

Los estudios clínicos y de laboratorio han contribuido a la comprensión de la farmacocinética y farmacodinamia de los AVK, sus interacciones, los efectos antitrombóticos y los riesgos asociados con su uso. Varios estudios han abordado los problemas prácticos relacionados con el tratamiento de pacientes con tratamiento de AVK, con especial atención (Ageno *et al.* , 2012).

Un aspecto importante que se ha estudiado gracias al desarrollo de la investigación en el proyecto genoma humano, es la individualización de la atención del paciente y farmacoterapia personalizada, basada en los factores metabólicos innatos que se pueden determinar por la tipificación genética. La práctica clínica requiere de la interpretación de dicha información genética para obtener soporte en la toma de decisiones clínicas. Ejemplo de esta funcionalidad de la farmacogenética se da con el conocimiento del estado genético del paciente para variantes comunes en los genes *VKORC1* y *CYP2C9*, que pueden guiar la intervención con warfarina y polimorfismos como el *CYP2C19*, que influye en la terapia antiplaquetaria con clopidogrel (Seip & Duconge, 2010).

Entre los caucásicos, se estima que aproximadamente de un 30 a 40% de la variabilidad de la dosis de warfarina se puede atribuir a polimorfismos genéticos que codifican para la isoenzima hepática citocromo P-450 2C9 (*CYP2C9*), responsable del aclaramiento metabólico de la warfarina y la subunidad 1 del complejo de la vitamina E epóxido reductasa (*VKORC1*); en el caso de la población asiática alrededor de un 90% de esta

población presenta alguna variante (Kangelaris, Bent, Nussbaum, Garcia, & Tice, 2009; Seip & Duconge, 2010).

Para comprender la utilidad de la farmacogenética de estos polimorfismos, se debe repasar el mecanismo de acción de los antagonistas de la vitamina K comentados en el capítulo 2. La warfarina impide la reducción de la vitamina K, necesaria para la γ -carboxilación de los factores de coagulación. Este medicamento ejerce su efecto anticoagulante al inhibir la enzima codificada por *VKORC1*, que cataliza la conversión del epóxido de vitamina K en la forma activa reducida de la vitamina K, la vitamina K hidroquinona. La menor disponibilidad de vitamina K hidroquinona conduce a la disminución de la actividad de los factores de coagulación dependientes de vitamina K y algunos inhibidores de la coagulación (Baranova *et al.*, 2017; Dean, 2012) (ver figura 7).

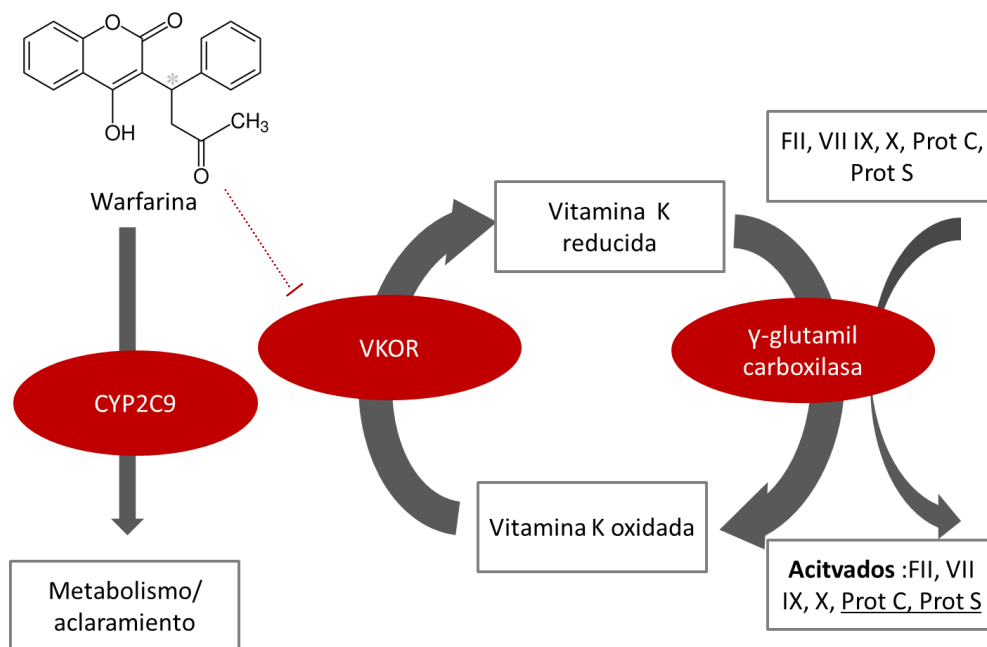


Figura 7. Mecanismo de acción de la warfarina. Los círculos en rojos son elementos enzimáticos, las líneas discontinuas significan inhibición. Los factores subrayados poseen efecto anticoagulante. Modificado de (Seip & Duconge, 2010).

Los polimorfismos *VKORC1* y *CYP2C9* se correlacionan independientemente con la dosis de warfarina, tiempo requerido para alcanzar el INR terapéutico, riesgo de eventos hemorrágicos principalmente. La influencia de estas variantes genéticas fue reconocida por la FDA, incluyendo en el etiquetado de los medicamentos recomendaciones de dosis basadas en la farmacogenética. Otros genes candidato se han propuesto como el *CYP4F2*, sin embargo se han mostrado en estudios estadísticos pequeños en donde los efectos no se replican en poblaciones independientes (Cooper *et al.* , 2008).

3.1 Gen *CYP2C9*

La superfamilia del citocromo P450 (*CYP450*) es un grupo grande y diverso de enzimas que forman el principal sistema hepático para metabolizar lípidos, hormonas, toxinas y drogas. Los genes *CYP450* son muy polimórficos y pueden dar como resultado una actividad enzimática reducida, ausente o aumentada, las isoenzimas *CYP450* implicadas en el metabolismo de warfarina incluyen *CYP2C9* y *CYP3A4*. La recomendaciones que se brindan en la etiqueta según la FDA indican que fármacos que inhiben o inducen *CYP2C9*, *CYP1A2* y / o *CYP3A4* tienen el potencial de alterar el efecto de la warfarina, y que esto se puede comprobar con el monitoreo del INR (Baranova *et al.* , 2017; Cooper *et al.* , 2008; Dean, 2012).

Para este citocromo, la forma del *CYP2C9* * 1 es el alelo de tipo salvaje y se asocia con actividad enzimática normal y un fenotipo metabolizador normal, mientras que variantes como *CYP2C9* * 2 (Arg144Cys) y *CYP2C9* * 3 (Ile359Leu) se asocian a una actividad metabólica reducida. En comparación con los metabolizadores normales, los pacientes que heredan una o dos copias de * 2 o * 3 son más sensibles a la warfarina, es decir requieren dosis más bajas y tienen un mayor riesgo de hemorragia durante el inicio del tratamiento (Dean, 2012).

Resulta fundamental en el estudio de la farmacogenética, conocer las frecuencias de las variantes identificadas en las diferentes poblaciones, con el fin de evaluar su efecto clínico en los diferentes pacientes según su etnia. Por ejemplo para el *CYP2C9* se conoce que el alelo * 2 es más común en poblaciones caucásicas, presente entre un 10 y 20%, para las

asiáticas entre un 1 y 3% y en individuos africanos varía desde el 0 al 6 %. El alelo * 3 es menor al 10% en la mayoría de las poblaciones, en población afrodescendiente se reportan variantes menos comunes como *CYP2C9* * 5, * 6, * 8 y * 11(Baranova *et al .*, 2017; Dean, 2012).

3.2. Gen *VKORC1*

Este codifica para la enzima de la vitamina K epóxido reductasa. Cataliza el paso limitante de la velocidad en el reciclaje de vitamina K, tal como se muestra la figura 6.

Una variante común no codificante, -1639G> A, se asocia con una mayor sensibilidad a la warfarina. El polimorfismo se produce en la región promotora de *VKORC1* y se cree que altera un sitio de unión del factor de transcripción, lo que conduce a una menor expresión de proteínas, como resultado, los pacientes que comienzan la terapia con warfarina que son portadores de -1639A requieren dosis iniciales y de mantenimiento del fármaco más bajas que los portadores de -1639G(Baranova *et al .*, 2017; Dean, 2012).

La frecuencia de alelos -1639G> A también varía según los diferentes grupos étnicos, al igual que las variantes del *CYP2C9*. El alelo -1639G> A es la principal variante en poblaciones asiáticas, un 40 % para población caucásica y cerca de un 15% para los afroamericanos(Baranova *et al .*, 2017; Dean, 2012).

Tomando en cuenta las interacciones entre los polimorfismos se han creado cuadros aprobadas por la FDA para la dosificación de la warfarina, con el fin de llevar a rangos terapéuticos más rápidamente, traduciendo esto en menor riesgo de aparición de efectos adversos. Un ejemplo de estos cuadros se presenta a continuación(Johnson *et al .*, 2011).

Cuadro IV. Ejemplo de recomendación de dosis en mg/día, según la FDA para alcanzar un INR terapéutico, basado en información farmacogenética.

<i>VKORC1</i> : -1639G>A	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3	<i>CYP2C9</i> *3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Fuente: Modificado de (Johnson *et al .*, 2011).

En el caso del clopidogrel, también se ha relacionado un polimorfismo genético (*CYP2C19*) que podría explicar la variabilidad terapéutica entre los pacientes.

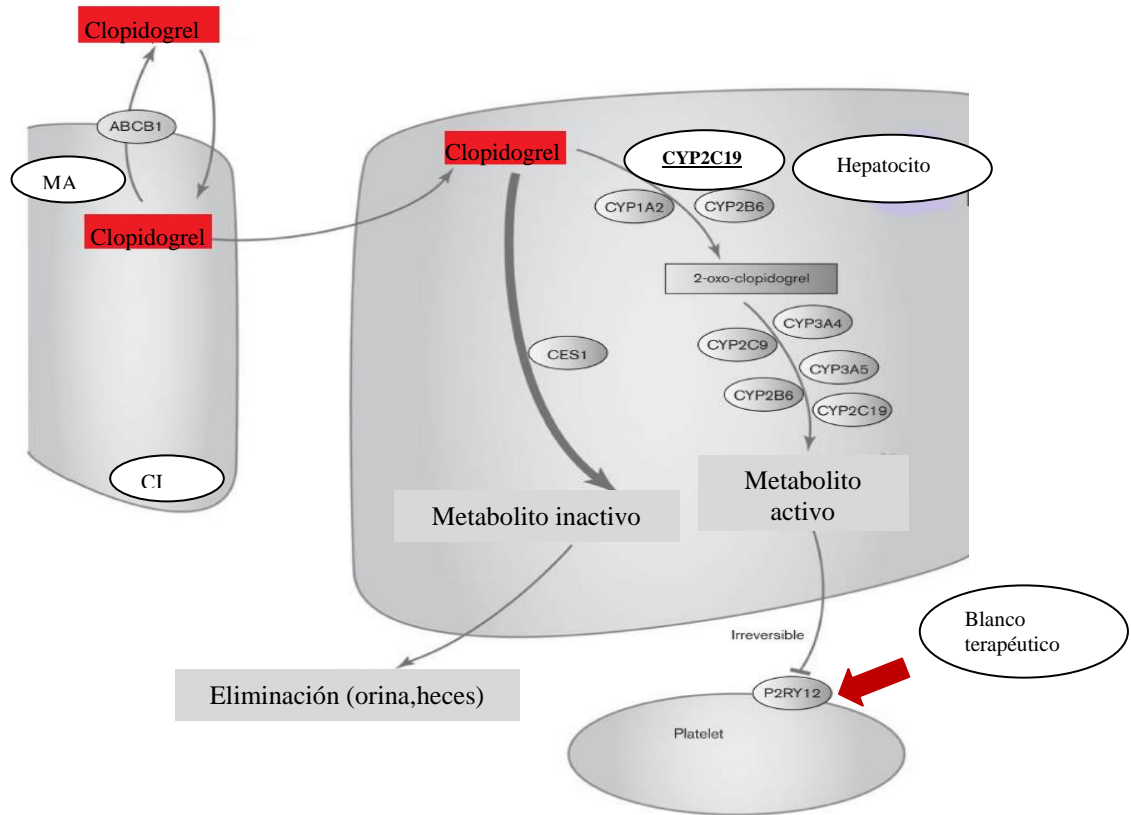


Figura 8. Metabolismo Clopidogrel e interacción *CYP2C19*. CI: célula intestinal, MA: membrana apical. Modificado de (Sangkuhl et al., 2010).

La información genética y farmacodinámica del clopidogrel resulta importante, pues este al ser un profármaco, se somete a varias reacciones bioquímicas que pueden ser potenciadas o disminuidas, mientras se llega al metabolito activo, específicamente la conversión de clopidogrel requiere de dos pasos oxidativos secuenciales (ver figura 8), el primer paso forma el 2-oxo-clopidogrel, seguidamente se da la conversión de 2-oxoclopidogrel al metabolito activo. Dicha activación se da por las isoenzimas *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, y *CYP3A4/5* *CYP2C19* (Sangkuhl et al., 2010).

El gen que codifica para *CYP2C19* es muy polimórfico y algunas variantes como la *CYP2C19* * 2 tienen una respuesta disminuida a los efectos antiplaquetarios de este fármaco. Se han encontrado variantes como *CYP2C19* * 17, en donde se tiene un efecto contrario y el metabolismo es aumentado(Seip & Duconge, 2010).

Tal como se mencionó en el capítulo 2 y se reitera en este, al ser un profármaco y depender de la interacción con estos citocromos, algunos medicamentos con el mismo metabolismo podrían interferir en su efecto antiagregante, tal es el caso de las formulaciones de inhibición de bomba de protones como el omeprazol(Mega & Simon, 2015; Seip & Duconge, 2010).

Ante la posible variabilidad en el efecto del clopidogrel asociada a la genética de los pacientes, la FDA en el 2009 incluye una sección de farmacogenética en el inserto del fármaco, donde se explican las posibles interacciones y efectos. En varios estudios se ha reportado que pacientes con alelos o combinaciones de alelos con pérdida de función como los *CYP2C19* * 2, * 3, * 4 y * 5 tienen una tasa de eventos trombóticos más alta.(FDA, 2010; Seip & Duconge, 2010).

Hay opiniones contradictorias entre la comunidad científica, acerca del beneficio inminente de la farmacogenética en el establecimiento de dosis para la warfarina y el clopidogrel, pues no se ha logrado implementar mundialmente a nivel de seguridad social por un aspecto de costo-beneficio, en donde se han encontrado estudios que no revelan una diferencia significativa al comparar los algoritmos de dosificación que utilizan la información genética en contraposición con los que no la usan(Baranova *et al .*, 2017; Seip & Duconge, 2010). No obstante, si la herramienta diagnóstica está disponible y la institución de salud o el paciente pueden subvencionarla, podría ser útil en la disminución de la incertidumbre y la práctica empírica para alcanzar dosis terapéuticas en menor tiempo, que se traduzca en una mejora de la calidad de la atención de los pacientes(Cooper *et al .*, 2008).

Capítulo IV: Comparación de los DACOS con respecto a la warfarina y heparinas

A lo largo de esta revisión se han mencionado las características farmacológicas, farmacodinámicas y en algunos casos implicaciones de la información farmacogenética de los principales anticoagulantes utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de las enfermedades trombóticas.

Los DACOs se han aprobado para la profilaxis de cirugías ortopédicas como la artroplastia de rodilla y cadera, específicamente el rivaroxabán, apixabán y el dabigatrán; prevención de los accidentes cerebrovasculares y el tromboembolismo en la fibrilación atrial. Esta aprobación se dio posterior a estudios grandes y aleatorizados que demostraron mayor eficacia y seguridad al compararse con enoxaparina y warfarina. Como ya se ha mencionado anteriormente las principales ventajas que se destacan de estas nuevas moléculas son su rápido inicio de acción, poca variabilidad intraindividual, dosis única, no monitoreo de rutina, sólo en condiciones especiales ya documentadas; y menor interacción medicamentosa. Estas características son prometedoras cuando se comparan con la warfarina y su alcance terapéutica en sólo el 60% de los pacientes y el uso parenteral de las heparina y el riesgo de HIT (Jaramillo Salamanca, Jiménez Gómez, & Pinilla Roa, 2016; Mateo, 2013).

En la práctica clínica se debe hacer un uso consensuado de la prescripción de los anticoagulantes en donde se evalúe la condición del paciente, costo económico versus beneficio, patología a tratar, posibles interacciones medicamentosas, además de las propiedades farmacológicas de cada una de las moléculas terapéuticas (ver capítulo 2), esto con el fin de llevar al paciente el mejor abordaje posible con el mínimo de riesgos de sangrado (Jaramillo Salamanca *et al.*, 2016; Mateo, 2013; Mega & Simon, 2015).

Dentro de las semejanzas que tienen todos los anticoagulantes son su efecto final para evitar complicaciones tromboembólicas y con ello, la disrupción de los mecanismos hemostáticos normales que nos pueden conducir a sangrados, si bien es cierto formulaciones como la warfarina son de los anticoagulantes con mayor variabilidad y efectos adversos reportados,

la práctica clínica debe encontrar un punto de transición entre los históricos anticoagulantes y los DACOs, principalmente por la falta de acceso a los antidotos recién salidos en el mercado, la falta de estandarización en las pruebas que puedan monitorearlo en condiciones especiales y la falta de aprobación para entidades clínicas como el manejo de la terapia después de cirugías invasivas, anestesia neuroaxial, hemorragias severas, cirugías imprevistas, entre otras entidades patológicas aún en estudio(Jaramillo Salamanca *et al .*, 2016).

4.2 Monitoreo en el laboratorio de la terapia antitrombótica

Históricamente el uso de los anticoagulantes para el tratamiento de los eventos tromboticos se acompaña de un monitoreo y control estricto del funcionamiento de los mismo mediante pruebas de laboratorio, con el fin de evaluar adherencia al tratamiento, sobredosis o ineficacia. Este monitoreo se ha mantenido especialmente para los inhibidores de vitamina K y para las heparina, pues ambos tienen rangos terapéuticos estrechos, riesgo de trombosis cuando no se alcanza la dosis o sangrados, estos últimos siendo la complicación mayormente reportada(Vojacek, 2012).

En el caso de los antiplaquetarios, no se ha logrado un criterio clínico estandarizado y mundialmente aceptado para el control de estos medicamentos. Algunos autores no consideran este control necesario, mientras que otros insisten en que sí y por ello se han dado a la tarea de habilitar metodologías para dicho monitoreo(Cheng-Ching *et al .*, 2012; Favalaro, Lippi, & Koutts, 2011)(anexo 2).

Para el monitoreo de la terapia antiplaquetaria se pueden utilizar metodologías como la agregometría por transmisión de luz, por sus siglas en inglés, LTA, el sistema “VerifyNow” de la casa comercial Accriva diagnostics, el cual es un sistema de detección de turbidometría óptica, “Multiplate” de la línea de Cobas Roche, que consiste en electrodos que miden la impedancia de la agregación plaquetaria. Todos son métodos reproducibles, fiables y relevantes para el pronóstico de pacientes, según algunos autores(Cheng-Ching *et al .*, 2012; Favalaro *et al .*, 2011; Vojacek, 2012).

En el cuadro V se ilustran los detalles de las técnicas para el monitoreo de la función plaquetaria y eventualmente la terapia antiagregante. Cabe resaltar que estas técnicas no son exclusivas para el control de los medicamentos, por el contrario, su uso es más aceptado para el estudio de las diátesis hemorrágicas(Gachet & Aleil, 2008).

Para el control de las terapias anticoagulantes, existe un consenso mundial, al menos para el monitoreo de los AVK y heparinas, que permite un seguimiento estricto a nivel de laboratorio. Para la warfarina y sus derivados es un reto lograr la dosis terapéutica, esto se logra con la experiencia del clínico, pero sobre todo basándose en el control del tiempo de protrombina expresado en INR, este índice normalizado permite la evaluación equivalente a nivel mundial para monitoreo de los AVK. Pese a esto, se ha visto que sólo entre el 64-68 % se encuentran dentro del rango terapéutico, es decir con un INR entre 2 y 3, rango óptimo donde se obtiene el mayor efecto antitrombótico con el menor riesgo de sangrado(Ageno *et al.* , 2012; Kavanagh, Jack, & Lawrentschuk, 2011; Vojacek, 2012).

En el caso de los inhibidores indirectos del FX y FII, normalmente las UFH, monitoreados por el tiempo de tromboplastina parcial activado TTPa. Se considera parcial ya que el reactivo carece de factor tisular en su formulación. El TTP es sensible a la presencia de FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII y fibrinógeno, por tanto, si alguno de estos factores está afectado como en las heparinas el FX y FII, este tiempo se alargaría. Según el estudio GUSTO en el que participaron 29,656 pacientes, se reporta que los valores de TTPa entre 50 y 70 segundos están asociados con alta actividad antitrombótica y menor incidencia de sangrados(Favaloro *et al.* , 2011; Vojacek, 2012).

En la literatura se menciona una prueba no tan distribuida, al menos en Costa Rica, llamada el tiempo de activación del coágulo por sus siglas en inglés, ACT, utilizado cuando se necesita monitorear la heparina durante las cirugías cardiovasculares, hemodiálisis o intervenciones coronarias, es un ensayo “point of care” en donde los clínicos observan el resultado en tiempo real. El tiempo de trombina (TT) también es sensible a UFH, generalmente excesivamente sensible, por lo que solo es útil para ayudar a revelar la presencia o ausencia del medicamento pero no es útil para el monitoreo del rango

terapéutico(Favaloro *et al .*, 2011; Kavanagh *et al .*, 2011; Mega & Simon, 2015; Vojacek, 2012). El TT y el TT con ecarina también se pueden utilizar para el monitoreo de los DACOs, específicamente los inhibidores directos de la trombina como el Dabigatrán(Vojacek, 2012).

Para las HBPM y otros inhibidores del FXa, como en el caso de algunos DACOs se recomienda el monitoreo con el ensayo de anti FX cromogénico con calibradores y controles específicos para cada uno de los medicamentos. Según estudios como el OASIS, el rango terapéutico en el caso de las heparinas de bajo peso molecular se encuentra entre 0.5 y 1.2 UI/mL. Se recomienda la toma de la muestra 3-4 horas después de la administración de la heparina. Los DACOs también podrían alterar las pruebas de coagulación rutinarias como el TP y el TTP, no siempre ocurre, sin embargo, esto no se debe utilizar para monitoreo y solo sirven para orientar sobre el efecto anticoagulante(Altman, 2014; Ceresetto, 2016).

Específicamente el monitoreo de los DACOs resulta un tema controversial, pues inicialmente se promovieron como medicamentos sin necesidad de control, no obstante, se han reportado sangrados severos en algunos casos. Actualmente no se recomienda el monitoreo de rutina o en todos los pacientes, sino solo en condiciones especiales como los son individuos obesos, en hemorragias excesivas, previo a cirugías invasivas, cuando se tenga riesgo de interacción medicamentosa, en individuos con la función renal comprometida(Albaladejo, Samama, Sié, *et al .*, 2017; Altman, 2014).

Es importante establecer, si fuera necesario el monitoreo, el momento en que se realizará la toma de muestra, se ha visto que en el pico cuando alcanza la concentración máxima hay gran variabilidad; por tanto se sugiere que la medición se haga en el valle, justo antes de la siguiente dosis, siempre y cuando se estandaricen los valores para esta medición(Ceresetto, 2016).

Conclusiones

- 1 La trombosis es una presentación clínica común secundaria a otras patologías, su adecuado tratamiento es fundamental en la prevención de otras complicaciones como el tromboembolismo pulmonar o incluso la muerte. La adecuada indicación terapéutica incluye evitar uso de antitrombóticos innecesarios, con el fin prevenir sangrados.
- 2 La warfarina y la heparina son anticoagulantes con estrecho rango terapéutico, interacciones medicamentosas, no obstante, son comúnmente usados en la práctica clínica, por la experiencia adquirida a través de los años, la capacidad de monitoreo con pruebas de laboratorio y su costo económico accesible a los servicios de seguridad social.
- 3 La información farmacogenética es una herramienta que debería tomarse en consideración para la dosificación de la warfarina, esto según recomendaciones de la FDA. Pese a estas recomendaciones existen estudios controversiales al respecto, pues alguno de ellos no consideran relevante el aporte de esta información en los algoritmos de dosaje.
- 4 Los DACOs son moléculas novedosas que se crearon con el fin de mitigar las limitaciones de los AVK y las heparinas, debido a que tienen blanco de acción específico y características farmacológicas más seguras, aun así falta experiencia en algunos usos clínicos, monitoreo de la terapia en ciertas condiciones y el uso de antídotos específicos.
- 5 La terapia antiplaquetaria, al igual que la terapia anticoagulante, ha desarrollado moléculas novedosas que se están utilizando en la práctica en combinación con aspirina o algún anticoagulante para el tratamiento y profilaxis en patología con riesgo trombótico.
- 6 En Costa Rica a nivel privado se encuentran disponibles la mayoría de DACOs mencionados en este documento, en las instituciones públicas este acceso es

restringido y su uso normalmente debe ser justificado ante los comités de farmacoterapia.

Referencias bibliográficas

- Ageno, W. (2010). Recent advances in the management of venous thromboembolism. *The Korean Journal of Hematology*, 45(1), 8. <https://doi.org/10.5045/kjh.2010.45.1.8>
- Ageno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G. (2012). Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2 SUPPL.). <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>
- Albaladejo, P., Samama, C.-M., Sie, P., Kauffmann, S., Memier, V., Suchon, P., ... Bosson, J.-L. (2017). Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology*, 127(1), 111–120. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001631>
- Albaladejo, P., Samama, C.-M., Sié, P., Kauffmann, S., Mémier, V., Suchon, P., ... Godier, A. (2017). Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants. *Anesthesiology*, 127(1), 111–120. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001631>
- Altman, R. (2014). Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs). ¿Porqué debemos controlar su actividad anticoagulante? *Revista de La Federacion Argentina de Cardiologia*, 43(2), 60–63.
- Alvarado Arteaga, I. M. (2013). Fisiología de la coagulación : nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. *Univ. Méd.*, 54(3), 338–352. Retrieved from https://uvirtual.javeriana.edu.co/bbcswebdav/pid-685205-dt-content-rid-2935959_1/courses/030105_1810_2771/26. Referencia base - Coagulación.pdf
- Andrei, M.-C. (2014). Is there a Link Between Atherothrombosis and Deep Venous Thrombosis? *Maedica*, 9(1), 94–97.
- Angiolillo, D. (2009). Antiplatelet therapy in diabetes: Efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*, 32(4), 531–540. <https://doi.org/10.2337/dc08-2064>
- Arepally, G. M. (2017). Clinical platelet disorders heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 129(21), 2864–2872. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709873>
- Baranova, E. V., Verhoef, T. I., Ragia, G., le Cessie, S., Asselbergs, F. W., de Boer, A., ... Maitland-van der Zee, A. H. (2017). Dosing algorithms for vitamin K antagonists across VKORC1 and CYP2C9 genotypes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(3), 465–472. <https://doi.org/10.1111/jth.13615>
- Ceresetto, J. M. (2016). Anticoagulantes orales directos y un cambio en el paradigma del monitoreo de la anticoagulación. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 50(2),

181–192.

- Cheng-Ching, E., Samaniego, E. A., Naravetla, B. R., Zaidat, O. O., & Hussain, M. S. (2012). Update on pharmacology of antiplatelets, anticoagulants, and thrombolytics. *Neurology*, *79*(13 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182695871>
- Christos, S., & Naples, R. (2016). Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *Western Journal of Emergency Medicine*, *17*(3), 264–270. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.3.29294>
- Cimmino, G., Fischetti, S., & Golino, P. (2017). Thrombosis and Circulation Open Access The Two Faces of Thrombosis : Coagulation Cascade and Platelet Aggregation . Are Platelets the Main Therapeutic Target ?, *3*(1), 1–6.
- Cooper, G. M., Johnson, J. a, Langae, T. Y., Feng, H., Stanaway, I. B., Ute, I., ... Schwarz, U. I. (2008). A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood*, *112*(4), 1022–1027. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-134247>
- Dean, L. (2012). Warfarin Therapy and the Genotypes CYP2C9 and VKORC1. *Medical Genetics Summaries*, (Md), 257–263. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.13>
- Degos, V., Westbroek, E. M., Lawton, M. T., Hemphill, J. C., del Zoppo, G. J., & Young, W. L. (2013). Perioperative Management of Coagulation in Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage. *Anesthesiology*, *119*(1), 218–227. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297c18a>
- Extramiana, F., Messali, A., Labbé, J.-P., & Leenhardt, A. (2013). Fibrilación auricular. *EMC-Tratado de Medicina*, (619), 273–277. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(13\)65325-8](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(13)65325-8)
- Favaloro, E. J., Lippi, G., & Koutts, J. (2011). Laboratory testing of anticoagulants: The present and the future. *Pathology*, *43*(7), 682–692. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834bf5f4>
- FDA. (2010). No TitleFDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm>
- Franchini, M., Liumbruno, G. M., Bonfanti, C., & Lippi, G. (2016). The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfusion*, *14*(2), 175–184. <https://doi.org/10.2450/2015.0096-15>
- Gachet, C., & Aleil, B. (2008). Testing antiplatelet therapy. *European Heart Journal Supplements*, *10*(suppl_A), A28–A34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sum081>

- Gailani, D., & Renné, T. (2007). Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(12), 2507–2513. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.155952>
- García-Frade Ruíz, L. F. (2010). Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica, 26(4), 383–389.
- Gresele, P., Momi, S., & Falcinelli, E. (2011). Anti-platelet therapy: Phosphodiesterase inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(4), 634–646. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04034.x>
- Gryka, R. J., Buckley, L. F., & Anderson, S. M. (2017). Vorapaxar: The Current Role and Future Directions of a Novel Protease-Activated Receptor Antagonist for Risk Reduction in Atherosclerotic Disease. *Drugs in R&D*, 17(1), 65–72. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0158-4>
- Harter, K., Levine, M., & Henderson, S. (2015). Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(1), 11–17. <https://doi.org/10.5811/westjem.2014.12.22933>
- Hoffman, M., Iii, D. M. M., Riddel, J. P., Aouizerat, B. E., Miaskowski, C., Lillicrap, D. P., ... Ehrenforth, S. (2003). A Cell-based Model of Hemostasis “ For Internal Educational Purposes Only . Not for Dissemination .” “ For Internal Educational Purposes Only . Not for Dissemination .” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(3), 797–811. <https://doi.org/10.2174/0929867033457728>
- Jaramillo Salamanca, R. G., Jiménez Gómez, J. D., & Pinilla Roa, A. E. (2016). Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. *Revista de La Facultad de Medicina*, 64(2), 295. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.49963>
- Johnson, J. A., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gage, B. F., Scott, S. A., Stein, C. M., ... Altman, R. B. (2011). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 90(4), 625–629. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.185>
- José Miguel Chaverri-Fernández¹, Carolina Rojas-León², A. Y.-L. y E. Z.-M. (2015). Caracterización farmacoterapéutica de los anticoagulantes orales utilizados en pacientes hospitalizados (Characterization of oral anticoagulant prescription in patients. *Acta Médica Costarricense*, 57(1), 16–22.
- Kangelaris, K. N., Bent, S., Nussbaum, R. L., Garcia, D. A., & Tice, J. A. (2009). Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin. *Journal of General Internal Medicine*, 24(5), 656–664. <https://doi.org/10.1007/s11606-009-0949-1>
- Kavanagh, L. E., Jack, G. S., & Lawrentschuk, N. (2011). Prevention and management of TURP-related hemorrhage. *Nature Reviews Urology*, 8(9), 504–514.

<https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.106>

Kesieme, & Kesieme. (2011). Deep vein thrombosis: a clinical review. *Journal of Blood Medicine*, 59. <https://doi.org/10.2147/JBM.S19009>

Koenig-Oberhuber, V., & Filipovic, M. (2016). New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia*, 117(suppl 2), ii74-ii84. <https://doi.org/10.1093/bja/aew214>

Mateo, J. (2013). Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 13(Supl.C), 33–41. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(13\)70057-8](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70057-8)

Mega, J. L., & Simon, T. (2015). Pharmacology of antithrombotic drugs: An assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *The Lancet*, 386(9990), 281–291. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60243-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60243-4)

Mehta, S. R., Granger, C. B., Eikelboom, J. W., Bassand, J. P., Wallentin, L., Faxon, D. P., ... Yusuf, S. (2007). Efficacy and Safety of Fondaparinux Versus Enoxaparin in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Results From the OASIS-5 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(18), 1742–1751. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.042>

Mettine, B. C. V. T. peer & Pieter R. (2016). Williams Haematology. In M. C. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns, Michael Caligiuri Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns (Ed.), *Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns, Michael Caligiuri Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns, Michael Caligiuri Will* (pp. 1915–1948). Mc Graw Hill.

Moheimani, F., & Jackson, D. E. (2011). Venous Thromboembolism: Classification, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *ISRN Hematology*, 2011, 1–7. <https://doi.org/10.5402/2011/124610>

Montero, & Tatiana., C. M. (2010). Patología de la Trombosis. *Revista Medica de Costa Rica Y Centroamerica*, (591), 73–75. Retrieved from <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/591/art13.pdf>

Myers, D. D. (2015). Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology*, 30, 7–13. <https://doi.org/10.1177/0268355515569424>

Novella, G. B. (2012). La evolución de la terapia antiplaquetaria. *Revista Peruana de Cardiología*, XXXVIII(3).

Nutescu, E. A., Burnett, A., Fanikos, J., Spinler, S., & Wittkowsky, A. (2016). Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism.

- Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 15–31.
<https://doi.org/10.1007/s11239-015-1314-3>
- Paez Espinosa, E. V., Murad, J. P., & Khasawneh, F. T. (2012). Aspirin: Pharmacology and Clinical Applications. *Thrombosis*, 2012, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2012/173124>
- Páramo Fernández, J. A. (2014). Trombosis venosa y arterial: semejanzas e implicaciones clínicas. *Medicina Clinica*, 143(1), 20–21. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.07.021>
- Pérez-Gómez, F., & Bover, R. (2007). La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Revista Espanola de Cardiologia*, 60(12), 1217–1219. <https://doi.org/10.1157/13113924>
- Piran, S., & Schulman, S. (2016). Management of venous thromboembolism: An update. *Thrombosis Journal*, 14(Suppl 1), 107–115. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0107-z>
- Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., ... Weitz, J. I. (2014). Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(11), 2363–2371. <https://doi.org/10.1111/jth.12698>
- Salazar Sanchez, E. Ramos A., A. J. (2012). La importancia de la determinación del Factor X activado para la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular: Experiencia Hospital San Juan de Dios, 2009-2011, 2011, 2009–2011. Retrieved from http://www.revespcardiol.org/contenidos/static/premio_cardio/revista-costarricense-cardiologia.pdf
- Sanguhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2010). Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*, 20(7), 463–465. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283385420>
- Seip, R. L., & Duconge, J. (2010). Implementing genotype-guided antithrombotic therapy, 409–424.
- Serrano, G., & De, M. (2015). Clínica y farmacoterapia, 17.
- Sheehan, J. P., Morrissey, J. H., & Gailani, D. (2014). Interactions with Polyphosphate, 11(11), 1–17. <https://doi.org/10.1111/jth.12414>.Factor
- Smith, S. A. (2009). The cell-based model of coagulation: State-Of-The-Art Review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(1), 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x>
- Thaler, J., Pabinger, I., & Ay, C. (2015). Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Present State of the Art. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2(July), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2015.00030>
- Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New

Fundamentals in Hemostasis. *Physiological Reviews*, 93(1), 327–358.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>

Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, 93(1), 327–58.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>

Vojacek, J. (2012). Clinical monitoring of the antithrombotic treatment. *Cor et Vasa*, 54(2), e97–e103. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.01.012>

Anexo 1. Resumen terapia antitrombótica

Tipo terapia	fármaco	Mecanismo de acción	Vía de administración	Uso clínico	Monitoreo en el laboratorio
antiplaquetarios	Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor	Inhibidor receptor P2Y ₁₂	oral	Síndrome coronario agudo, profilaxis eventos trombóticos recurrentes, cirugías de stent	Normalmente no se monitorea. Opción LTA (ver anexo1)
	Ácido acetilsalicílico (aspirina)	Inhibidor COX1	oral	Profilaxis para AVC, síndromes coronarios	Normalmente no se monitorea. Opción LTA (ver anexo1)
	Cilostazol, dipyridamol	Inhibidor PDE III	oral	Evitar eventos trombóticos posterior a cirugías de reemplazo de valvulas	No existe suficiente información al respecto
	abiximab, epifibatide, tirofiban	Inhibidores GPIIb/IIIa	iv		No existe suficiente información al respecto
	Voraxapar, atopaxar	Inhibe receptor PAR1	Oral	Infarto al miocardio y enfermedad vascular periférica	No existe suficiente información al respecto
anticoagulantes	AVK	Inhibe VKORC	oral		TP/INR
	HNF	Inhibe indirectamente FXa y FII	Subcutáneo, parenteral	AVC, Cirugías ortopédicas, especialmente reemplazo cadera y rodilla, enfermedades inflamatorias agudas	TTPa
	HBPM	Inhibe indirectamente FXa y menor proporción FII	subcutáneo	TEP asociado a neoplasias, además de los usos que tiene HNF	FXa
	Fondaparinux, idraparinux	Inhibe indirectamente FX	iv	Similar a los de HBPM, especialmente cirugía ortopédica	No es necesario, en ciertas condiciones FXa
	Rivoraxaban, apixaban, endoxaban	Inhibidor director FXa	oral	Prevención de infarto y fibrilación atrial	No es necesario, en ciertas condiciones FXa
	dabigatrán	Inhibidor directo trombina	oral	Prevención de infarto, AVC y fibrilación atrial	No es necesario, en ciertas condiciones tiempo de trombina
	Bivalirudina, lepirudina, desirudina	Inhibidor directo trombina	parenteral	Alternativas para las heparinas, en caso de HIT	TTPa/ tiempo de coagulación con ecarina
fibrinolíticos	estreptoquinasa	Catalizan el paso de plasminógeno a plasmina	iv, intraarterial	ataque cardíaco agudo	No se monitorea de rutina, las pruebas de coagulación TP, TTP se ven afectadas, tromboelastografía
	rtPA				

Anexo 2. Técnicas para evaluar la función plaquetaria

Ensayo	Principio	Ventajas	Desventajas
Tiempo de sangrado	Se realiza un corte con una lanceta estandarizada, con esfigmomanómetro a 40 mmHg y se mide el tiempo en que se detiene el sangrado	Bajo costo	Técnica en desuso, poco reproducible, invasiva y se ve afectada por otras disfunciones como las de fibrinógeno y FVW.
Agregometría por tramitancia de luz (LTA)	Mide en un plasma rico en plaquetas el porcentaje de agregación plaquetaria frente a varios agonistas (ADP, epinefrina Ristocetina, Colágeno, entre otros)	Se considera el estándar de oro, reproducible si se controlan todas las variables analíticas	Procesamiento laborioso y normalmente está disponible sólo en laboratorios especializados
Agregometría con sangre total	Mide la impedancia mediante dos electrodos inmersos en la sangre total y se enfrentan igualmente contra agonistas	Menos laboriosos que LTA	Restringido a laboratorios especializaos
“Verify Now”	Equipo “point of care”, con esferas recubiertas de fgo que miden la agregación plaquetaria en sangre total y de manera automatizada	Simple de usar	La sangre total podría tener otros componentes que interfieran en la medición de la sangre total. Costo económico elevado
PFA 100	Es una alternativa que mide el tiempo de sangrado invitro	Sensible a desórdenes hemostáticos primarios	No siempre es sensible a los fármacos
Citometría de flujo	Se utilizan marcadores fluorescentes ligados a anticuerpos monoclonales para la región de interes, en este caso P selectina	Se pueden medir las plaquetas activadas y marcar diferentes receptores	Alto costo, restringido a laboratorios especializados