

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL
TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA- FARMACEÚTICA**



TÍTULO: Reacciones adversas medicamentosas de Bemiparina y Heparina sódica en pacientes de 35 a 85 años ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense Managua, Agosto 2010 a Marzo 2011.

Autores: Bra. Jalyma Ernestina Cerda Rivera

Bra. Estherling del Socorro Ruiz Hernández

Br. Edwin Marcelino Miranda Robles

Tutor: Lic. Félix Benito López Salgado.

Asesor: Dr. Carlos Gutiérrez

Managua, Marzo 2011

DEDICATORIA

A nuestras madres, don del cielo y de la tierra, nuestros profesores árboles de sabiduría y abnegación, nuestras familias tesoros de nuestros corazones y fieles colaboradores de nuestra formación.

Autores: Bra. Jalyma Ernestina Cerda Rivera.

Bra. Estherling del Socorro Ruiz Hernández.

Br. Edwin Marcelino Miranda Robles.

AGRADECIMIENTO

A Dios, ser supremo del universo, quien nos ha iluminado el largo camino que hemos recorrido para llegar a coronar nuestra carrera universitaria.

A nuestras madres que con su apoyo y abnegación han sabido dirigirnos para enfrentar todos los retos de la vida.

A nuestras familias que nos han sabido dar lo mejor para poder realizar nuestras metas.

A nuestros profesores que con su enseñanza hicieron posible la realización de ésta labor.

Al Licenciado Félix Benito López Salgado por su apoyo incondicional como tutor metodológico.

Y a nuestro asesor, Dr. Carlos Gutiérrez que con su ayuda logramos la confección de éste trabajo.

Autores: Bra. Jalyma Ernestina Cerda Rivera.

Bra. Estherling del Socorro Ruiz Hernández.

Br. Edwin Marcelino Miranda Robles.

OPINIÓN DEL TUTOR

RESUMEN

Heparina sódica (Heparina no fraccionada) y Bemiparina (Heparina de bajo peso molecular) son fármacos anticoagulantes de acción indirecta indicados para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas y cardiovasculares, los que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de coagulación.

El estudio es retrospectivo en el que se compara Heparina sódica con Bemiparina, con el objetivo de identificar las reacciones adversas medicamentosas de dichos fármacos, describir las características generales de los pacientes, identificar las patologías en las cuales se utilizan las Heparinas y conocer cuál es la que presenta reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes.

En el estudio se incluyen 63 pacientes mayores de 35 años (35 mujeres y 28 hombres) en donde 45 reciben heparina sódica y 18 Bemiparina, con las siguientes patologías: Shock cardiogénico, infarto agudo del miocardio, fibrilación auricular, hipertensión arterial, anemia, accidente cerebrovascular, valvulopatías, taquiarritmia, insuficiencia venosa periférica, angina inestable, evento coronario agudo, braquiparecia entre otras.

Obteniendo como resultado que 24 pacientes presentan reacciones adversas medicamentosas por el uso de Heparina sódica como: sangrado de tubo digestivo (12.5%), trombocitopenia (4.2%), anemia (4.2%), hematoma (54.1%), y concomitantemente sangrado de tubo digestivo + trombocitopenia + anemia (4.2%) y Bemiparina en cambio provoca coagulopatías no específicas en un 8.3% y hematomas en un 12.5%.

Se concluye que Bemiparina provoca reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes que Heparina sódica, sin olvidar que ningún medicamento está libre de presentar algún riesgo para la salud y que requiere de supervisión médica. Este estudio está dirigido a todos los profesionales médico y a todos aquellos estudiantes que les pueda ser útil como base para futuras investigaciones sobre estos fármacos.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido	No. Página
Apartado I: Generales	
1.1 Introducción	1
1.2 Antecedentes	2
1.3 Justificación	3
1.4 Planteamiento del problema	4
1.5 Objetivos	5
1.6 Hipótesis	6
Apartado II: Marco Teórico	
2.1 Farmacovigilancia	7
2.2 Reacciones adversas medicamentosas	10
2.3 Hemostasia y coagulación sanguínea	12
2.4 patologías tratadas con heparina	25
2.5 Fármacos utilizados para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas	32
Apartado III: Diseño metodológico	
3.1 Tipo de estudio	57
3.2 Descripción del ámbito del estudio	57
3.3 Universo, Población y Muestra	58
3.4 Variables	59
3.5 Materiales y Métodos	61
Apartado IV	
4.1 Resultados	62
4.2 Análisis y discusión de resultados	65
Apartado V	
5.1 Conclusiones	75
5.2 Recomendaciones	76
Bibliografía	77
Glosario	
Anexos	

1.1 INTRODUCCIÓN

En Nicaragua aun no hay estudios de Farmacovigilancia de Bemiparina y Heparina sódica, puesto que esta se encuentra en proceso de desarrollo, es por ello que se realiza un estudio retrospectivo-comparativo de las reacciones adversas de ambos medicamentos para asentar un precedente sobre este tema y pueda servir como referencia para posteriores estudios o investigaciones.

Bemiparina y heparina sódica se utilizan en la prevención y tratamiento de enfermedades como trombosis venosa profunda, prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general, profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos, tromboembolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo arterial y tromboembolismo cerebral.

Las reacciones adversas más comunes que presentan estos fármacos son el sangrado asociado a sobredosis este se puede manifestar como presencia de sangre en orina o en las heces; osteoporosis por uso prolongado; síndrome de trombocitopenia/trombosis y necrosis cutánea provocada por la formación de complejos inmunes; alopecia y malformaciones congénitas, entre otras.

Por lo cual en este estudio se presenta una descripción de las características generales de los pacientes tratados con Bemiparina y heparina sódica, se menciona los tipos de patologías para las cuales se administran, se identifican los factores de riesgo que predisponen al surgimiento de las reacciones adversas medicamentosas y se comparan, determinando cuál de ellas las provoca menormente en los pacientes de 35 a 85 años ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense de Managua, la recopilación de datos es realizada por fichas de recolección utilizando expedientes clínicos.

1.2 ANTECEDENTES

No se encontraron estudios relacionados a lo que es comparación de reacciones adversas sobre Bemiparina y heparina sódica, en su efecto se localizó mucha información de igualdad entre características farmacocinéticas y farmacodinámicas de anticoagulantes en general.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Con la realización de este estudio se pretende comparar e identificar las reacciones adversas medicamentosas provocadas por la administración de Bemiparina y Heparina sódica, basándose en los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense de Managua y de ésta manera hacer una valoración de cuál de ellas es la que presenta reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes.

En vista que no existen estudios en Nicaragua sobre la valoración de las reacciones adversas medicamentosas por el uso de estos dos fármacos: Bemiparina y Heparina sódica, esperamos que éste sirva como antecedente para posteriores investigaciones a estudiantes y profesionales de la salud, ya que como farmacéuticos debemos de velar por el uso adecuado de los medicamentos y todos los riesgos que implican su administración.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las heparinas están indicadas en la profilaxis y tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Como todo fármaco presentan diversas reacciones secundarias destacándose principalmente a nivel cardiovascular, sistema nervioso central, dermatológico, endocrino, metabólico, gastrointestinal, genitourinario, hematológico, hepático, local, ocular y respiratorio.

Éste estudio describe las reacciones adversas medicamentosas que presentan la Bemiparina y Heparina sódica en los pacientes de 35 a 85 años ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense en la ciudad de Managua, Nicaragua. Por tanto, se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuál de las heparinas en estudio presenta reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes y cual seria de mejor opción para la profilaxis y tratamiento de patologías trombóticas?

1.5 OBJETIVOS

Objetivo General:

Analizar las reacciones adversas medicamentosas provocadas por la administración de Bemiparina y Heparina sódica a los pacientes de 35 a 85 años en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense.

Objetivos Específicos:

1. Describir características generales de los pacientes tratados con Bemiparina y Heparina sódica.
2. Mencionar los tipos de patologías en las cuales se utilizan Bemiparina y Heparina Sódica.
3. Identificar los factores de riesgo que predisponen el surgimiento de las reacciones adversas medicamentosas provocadas por la administración de Bemiparina y heparina sódica.
4. Comparar las reacciones adversas medicamentosas provocadas por la administración de Bemiparina y Heparina sódica.

1.6 HIPÓTESIS

Bemiparina provoca reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes que Heparina sódica en los pacientes de 35 a 85 años ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense Managua.

2.1 FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia se define como una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación, comprensión y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionados con ellos una vez comercializados.

Entre sus objetivos figuran:

1. Identificar una sospecha de un nuevo efecto indeseado (señal) y formular una hipótesis.
2. Evaluar la relación de causalidad e identificar factores de riesgo.
3. Cuantificar el riesgo (es decir la frecuencia de las reacciones adversas, sobre todo de las graves).
4. Informar y actuar para prevenir o limitar el riesgo de los medicamentos.

Para la identificación de una señal, la farmacovigilancia emplea la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por parte del personal sanitario. Este método ha demostrado ser el más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos.

La notificación espontánea consiste en que cualquier profesional de la salud durante el proceso de atención al sospechar una reacción adversa procede a llenar una ficha de notificación (conocida en muchos países como “ficha amarilla”), la envía a un centro de farmacovigilancia, donde se procede a validar dicha información y registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de señales, manteniendo siempre la confidencialidad del paciente y la persona notificadora.

Para la cuantificación del riesgo la farmacovigilancia se auxilia de la fármaco epidemiología a través de estudios de casos y controles, cohortes y de ECC.

La farmacovigilancia permite identificar las reacciones adversas de un medicamento en las condiciones reales de uso.

Antes de la comercialización de un medicamento, por lo general solo se ha comprobado su eficacia y seguridad a corto plazo en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. Por tal razón es fundamental controlar su eficacia y seguridad en condiciones reales (una vez puestos a la venta).

Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población concretos, en especial niños/as, embarazadas y las personas ancianas. Así mismo se necesita información sobre su eficacia y seguridad tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo cuando es combinado con otros medicamentos.

La experiencia demuestra que un gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento.

En consecuencia la farmacovigilancia permite identificar y cuantificar riesgos que no se conocían antes de la comercialización del medicamento lo cual ayuda a precisar las indicaciones de uso del mismo.

Farmacovigilancia: Actividad pendiente de desarrollar en Nicaragua.

Los medicamentos han ayudado a la especie humana a conseguir avances en la salud y a tener una vida más prolongada. Pero no están exentos de riesgos, y han causado daños más o menos graves a las personas.

Después del desastre de la talidomida en 1961, la OMS estableció su programa internacional de farmacovigilancia con el fin de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Actualmente participan de éste programa 86 países.

En nuestro país aun no contamos con un sistema de farmacovigilancia. Los retiros o modificaciones en la autorización de medicamentos han sido como consecuencia de advertencias internacionales. Algunos ejemplos son: el retiro de rofecoxib, para lo cual el MINSA envió comunicación a los actores involucrados (SILAIS, distribuidoras, medios de comunicación), el retiro de la fenilpropanolamina y las alertas a nivel internacional sobre las reacciones adversas del sildenafil, particularmente los problemas de ceguera. Sin

embargo, quedan sin llevarse a efecto muchas acciones que modifican las condiciones para la comercialización de un medicamento (indicaciones, contraindicaciones, etc.)

La farmacovigilancia en Nicaragua ayudaría a:

-Recordar que se debe incluir al fármaco en todos los diagnósticos diferenciales.

-Conocer mejor el perfil de seguridad de los fármacos disponibles.

-Mejorar y ajustar los diagnósticos.

-Facilitar las acciones reguladoras.

Garantizará a los consumidores que los medicamentos que consumen tienen una adecuada relación riesgo / beneficio y que el sistema de salud cumple con su responsabilidad de vigilar la seguridad de los medicamentos una vez comercializados y no se limita únicamente a aprobar su comercialización.

En el año 2001, la Dirección de Normación de Insumos Médicos y la Dirección de Regulación y Acreditación de Medicinas y Alimentos del MINSA, con el apoyo del Instituto Catalán de Farmacología y la Agencia Española del Medicamento elaboraron una propuesta de organización de un sistema de farmacovigilancia. Esta incluía modificaciones a algunos aspectos de la Ley 292 (Ley de Medicamentos y Farmacia) y su Reglamento, con el fin de darle el sustento legal al sistema y obligar también a las compañías farmacéuticas a informar sobre la seguridad de sus medicamentos comercializados, sin embargo hasta la fecha no se ha concretado.

La necesidad de la vigilancia de los efectos de los medicamentos está contemplada en la Política Nacional de Medicamentos. Sin embargo es necesaria la decisión política para implementar un sistema de farmacovigilancia en el país, dado que es clara su utilidad y que se cuenta con profesionales capacitados en el tema. (Fuente: Farmacovigilancia: actividad fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Acción Internacional por la salud. Boletín No. 27. Septiembre 2005.)

2.2 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa como un efecto nocivo y no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para diagnóstico, profilaxis o terapéutica o para modificar cualquier función biológica. Se excluyen por lo tanto las sobredosificaciones ya sean accidentales o con intención suicida.

No todas las reacciones adversas se detectan en los estudios clínicos antes de comercializar los medicamentos. Cuando se autoriza un medicamento para su comercialización se tienen datos sobre su actividad farmacológica. Además su toxicidad potencial se ha probado exhaustivamente en diversos estudios clínicos, lo que permite cuantificar una parte de sus efectos adversos, sobre todo aquellos con una frecuencia superior a 1 por cada 500 personas expuestas y tras períodos cortos de exposición.

Aquellos efectos que ocurren con menor frecuencia y los que para producirse requieren períodos de exposición largos o que ocurren en subpoblaciones que normalmente no participan en los ECC, no pueden detectarse, sin embargo pueden ser tan graves como para desequilibrar su relación riesgo/beneficio, tanto así que alrededor del 3 % de los nuevos principios activos que se autorizan son retirados del mercado por razones de seguridad y una parte importante sufre modificaciones en sus condiciones de autorización.

Según la OMS, es competencia de los gobiernos nacionales velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y por su correcta utilización. Para ello recomienda crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica y designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas.

Uno de los objetivos de la Política Nacional de Medicamentos (PNM) de Nicaragua es “garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que consume la población”. Para este propósito está definida la vigilancia de los efectos de los medicamentos sobre grupos de población como una de las líneas de acción. (Fuente: Farmacovigilancia: actividad fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Acción Internacional por la salud. Boletín No. 27. Septiembre 2005.)

Clasificación

Las RAM pueden clasificarse de diversos modos, según el punto de vista desde el que se enfoque el problema.

Según el mecanismo de producción hay 4 tipos de RAM:

Tipo A o farmacológica.

Por lo general son acciones conocidas, guardan relación con la dosis, generalmente son predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales.

TIPO B o idiosincrática.

Se debe, por lo general, a dos grupos:

- **Idiosincrasia verdadera.**

Se produce por causas genéticas, cuando hay una divergencia respecto a lo que se considera "normal" por ser estadísticamente mayoritario en nuestra especie.

La más estudiada es el déficit de una enzima denominada glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que determina la sensibilidad a la primaquina (25 % de los sardos y solo el 1 % de los micronesios).

- **Idiosincrasia adquirida o alergia.**

Las reacciones o alteraciones no guardan relación con la dosis, son impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente. Los medicamentos de gran tamaño (polipéptidos por ejemplo) pueden actuar como antígenos en el organismo.

- **Patogenia**

Sería de interés considerar algunos factores a la hora de contemplar a los fármacos como generadores de reacciones de tipo alérgico:

- Los excipientes y solventes pueden ser responsables de producir reacción alérgica.
- La capacidad alérgica puede relacionarse con la administración de derivados de un grupo farmacológico y se pueden producir reacciones cruzadas entre los del mismo grupo.
- La introducción de radicales puede comportarse como alérgico.
- Vía de administración: determinados fármacos pueden producir reacciones de hipersensibilidad por alguna vía de administración específica. Ejemplo: la penicilina por vía tópica.
- Terapéutica asociada: el hecho de estar tomando un medicamento puede predisponer para que al tomar otro se produzca una reacción alérgica.

TIPO C o efectos a largo plazo.

Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica. Es el caso del fenómeno de rebote, que puede aparecer al suspender algún tratamiento, como son las crisis hipertensivas al retirar bruscamente un tratamiento hipotensor.

TIPO D o efectos de latencia larga.

Aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años. Se incluyen los trastornos de la fertilidad, la teratogenia y la carcinogénesis. (Fuente: Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Vol 10 nº2. Sara Garrido Fernández (MIR Alergología HVC) Reacciones adversas medicamentosas).

2.3 HEMOSTASIA Y COAGULACION SANGUINEA.

Hemostasia

El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que se lesiona o se rompe un vaso, la hemostasia se consigue mediante diversos mecanismos: 1) el espasmo vascular; 2) la formación de un tapón de plaquetas; 3) la formación de un coágulo debido a la

coagulación de la sangre, y 4) la proliferación final de tejido fibroso dentro del coágulo sanguíneo para cerrar de forma permanente el agujero del vaso.

Constricción vascular

Inmediatamente después de que se corta o se rompe un vaso, el traumatismo de su pared provoca su contracción y reduce instantáneamente el flujo de sangre procedente del vaso roto. La contracción es el resultado de reflejos nerviosos, de un espasmo miógeno local y de factores humorales locales de los tejidos traumatizados y de las plaquetas sanguíneas. Los reflejos nerviosos se inician por impulsos dolorosos o de otro tipo, originados en el vaso traumatizado o en los tejidos vecinos. No obstante, la vasoconstricción es el resultado, en gran parte, de la contracción miógena de los vasos sanguíneos iniciada por la lesión directa de la pared vascular. En los vasos de menor calibre, las plaquetas se ocupan de la mayor parte de la vasoconstricción al liberar el vasoconstrictor tromboxano A₂.

Cuanto mayor es el traumatismo de un vaso, mayor su grado de espasmo; esto significa que un vaso sanguíneo con un corte nítido suele sangrar mucho más que un vaso roto por aplastamiento. Este espasmo vascular local dura muchos minutos o incluso horas; durante éste período tiene lugar los procesos de taponamiento plaquetario y coagulación de la sangre.

Formación del tapón plaquetario

Si la hendidura del vaso sanguíneo es muy pequeña (y aparecen muchos agujeros vasculares diminutos por todo el cuerpo cada día), se suele sellar con un tapón plaquetario en lugar de un coágulo de sangre.

Las plaquetas (también llamadas trombocitos) son discos redondos ovalados minúsculos, de 1 a 4 micrómetros de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de los megacariocitos, células extremadamente grandes de las series hematopoyéticas de la médula ósea, que se fragmentan y forman diminutas plaquetas en la médula ósea o poco después de entrar en la sangre, especialmente cuando tratan de pasar por los capilares pulmonares. Las plaquetas poseen muchas características funcionales de las células completas aunque no tiene núcleos ni se reproducen.

Posee una semivida en la sangre de 8 a 12 días, de forma que sus funciones se agotan en varias semanas. Después se elimina de la circulación principalmente por el sistema de macrófagos tisulares; más de la mitad de las plaquetas son suprimidas por los macrófagos del bazo, órgano en el que la sangre atraviesa un enrejado de trabéculas estrechas. (Fuente: Guyton. H. Tratado de Fisiología Médica 11Ed. Cap. 36. Hemostasia y coagulación de la sangre. Pág. 509-511).

- **Mecanismo del tapón plaquetario**

La reparación plaquetaria de las brechas vasculares se basa en varias funciones importantes de la propia plaqueta. Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular dañada, como las fibras de colágeno de la pared vascular, modifican sus propias características de forma llamativa. Empiezan a hincharse; adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos radiantes que sobresalen de sus superficies; sus proteínas contráctiles se contraen poderosamente y liberan los gránulos con múltiples factores activos; se tornan muy pegajosas y se adhieren al colágeno de los tejidos y a una proteína denominada factor de Von Willebrand que se propaga por todo el plasma; secretan grandes cantidades de ADP y sus enzimas forman tromboxano A₂. El ADP y el tromboxano actúan, a su vez, sobre las plaquetas cercanas para activarlas, ya la adhesividad de estas nuevas plaquetas facilita su adherencia a las plaquetas activadas originalmente. Por lo tanto, cada vez que se produce un desgarro de la pared del vaso, la pared vascular dañada o los tejidos extravasculares activan un gran número sucesivamente mayor de plaquetas, que a su vez, atraen cada vez más plaquetas, formando así un tapón plaquetario.

Si un vaso sufre un desgarro pequeño, el tapón plaquetario puede detener por sí mismo la pérdida de la sangre, pero si se produce un agujero grande, es necesario de un coágulo de sangre además del tapón plaquetario para detener la hemorragia. El mecanismo de taponamiento por las plaquetas entraña una importancia vital para cerrar las pequeñísimas rupturas de los diminutos vasos sanguíneos que se producen miles de veces al día. De hecho, las plaquetas cierran a menudo numerosos agujeros pequeños de las propias células endoteliales fusionándose con ellas para formar una nueva membrana de células endoteliales.

Coagulación Sanguínea.

En la sangre y en los tejidos se han encontrado más de 50 sustancias importantes que afectan la coagulación sanguínea; algunas favorecen la coagulación y se denominan procoagulantes y otras la inhiben y reciben el nombre de anticoagulantes. La coagulación de la sangre depende del equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. En el torrente sanguíneo normalmente predominan los anticoagulantes, de forma que la sangre no se coagula mientras está circulando en los vasos. Sin embargo, cuando se rompe un vaso, se activan los procoagulantes del área de la lesión tisular y anulan a los anticoagulantes, con lo que se forma un coágulo.

Mecanismo de la coagulación sanguínea (procoagulantes).

Todos los investigadores del campo de la coagulación sanguínea coinciden en que la coagulación tiene lugar en tres etapas esenciales: 1) tras la ruptura del vaso o una lesión de la propia sangre, se desencadena una cascada compleja de reacciones químicas en la sangre en la que intervienen más de una docena de factores de la coagulación. El resultado neto es la formación de un complejo de sustancias activadas denominadas en conjunto activador de la protrombina. 2) El activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina. 3) La trombina actúa como una enzima y convierte el fibrinógeno en fibras de fibrina, que atrapan en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo.

- **Conversión de la protrombina en trombina.**

Después de formarse el activador de la protrombina tras la ruptura de un vaso sanguíneo o a la alteración de las sustancias activadoras especiales de la sangre, el activador de la protrombina, en presencia de grandes cantidades suficientes de Ca^{+2} iónico, provoca la conversión de protrombina en trombina. La trombina produce, a su vez, la polimerización de las moléculas de fibrinógeno en fibras de fibrina en otros 10 a 15 segundos. Así pues, el factor limitador de la coagulación sanguínea suele residir en la formación del activador de la protrombina y no en las reacciones posteriores, porque estas etapas finales se desarrollan normalmente con rapidez para formar su propio coágulo.

Las plaquetas también desempeñan un papel importante en la conversión de la protrombina en trombina, porque gran parte de la trombina se une primero a los receptores de la protrombina en las plaquetas que ya se han adherido al tejido dañado. Posteriormente, esta unión acelera la formación de más cantidad de trombina a partir de la protrombina, esta vez en el tejido específico donde se necesita el coágulo.

- **Protrombina y trombina**

La protrombina es una proteína plasmática, una alfa₂-globulina, con un peso molecular de 68 700. Está presente en el plasma normal en una concentración de unos 15 mg/dL. Se trata de una proteína inestable que puede fragmentarse fácilmente en compuestos más pequeños, una de las cuales es la trombina, que tiene un peso molecular de 33 700, casi exactamente la mitad que el de la protrombina.

La protrombina se sintetiza continuamente en el hígado, y se utiliza de forma constante todo el organismo para la coagulación de la sangre. Si el hígado deja de producir protrombina, su concentración en el plasma se reduce en un día hasta el punto de no mantener la coagulación sanguínea. El hígado precisa la vitamina K para la formación normal de la protrombina, por tanto, la ausencia de ésta o la presencia de una enfermedad hepática que evite la síntesis normal de protrombina pueden reducir la concentración de protrombina en un grado tal, que se origina una tendencia al sangrado.

- **Conversión del fibrinógeno en fibrina: formación del coágulo.**

El fibrinógeno es una proteína de peso molecular elevado (PM= 340 000) que se encuentra en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg/dL. El fibrinógeno se forma en el hígado, y las enfermedades hepáticas reducen en ocasiones la concentración de fibrinógeno circulante, igual que hacen con la concentración de protrombina. Dado su gran tamaño molecular, normalmente sale poco fibrinógeno de los vasos sanguíneos a los líquidos intersticiales, y como el fibrinógeno es uno de los factores esenciales en el proceso de la coagulación, los líquidos intersticiales de ordinario no se coagulan. Sin embargo, cuando la permeabilidad de los capilares aumenta de forma patológica, sale una cantidad suficiente de fibrinógeno a los líquidos tisulares que permite la coagulación de estos líquidos de la misma forma que coagula el plasma y la sangre total.

- **Acción de la trombina sobre el fibrinógeno para formar la fibrina.**

La trombina es una enzima proteica con una débil capacidad proteolítica. Actúa sobre el fibrinógeno y elimina cuatro péptidos de bajo peso molecular de cada molécula de fibrinógeno, creando una molécula de monómero de fibrina con capacidad automática para polimerizar con otras moléculas de monómeros de fibrina; de este modo, se forma la fibrina. Por tanto, muchas moléculas de monómero de fibrina polimerizan en segundos en fibras largas de fibrina que componen el retículo del coágulo.

En los primeros estadios de esta polimerización, las moléculas de monómero de fibrina se unen mediante enlaces de hidrógeno no covalentes débiles, y las fibras recién formadas no se entrecruzan con las otras; por lo tanto, el coágulo resultante es débil y se rompe con facilidad. Sin embargo, todavía tiene lugar otro proceso en los minutos siguientes que fortalece el retículo de fibrina en gran medida. En él interviene una sustancia llamada factor estabilizador de la fibrina, que está normalmente presente en pequeñas cantidades en las globulinas plasmáticas, pero que también se libera de las plaquetas atrapadas en el coágulo. El factor estabilizador de la fibrina debe activarse para ejercer su efecto sobre las fibras de fibrina. La misma trombina que causa la formación de fibrina activa también su factor estabilizador. Después, esta sustancia activada opera como una enzima produciendo enlaces covalentes entre un número creciente de moléculas de monómero de fibrina, así como múltiples entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes, con lo que contribuye enormemente a la fuerza tridimensional de la red de fibrina.

Pocos minutos después de formarse el coágulo, empieza a contraerse y suele exprimir la mayor parte del líquido de su interior en 20 a 60 minutos. El líquido exprimido se llama suero porque se ha eliminado todo su fibrinógeno y la mayor parte de los otros factores de coagulación; por ello, el suero difiere del plasma. El suero no puede coagularse debido a la ausencia de estos factores.

Las plaquetas son necesarias para la retracción del coágulo. Por tanto, la falta de retracción del coágulo indica que el número de plaquetas de la sangre circulante es bajo. Las imágenes de microscopía electrónica de las plaquetas en los coágulos sanguíneos muestran que se adhieren a las fibras de fibrina y las unen. Además, las plaquetas atrapadas en el coágulo

continúan liberando sustancias procoagulantes, una de las cuales es el factor estabilizador de la fibrina, que determina cada vez más entrecruzamientos entre las fibras adyacentes de fibrina. Asimismo, las propias plaquetas contribuyen directamente a la contracción del coágulo, al activar las moléculas plaquetarias trombostenina, actina y miosina, que son proteínas contráctiles de las plaquetas que producen una fuerte contracción de las espículas de las plaquetas unidas a la fibrina. Esto ayuda también a comprimir la red de fibrina en una masa más pequeña. La trombina y los iones calcio liberados de los depósitos de calcio de la mitocondria, el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi de las plaquetas activan o aceleran la contracción. A medida que se retrae el coágulo, se juntan los bordes del vaso sanguíneo roto, contribuyendo aún más al estadio final de la hemostasia.

- **Inicio de la coagulación: formación del activador de la protrombina.**

Como se había mencionando antes, el proceso de la coagulación se produce por tres mecanismo, desencadenando siempre la formación del activador de la protrombina. En general se considera que este factor se forma por dos vías, aunque, en realidad, las dos vías interactúan constantemente: 1) la vía extrínseca, que comienza con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos adyacentes, y 2) la vía intrínseca, que se inicia en la propia sangre. Tanto en la vía intrínseca como la extrínseca interviene en esencia una serie de proteínas plasmáticas deferentes denominadas factores de la coagulación. En su mayor parte, son enzimas proteolíticas inactivas. Cuando se activan, sus acciones enzimáticas provocan las sucesivas reacciones en cascada de la coagulación.

- **Vía extrínseca de la coagulación**

La vía extrínseca que inicia la formación del activador de la protrombina comienza cuando una pared vascular o un tejido extravascular sufren un traumatismo y entra en contacto con la sangre. Se establecen los siguientes pasos:

- 1) Liberación del factor tisular. El tejido lesionado libera un complejo de varios factores llamado factor tisular o tromboplastina tisular, que se compone en especial de fosfolípidos de las membranas tisulares y de un complejo lipoproteico que actúa sobre todo como una enzima proteolítica.

2) Adición del factor X. El complejo lipoproteico del factor tisular se une en un complejo con el factor VII de la coagulación y, en presencia de iones de calcio, actúa enzimáticamente sobre el factor X para dar el factor X activado (Xa).

3) Efecto del factor X activado (Xa) para formar el activador de protrombina: papel del factor V. El factor X activado se combina de inmediato con los fosfolípidos tisulares que integran el factor tisular, o con los fosfolípidos adicionales liberados de las plaquetas, así como el factor V para dar el complejo llamado activador de la protrombina. A los pocos segundos y en presencia de iones de calcio, éste escinde la protrombina para formar trombina y el proceso de coagulación prosigue como antes. Al principio, el factor V del complejo activador de la protrombina está inactivo, pero una vez que comienza la coagulación y se empieza a producir trombina, la acción proteolítica de ésta activa el factor V. Éste acelera entonces mucho la activación de la protrombina.

○ **Vía intrínseca de la coagulación**

El segundo mecanismo para iniciar la formación del activador de la protrombina, y por lo tanto coagulación, comienza con el traumatismo de la propia sangre o con la exposición de la sangre al colágeno procedente de la pared de un vaso sanguíneo lesionado. El proceso es el siguiente:

1) El traumatismo sanguíneo produce: 1) la activación de factor XII, y 2) la liberación de fosfolípidos plaquetarios. El traumatismo sanguíneo o la exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular altera dos factores importantes de la coagulación de la sangre: el factor XII, como ocurre al entrar en contacto con el colágeno o con una superficie humectable como el vidrio, adquiere una nueva configuración molecular que lo convierte en una enzima proteolítica llamada factor XII activado. Al mismo tiempo, el traumatismo sanguíneo lesiona las plaquetas como consecuencia de su adhesión, bien al colágeno, bien a una superficie humectable (o por otro mecanismo); de esta forma se liberan fosfolípidos plaquetarios que contienen la lipoproteína llamada factor plaquetario 3, que también interviene en las reacciones de coagulación posteriores.

2) Activación del factor XI. El factor XII activado actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo, lo que constituye el segundo paso de la vía intrínseca. Esta reacción también precisa cininógeno y se acelera por la precalicreína.

3) Activación del factor XI por el factor XI activado. El factor XI activado actúa entonces sobre el factor IX de forma enzimática para activarlo.

4) Activación del factor X: papel del factor VIII. El factor IX activado, junto al factor VIII activado y con los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 de las plaquetas lesionadas, activa el factor X. es evidente que cuando disminuye el aporte del factor VIII o de plaquetas, este paso resulta deficiente. El factor VIII es el factor ausente en las personas con hemofilia clásica, por lo que se conoce como el factor antihemofílico. Las plaquetas son el factor de coagulación que falta en la enfermedad hemorrágica llamada trombocitopenia.

5) Activación del factor X activado para formar el activador de la protrombina: papel del factor V. Este paso de la vía intrínseca coincide con el último de la vía extrínseca. Es decir, el factor X activado se combina con el factor V y los fosfolípidos plaquetarios o tisulares para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina inicia, a su vez, en cuestión de segundos, la escisión de la protrombina para formar trombina, poniendo en marcha el proceso final de la coagulación, como se describió anteriormente.

Interacción entre las vías extrínseca e intrínseca.

Resulta evidente, de los sistemas intrínseco y extrínseco, que después de la ruptura de los vasos sanguíneos, la coagulación discurre por las dos vías de manera simultánea. El factor tisular inicia la vía extrínseca, mientras que el contacto del factor XII y de las plaquetas con el colágeno de la pared vascular desencadena la vía intrínseca.

Una diferencia muy importante entre las vías extrínsecas e intrínseca radica en que la vía extrínseca puede resultar explosiva; una vez iniciada, su velocidad queda limitada sólo por la cantidad de factor tisular liberado por los tejidos lesionados y por la concentración de factores X, VII y V en la sangre. Tras un traumatismo tisular intenso, la coagulación se produce en tan sólo 15 segundos. La vía intrínseca es mucho más lenta y necesita por lo

general de 1 a 6 minutos para la coagulación. (Fuente: Tratado de Fisiología Médica 11Ed. Guyton. H. Cap. 36. Hemostasia y coagulación de la sangre. Pág. 511-516.)

Prevención de la coagulación sanguínea en el sistema vascular normal: Anticoagulantes intravasculares.

- **Acción antitrombínica de la fibrina y de la antitrombina III.**

Entre los anticoagulantes más importantes de la sangre se encuentran los que eliminan la trombina de la sangre. Los más potentes son: 1) las fibras de fibrina que se generan durante el proceso de la coagulación, y 2) un alfa-globulina llamada antitrombina III o cofactor antitrombina-heparina. Mientras se forma un coágulo, entre el 85 y el 90% de la trombina formada a partir de la protrombina se adsorbe en las fibras de fibrina a medida que se originan. Así se evita la diseminación de la trombina por el resto de la sangre y, por tanto, se impide la propagación excesiva del coágulo.

La trombina no adsorbida en las fibras de fibrina se combina con rapidez con la antitrombina III, que bloquea a su vez el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno e inactiva después la trombina durante los siguientes 12 a 20 minutos.

La heparina es otro anticoagulante eficaz. Sin embargo, su concentración en la sangre suele ser baja, de modo que sólo en condiciones fisiológicas especiales ejerce efectos anticoagulantes significativos. En cambio, en la práctica médica se utiliza de manera habitual como fármaco -aunque en concentraciones mucho más elevadas- para evitar la coagulación intravascular.

La molécula de heparina es un polisacárido conjugado con una elevada carga negativa. Por sí misma, carece casi por completo de propiedades anticoagulantes, pero cuando se combina con la antitrombina III, ésta elimina trombina con una eficacia entre cien y mil veces mayor; de éste modo, actúa como anticoagulante. Por consiguiente, en presencia de un exceso de heparina, la antitrombina III elimina de modo casi instantáneo la trombina libre de la sangre circulante.

El complejo de heparina y antitrombina III elimina otros factores de la coagulación activados además de la trombina, aumentando aún más la eficacia de la anticoagulación; se trata de los factores activados XII, XI, IX y V.

La heparina la producen muchas células diferentes del organismo, pero sobre todo en los mastocitos basófilos del tejido conjuntivo pericapilar de todo el organismo. Estas células secretan continuamente pequeñas cantidades de heparina que difunden al aparato circulatorio. Además, los basófilos de la sangre, de función casi idéntica a los mastocitos, liberan cantidades pequeñas de heparina al plasma. Los mastocitos abundan en el tejido que rodea los capilares pulmonares y, en menor grado, en los capilares hepáticos. Es fácil comprender por qué se requieren grandes cantidades de la heparina en estas áreas: los capilares pulmonares y hepáticos reciben muchos coágulos embólicos formados en la sangre venosa que fluye lentamente; la secreción suficiente de heparina evita un mayor crecimiento de los coágulos.

- **Lisis de los coágulos sanguíneos: Plasmina.**

Las proteínas plasmáticas contienen una euglobulina llamada plasminógeno que, cuando se activa, se convierte en una sustancia llamada plasmina (o fibrinolisisina). La plasmina es una enzima proteolítica similar a la tripsina, la enzima proteolítica digestiva más importante de la secreción pancreática. La plasmina digiere las fibras de fibrina, así como otros coagulantes proteicos, como el fibrinógeno, el factor V, el factor VIII, la protrombina y el factor XII. Por tanto, siempre que se genere plasmina, puede lizar el coágulo al destruir muchos de los factores de la coagulación, de esta forma provoca, a veces una hipocoagulabilidad de la sangre.

Cuando se forma un coágulo, quedan atrapados en la gran cantidad de plasminógeno junto a otras proteínas plasmáticas. El plasminógeno no se convertirá en plasmina ni lizará el coágulo hasta que no se active. Los tejidos lesionados y el endotelio vascular liberan muy lentamente un poderoso activador llamado activador del plasminógeno tisular que, alrededor de un día después y una vez que el coágulo ha detenido la hemorragia, convierte finalmente el plasminógeno en plasmina que, a su vez, elimina el coágulo restante. De hecho, muchos vasitos sanguíneos taponados por un coágulo vuelven a abrirse gracias a

este mecanismo. Así, una función esencial del sistema de plasmina consiste en la eliminación de coágulos diminutos de millones de vasos periféricos minúsculos que llegarían a obstruirse si no dispusiera de un mecanismo para diluirlos.

Trastornos que provocan un sangrado excesivo en los seres humanos.

El sangrado excesivo puede obedecer a un déficit de cualquiera de los muchos factores de la coagulación. Se exponen tres tipos particulares de tendencias hemorrágicas, que se han estudiado con detalle en otras ocasiones: 1) la hemorragia causada por el déficit de vitamina K, 2) la hemofilia y 3) la trombocitopenia (déficit de plaquetas).

- **Reducción de la protrombina, el factor VII, el factor IX y el factor X por déficit de vitamina K.**

Con pocas excepciones, casi todos los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado. Por tanto, las enfermedades hepáticas tales como la hepatitis, la cirrosis y la atrofia amarilla aguda deprimen a veces el sistema de coagulación de tal suerte, que el paciente sufre una diátesis hemorrágica grave.

Otra causa de la menor síntesis de factores de la coagulación en el hígado reside en el déficit de vitamina K. La vitamina K es necesaria para la síntesis hepática de factores importantes de la coagulación: la protrombina, el factor VII, el factor IX y el factor X. La vitamina K se sintetiza continuamente por las bacterias del tubo digestivo; por eso, las personas sanas rara vez muestran un déficit de vitamina K por falta de aporte en la dieta. Sin embargo, en las enfermedades gastrointestinales se produce con frecuencia déficit de vitamina K como resultado de una mala absorción de grasas en el tubo digestivo, ya que la vitamina K es liposoluble y se suele absorber en la sangre junto con las grasas.

- **Hemofilia.**

Es una enfermedad hemorrágica que afecta de forma casi exclusiva a los varones. En el 85% de los casos se debe a una anomalía o a un déficit de factor VIII; este tipo de hemofilia se llama hemofilia A o clásica. En el otro 15% se debe a la tendencia hemorrágica que obedece a un déficit del factor IX. Ambos factores se transmiten como un

rasgo recesivo por el cromosoma femenino. Por tanto, casi ninguna mujer padece hemofilia, porque al menos uno de sus dos cromosomas X tendrá los genes adecuados.

El rasgo hemorrágico en la hemofilia varía mucho, dependiendo de la gravedad del defecto genético. Por lo general, no ocurre hemorragia, salvo después de un traumatismo, pero el traumatismo acusante de la hemorragia intensa y prolongada es tan leve en algunos pacientes, que casi no se aprecia. El factor VIII consta de dos componentes, uno de gran tamaño con un peso molecular del orden de millones y otro más pequeño con un peso aproximadamente de 230 000. El componente menor resulta esencial en la vía intrínseca de la coagulación, y el déficit de esta parte del factor VIII provoca la hemofilia clásica.

- **Trombocitopenia.**

Se define como la presencia de una cantidad muy pequeña de plaquetas en el sistema circulatorio. Las personas con trombocitopenia tienden a sangrar, como, los hemofílicos, pero el sangrado suele proceder de muchas vénulas pequeñas o capilares en lugar de vasos grandes, como en la hemofilia. El resultado son pequeñas hemorragias puntiformes en todos los tejidos corporales- la piel de estas personas muestra muchas manchas purpúreas pequeñas, de las que deriva el nombre púrpura trombocitopénica. Habitualmente, la hemorragia no aparece hasta que el número de plaquetas de la sangre disminuye por debajo de 50 000 / μ L, en lugar de las 150 000 a 300 000 normales.

En ocasiones, no resulta necesario efectuar recuentos específicos de plaquetas en la sangre para determinar la trombocitopenia; basta con observar si un coágulo de la sangre de una persona se retrae o no porque, como se señaló anteriormente, la retracción del coágulo depende normalmente de la liberación de múltiples factores de la coagulación a partir del gran número de plaquetas atrapadas en la red de fibrina del coágulo. (Fuente: Tratado de Fisiología Médica 11Ed. Guyton. H. Cap. 36. Hemostasia y coagulación de la sangre. Pág. 516-520).

Procesos tromboembólicos del ser humano.

Todo coágulo anormal que aparece en un vaso sanguíneo recibe el nombre de trombo. Una vez generado el coágulo, es probable que el flujo de sangre continuo más allá del coágulo lo desprenda de su unión y lo arrastre consigo; estos coágulos que fluyen libremente se denominan émbolos. Así, los émbolos que se originan en las arterias grandes o en las

cavidades izquierdas se dirigen hacia la periferia y taponan las arterias o las arteriolas del cerebro, los riñones o cualquier otro lugar. Los émbolos que provienen del sistema venoso y de las cavidades derechas del corazón desembocan en los vasos pulmonares donde producen una embolia arterial pulmonar.

- **Etiología de los procesos tromboembólicos.**

Las causas de los procesos tromboembólicos del ser humano suelen ser dobles: 1) toda rugosidad en la superficie endotelial de un vaso (como la causada por arterioesclerosis, infección o traumatismo) puede iniciar el proceso de la coagulación; 2) la sangre se coagula a menudo cuando fluye muy lentamente por los vasos sanguíneos, porque de manera constante se producen pequeñas cantidades de trombina y de otros procoagulantes; el sistema de macrófagos, principalmente las células de Kupffer hepáticas, suelen eliminarlos de la sangre. Si la sangre fluye con lentitud excesiva, las concentraciones locales de procoagulantes aumentan a menudo lo suficiente como para iniciar el proceso de coagulación, pero cuando la sangre circula con rapidez, los procoagulantes se mezclan de inmediato con grandes cantidades de sangre y se eliminan al pasar por el hígado.

2.4 PATOLOGIAS TRATADAS CON HEPARINAS

Trombosis, una afección habitual y potencialmente mortal.

Aunque la hemostasia es necesaria para la supervivencia, la formación patológica de un coágulo sanguíneo, o trombosis, supone un riesgo grave para la salud. La trombosis desempeña un papel principal en el infarto de miocardio, en el accidente cerebro vascular cardioembólico, en pacientes con fibrilación auricular (FA) y en el Tromboembolismo venoso (TEV).

Además de suponer un riesgo de embolia pulmonar (EP) potencialmente mortal, el TEV también puede dar lugar a complicaciones a largo plazo. Estas posibles complicaciones son el síndrome post-trombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar. El realizar trombo profilaxis en pacientes de alto riesgo en lugar de tratar la trombosis venosa profunda (TVP)

una vez ya esté desarrollada, es el mejor método para minimizar el riesgo de estas complicaciones.

Tromboembolismo venoso (TEV): una complicación frecuente de la cirugía ortopédica.

El tromboembolismo venoso (TEV) es la complicación grave más frecuente tras cirugía de reemplazo de cadera y rodilla. Es la causa más común de re hospitalización en este grupo de pacientes.

Trombosis venosa profunda (TVP): cuando la trombosis se desarrolla en una vena.

El tipo más común de TEV es la trombosis venosa profunda (TVP), que tiene lugar en venas profundas de las extremidades inferiores y de la pelvis. Algunos de los factores reconocidos que incrementan el riesgo de TVP son la cirugía mayor (como el reemplazo de cadera o rodilla) y el cáncer.

Embolia pulmonar (EP): una complicación mortal de la TVP.

El tromboembolismo tiene lugar cuando parte o la totalidad de un trombo se desprende de la pared del vaso sanguíneo. Este coágulo (ahora llamado émbolo) viaja en la dirección del flujo sanguíneo. Los pacientes con TVP están en riesgo de EP, un acontecimiento que puede ser mortal. En Europa, la EP provoca más de medio millón de muertes cada año. Esta cifra es más del doble del número de personas que mueren de SIDA, cáncer de mama, cáncer de próstata y accidentes de tráfico en conjunto.

Trombosis y fibrilación auricular (FA).

La FA es la arritmia más habitual observada en la práctica clínica. Sin el tratamiento anticoagulante apropiado, la mayoría de pacientes con FA están en riesgo creciente de padecer un ictus cardioembólico.

Coagulación intravascular diseminada.

En ocasiones, el mecanismo de la coagulación se activa en amplias zonas de la circulación, lo que origina el proceso denominado coagulación intravascular diseminada. La causa

estriba a menudo en la presencia de grandes cantidades de tejido lesionado o agonizante en el organismo que libera cifras elevadas de factor tisular en la sangre. Con frecuencia, los coágulos son pequeños pero numerosos y taponan una gran parte de los vasos sanguíneos periféricos pequeños. Así ocurre en especial en el shock séptico, donde las bacterias o toxinas circulantes (sobre todo, las endotoxinas) activan los mecanismos de la coagulación. El taponamiento de los pequeños vasos periféricos disminuye en gran medida el aporte de oxígeno y de otros nutrientes a los tejidos, situación que exacerba el shock. Un efecto peculiar de la coagulación intravascular diseminada consiste en que el paciente con frecuencia comienza a sangrar. El motivo radica en que al extenderse la coagulación, se eliminan tantos factores de la coagulación que quedan muy pocos procoagulantes para la hemostasia de la sangre restante.

Trombosis y cardiopatía coronaria.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados. La cardiopatía coronaria o enfermedad arterial coronaria (EAC) es la forma más común de enfermedad cardiovascular. En la cardiopatía coronaria, la aterosclerosis daña la pared de la arteria coronaria, predisponiendo a la formación de un trombo. Los síntomas y la gravedad de los síndromes coronarios agudos (angina de pecho inestable e infarto del miocardio) varían en función del grado de oclusión por el trombo de las arterias coronarias. (Fuente: Experto en trombosis. 2009, cap. 1 Bayer Schering Pharma AG)

(Fuente: Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state: Whom to screen, how to test and treat. Postgraduate medicine 2000: 108).

Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes quirúrgicos.

Múltiples factores de riesgo pueden aumentar el riesgo del paciente para sufrir TEV.

La cirugía, especialmente la cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y la cirugía mayor por cáncer, es un factor de riesgo importante para el desarrollo del tromboembolismo venoso (TEV). Y si un paciente presenta además otros factores de riesgo, se produce un impacto acumulativo sobre el riesgo de padecer TEV.

Los factores de exposición perioperatorios que afectan al riesgo son:

- *Deshidratación
- *Inmovilización postoperatoria
- *Necesidad de una transfusión

Los factores de riesgo relacionados con el paciente o que predisponen son:

- *Trombofilia heredada
- *Edad avanzada
- *Obesidad
- *Cáncer
- *TEV anterior
- *Venas varicosas
- *Uso de medicamentos que contengan estrógenos (como los anticonceptivos hormonales y el tratamiento de sustitución hormonal)

Riesgo de TEV en cirugía ortopédica.

La cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla o cirugía por fractura de cadera, está asociada a un alto riesgo de TEV. El riesgo se debe a la estasis del flujo sanguíneo venoso así como a la lesión directa de las venas durante la cirugía. La mayoría de los casos de TEV sintomáticos se manifiesta tras el alta hospitalaria; esta es la razón más habitual de readmisión tras procedimientos ortopédicos.

Riesgo de TEV en cirugía general.

La duración y el tipo de cirugía afectan al riesgo de trombosis, al igual que la edad avanzada y otros factores de riesgo tradicionales como el cáncer, TEV anterior y la obesidad.

Riesgo de TEV en cirugía laparoscópica.

El riesgo relativo de TEV en la cirugía por laparoscopia en comparación con el que existe en procedimientos abiertos todavía no se ha investigado en profundidad. Basándose en la fisiopatología del TEV, los factores que pueden elevar el riesgo con la cirugía por laparoscopia son la duración del procedimiento, la posición del paciente (p. ej., posición de Trendelenburg, es cuando el paciente se encuentra acostado, y el lado correspondiente a las patas de su cama se ha levantado con unos tacos de modo que los pies quedan más altos que la cabeza. Se usa en situaciones de edema o tromboflebitis de las extremidades inferiores, invertida para algunos procedimientos) y la inyección de aire en el peritoneo. Por el contrario, las estancias hospitalarias más cortas y la rápida movilización postoperatoria presuponen una reducción del riesgo.

Riesgo de TEV en cirugía ginecológica mayor, cirugía urológica abierta mayor y cirugía.

La cirugía ginecológica supone un riesgo mayor de TEV comparable al riesgo relacionado con la cirugía abdominal general. Los procedimientos urológicos abiertos mayores conllevan un riesgo significativo, a diferencia de los procedimientos transuretrales que carecen de riesgo.

El riesgo aumenta en cirugía craneal respecto a la cirugía espinal, en el caso de tumores malignos respecto a los tumores benignos y en pacientes con debilidad de las extremidades inferiores.

Riesgo de TEV en cirugía por cáncer.

El cáncer genera un incremento del riesgo de TEV. En consecuencia, no es sorprendente que la frecuencia de TEV en pacientes sometidos a una cirugía por cáncer sea casi del doble de la observada en pacientes con tumores benignos en operaciones comparables.

Riesgo de TEV en pacientes hospitalizados.

El riesgo de TEV es una complicación habitual pero evitable.

Aunque muchos de los eventos tromboembolismos venosos se asocian con traumatismo o cirugía recientes, así como la mayoría de los casos de embolia pulmonar (EP) mortal se dan en pacientes médicos hospitalizados (no quirúrgicos, sin traumatismo). Debido a la frecuente naturaleza asintomática del TEV, el primer signo de un problema puede ser un acontecimiento clínicamente significativo, como, por ejemplo, una EP.

El cáncer y otras enfermedades médicas son los principales factores de riesgo de TEV.

El cáncer, en particular, es uno de los principales factores de riesgo, dado que uno de cada cinco casos diagnosticados de TEV ocurre en personas con cáncer.

La inmovilización aumenta el riesgo de TEV.

Los pacientes médicos hospitalizados suelen permanecer inmóviles debido a su debilidad, a un cierto aletargamiento o una lesión nerviosa. Además, los pacientes de las unidades de cuidados intensivos suelen permanecer encamados. Incluso en ausencia de enfermedad médica, la falta de movilidad puede producir estasis venosa y TEV, como también puede ocurrir durante viajes aéreos de larga distancia.

Condiciones asociadas normalmente con la hospitalización que incrementa el riesgo de TEV.

- *Accidente cerebrovascular
- *Insuficiencia cardíaca congestiva
- *Enfermedad respiratoria aguda
- *Infarto agudo del miocardio
- *Artritis aguda
- *Infección aguda

*Enfermedad inflamatoria intestinal

Características relacionadas con el paciente que predisponen a un incremento del riesgo de TEV.

*Cirugía o traumatismo grave recientes

*Inmovilidad o parálisis

*Cáncer

*TEV anterior

*Edad avanzada.

*Tratamiento con estrógenos (anticonceptivos o sustitución hormonal)

*Obesidad

*Catéter venoso central

*Venas varicosas

*Trombofilia heredada o adquirida.

Riesgo de TEV asociado al cáncer.

El TEV es la principal causa de muerte en pacientes con cáncer. Algunos medicamentos utilizados para tratar el cáncer, como el tamoxifeno y la eritropoyetina, aumentan el riesgo de TEV. Además, los nuevos agentes quimioterapéuticos que suprimen la formación de vasos sanguíneos (p. ej., talidomida, lenalidomida y bevacizumab) se han asociado a un alto índice de TEV.

Determinados tipos de cáncer están asociados a un mayor riesgo de TEV.

El riesgo de trombosis es mayor en el primer año tras el diagnóstico del cáncer. Algunos cánceres están asociados a un mayor riesgo de TEV (p. ej., pancreático, gástrico, colon, cerebro, riñón, ovarios, próstata, hematológico y pulmón), y la metástasis confiere un riesgo mayor que los tumores primarios. Los mismos factores de predisposición que elevan el riesgo de TEV en pacientes quirúrgicos y pacientes hospitalizados sin cáncer aumentan el riesgo general en pacientes con cáncer. (Fuente: Experto en trombosis. 2009, cap. 3. Bayer Schering Pharma AG).

2.5 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS.

Anticoagulantes

Son un grupo de sustancias de distintas naturalezas químicas relacionadas por su efecto biológico. Se dividen en:

Anticoagulantes de acción directa: Los que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de coagulación. Ejemplos: Inhibidores directos de trombina (hirudina, argatroban).

Estos agentes tienen algunas ventajas sobre la heparina. A diferencia de ésta, pueden interaccionar con la trombina tanto en su forma libre como unida. Además, los inhibidores directos de la trombina (IDT) no se unen a las proteínas plasmáticas o tisulares, por lo que su efecto anticoagulante es más predecible.

Los principales IDT son la hirudina, la bivalirudina y el argatroban. La hirudina y el argatroban fueron aprobados por la FDA de los EE.UU para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por la heparina, y la bivalirudina como terapia anticoagulante en la intervención coronaria percutánea.

La hirudina es un inhibidor bivalente de la trombina que durante el proceso de inactivación desplaza a la fibrina de su unión con la trombina. La lepirudina y la desirudina son formas recombinantes de la hirudina y también pueden inactivar a la trombina en su forma libre o unida al coágulo. Se eliminan por vía renal, acumulándose en los pacientes con insuficiencia renal.

La bivalirudina se une a la trombina con alta afinidad y es metabolizada en el hígado. El argatroban se une de manera selectiva y reversible al sitio catalítico de la trombina eliminándose exclusivamente por metabolismo hepático.

Anticoagulantes de acción indirecta: Los que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de coagulación. Ejemplos; inhibidores mediados por antitrombina III (heparina no

fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoide sódico); inhibidores de la síntesis de factores de coagulación (derivados del dicumarol).

Pueden administrarse por vía parenteral (subcutánea o intravenosa), para inducir un estado hipocoagulante en forma rápida. Habitualmente se usa por períodos cortos de tiempo. Su administración por vía oral es de lenta instalación, por lo que es utilizada en las terapias de mantenimiento.

Anticoagulantes orales.

Son un grupo de medicamentos anticoagulantes que deben su denominación genérica a la excelente biodisponibilidad que tienen cuando se administran por vía oral. Los más utilizados son la warfarina y el acenocumarol, ambos derivados del dicumarol. (Fuente: Direct Thrombin Inhibitors for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Oct. 2003. Lincoff. A.)

En los anticoagulantes de acción indirecta tenemos:

Heparinas

La heparina es un glucosaminoglucano que se encuentra en los gránulos secretores de las células cebadas. En 1916, un estudiante de medicina de apellido McLean, investigaba la naturaleza de procoagulantes solubles en éteres, y casualmente encontró un anticoagulante fosfolipídico, luego Howell, en 1922, descubrió un mucopolisacárido hidrosoluble al que denominó heparina por su abundancia en el hígado.

Se sintetiza a partir de precursores UDP-azúcar, como un polímero de residuos alterantes de ácido-D-glucorónico y N-acetil-D-glucosamina. La heparina por lo general se extrae de la mucosa intestinal de cerdos o pulmones de bovinos. Éstos preparados pueden contener pequeños volúmenes de otros glucosaminoglucanos. A pesar de la heterogeneidad de la composición entre diferentes preparados comerciales de heparina, sus actividades biológicas son similares.

Las heparinas a dosis bajas por vía subcutánea pueden reducir de manera efectiva la incidencia de procesos trombóticos. El objetivo principal del tratamiento farmacológico antitrombótico y trombolítico es reducir la morbilidad y mortalidad en las personas. Los

tratamientos anticoagulantes son principalmente profilácticos y pueden prevenir el depósito de un trombo o limitar su extensión. (Fuente: http://www.iqb.es/cardio/trombosis/guias/guia05/g5_009.htm)

- **Heparina sódica (No fraccionada)**

- **Mecanismo de acción.**

La heparina no fraccionada se une a antitrombina III (AT III), produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo terciario de AT III + trombina + heparina. El factor Xa solo requiere del cambio conformacional.

La limitación biológica de la reacción está determinada por la incapacidad del complejo AT III + heparina de inhibir al factor Xa y a la trombina que ya están unidas al coagulo.

- **Farmacocinética.**

La vida media de la heparina depende del tamaño de las moléculas y de la dosis administrada.

Su depuración ocurre por despolimerización intracelular, siendo las moléculas más grandes las que más rápido se depuran.

El sistema es saturable, de modo que una dosis de 100 UI/Kg en bolo e.v. es depurada en una hora, mientras que una de 25 UI/kg solo en media hora.

Sus cargas negativas la unen de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas (vitronectina, fibronectina, lipoproteínas, fibrinógeno, factor plaquetario 4 [PAF4], factor von Willebrand), lo que reduce el número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII. La concentración de estas proteínas ligadoras inespecíficas es variable de una persona a otra. Este hecho explica la variabilidad del efecto anticoagulante obtenido a dosis iguales en personas diferentes.

○ **Indicaciones**

Su utilización está dirigida hacia patologías donde se necesite anticoagulación. El control del nivel óptimo de anticoagulación se lo realiza mediante el tiempo parcial de tromboplastina, que en la mayoría de patologías se lo trata de mantener entre 1,5 a 2,5 veces de su valor basal. La monitorización se la debe realizar a diario.

Se la utiliza en los siguientes desórdenes:

- Coagulación intravascular diseminada.
- Trombosis.
- Tromboembolia pulmonar.
- En dosis bajas por vía subcutánea para profilaxis de trombosis venosa.
- En dosis terapéuticas por vía intravenosa, en el tratamiento de tromboembolismo.
- Para cirugía vascular y cardíaca.
- En la anticoagulación de transfusiones sanguíneas y de muestras de sangre.
- Mantenimiento de catéteres.

○ **Posología**

La heparina sódica no es efectiva por vía oral, por lo que su administración debe realizarse por una inyección intravenosa, infusión intravenosa o una inyección subcutánea. La dosis de heparina sódica debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de tiempos de coagulación del paciente.

Efectos terapéuticos anticoagulantes de la heparina.

- Inyección subcutánea: Dosis inicial 5000 unidades por vía intravenosa. Seguido por 10 000 a 20 000 unidades de una solución concentrada, subcutánea.
- Para prevenir la formación de hematomas masivos se debería escoger diferentes sitios de inyección. Inyectar cada ocho horas (8000 a 10 000 unidades de solución concentrada) o cada 12 horas (15 000 a 20 000 unidades de solución concentrada)

- Intervalos de inyección intravenosa: Dosis inicial 10 000 unidades no diluidas o en 50 a 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% y cada 4 a 6 horas 5000 a 10 000 unidades no diluidas o en 50 a 100 mL de cloruro de sodio al 0,9%.
- Infusión continua intravenosa: Dosis inicial 5000 unidades por inyección intravenosa. Continuar 20 000 a 40 000 unidades en 24 horas en 1000 mL de cloruro de sodio al 0,9% (o en otra solución compatible) por infusión.

Dosis bajas para profilaxis de tromboembolismo postoperatorio.

Se ha demostrado que dosis bajas de heparina como profilaxis administradas antes y después de una operación redujo la incidencia de tromboembolia venosa profunda en las piernas y de tromboembolia pulmonar. La dosis usada ampliamente ha sido de 5000 unidades dos horas antes de la cirugía y 5000 unidades cada 8 a 12 horas por 7 días hasta que el paciente pueda caminar. La heparina por vía subcutánea (arriba de la cresta ilíaca, en un pliegue abdominal, en el brazo o en el muslo) se debe administrar con una aguja fina calibre 25 a 26 para minimizar el trauma del tejido. La profilaxis deberá realizarse en pacientes mayores de 40 años sometidos a una cirugía mayor. Pacientes con desórdenes sanguíneos o sometidos a cirugía de cerebro o médula espinal, anestesia espinal, cirugía de ojo o operaciones sanguíneas potentes deberían ser excluidos así como pacientes que reciben anticoagulación oral o antiplaquetarios.

○ **Control de terapia.**

Las limitaciones farmacocinéticas expuestas obligan a realizar un control estricto de la terapia, para evitar la sobre o subdosificación. Esto es válido cuando la heparina es utilizada a dosis terapéuticas, buscando anticoagulación inmediata. Cuando se utiliza a dosis bajas, como prevención de tromboembolismo venoso, no se requiere de control.

Se pueden monitorizar directamente los niveles plasmáticos de heparina por titulación con protamina o midiendo la actividad anti-Xa del suero heparinizado. Si se utilizan estas técnicas se recomienda mantener niveles plasmáticos de 0,2 a 0,4 UI/ml con la primera, y de 0,3 a 0,6 UI/ ml con la segunda.

En clínica lo más frecuente es utilizar un test de coagulación funcional, como el TTPa, Tiempo Parcial de Trombo Plastina activada: tiempo obtenido mediante una prueba sanguínea que determina la eficacia de diversos factores de la coagulación y que se utiliza en el diagnóstico de los trastornos de la coagulación. El valor normal en la sangre venosa es de 30 a 51 segundos, que mide los 3 factores inhibidos. Esto último debe acompañarse de la estandarización del TTPa por el laboratorio local, ya que los diferentes tipos de reactantes y equipos de medición disponibles, arrojan diferentes tiempos de TTPa para una misma concentración plasmática de heparina.

- **Reacciones adversas medicamentosas.**

Hemorragias, trombocitopenia, necrosis dérmica, osteoporosis, eritema, hematomas, inhibición de la agregación plaquetaria, hipersensibilidad con reacciones anafilácticas e hiperpotasemia por inhibición de la aldosterona.

1. Asociadas a sobredosis: Sangrado. Si el sangrado es leve basta con suspender la infusión por 1 hora, y reiniciar con una dosis más baja. Si esta complicación amenaza la vida, puede usarse el antagonista Sulfato de Protamina (1 mg neutraliza 100 UI de heparina). El cálculo de la dosis de protamina requerida para antagonizar toda la heparina administrada, puede efectuarse sumando el total pasado en 1 hora, más la mitad de la dosis de la hora previa, más un cuarto de la dosis pasada 3 horas antes. Ejemplo: Para una infusión de 1500 U/hora el cálculo es: $1500\text{UI} + 750\text{UI} + 375\text{UI} = 2625\text{UI}$ de heparina a neutralizar $= 26,25$ mg de protamina a pasar e.v. en 30 a 60 min. Los diabéticos en tratamiento con insulina NPH (lenta) pueden presentar anafilaxia.

2. Asociadas a uso prolongado: Osteoporosis. La heparina induce la reabsorción ósea acelerada. En general se observa luego de 3 meses de uso.

3. Asociadas a formación de complejos inmunes: Síndrome de trombocitopenia / trombosis y necrosis cutánea por heparina. La unión de heparina con el factor plaquetario 4 (PAF4) puede inducir la formación de autoanticuerpos. Los complejos inmunes (PAF4-heparina-IgG), son capaces de activar a las plaquetas provocando un estado de hipercoagulabilidad paradójico, con consumo plaquetario (trombocitopenia), y coagulación intravascular

(trombosis y necrosis cutánea por isquemia). El cuadro se desarrolla en 5 días de tratamiento con heparina en hasta el 5% de los pacientes, y puede evitarse acortando el tiempo de su utilización al imbricar precozmente la infusión de heparina con los anticoagulantes orales.

4. Asociada a impurezas en la mezcla: Urticaria. La heparina en dosis altas puede interferir con la agregación plaquetaria, y así prolongar el tiempo de sangrado. No está claro en qué grado el efecto antiplaquetario de la heparina contribuye a las complicaciones hemorrágicas del tratamiento con el fármaco. La heparina, “limpia” el plasma lipémico in vivo al causar la liberación de la lipoproteinlipasa hacia la circulación. Esta última enzima hidroliza triglicéridos hacia glicerol y ácidos grasos libres.

La depuración del plasma lipémico puede ocurrir en concentración de heparinas inferiores a las necesarias para producir un efecto anticoagulante. Puede sobrevenir hiperlipemia de rebote después de que se suspende la administración de heparina.

Los factores del crecimiento de fibroblastos ácido y básico (aFGF y bFGF) se unen a la heparina con afinidad alta. Estos factores del crecimiento son mitógenos para células endoteliales, células de musculo liso y otras células mesenquimatosas e inducen angiogénesis. Si bien, la heparina en sí inhibe el crecimiento de células epiteliales capilares, potencia el efecto favorecedor del crecimiento del aFGF sobre esas células. Este efecto depende del tamaño y del grado de sulfación de la molécula de heparina, pero no de su actividad anticoagulante. Los proteoglucanos heparán sulfato en la matriz extracelular estabilizan bFGF, y pueden servir de reservorio a partir del cual se libere factor de crecimiento por un exceso de heparina o por digestión con heparitinasa. El heparán sulfato proporciona un sitio de unión de afinidad baja para el bFGF sobre la superficie de células mesenquimatosas blanco. Además, el heparán sulfato de la superficie celular o la heparina endógena favorecen la unión del bFGF a su receptor de alta afinidad (una tirosina cinasa transmembrana), y se requieren para la actividad biológica del bFGF.

La hemorragia es el efecto adverso primario de la heparina. Es abundante en 1 a 33% de los enfermos que reciben diversas formas de tratamiento con heparina. El número de estos episodios aumenta según la dosis diaria total de heparina, y el grado de prolongación del

TTPa. La incidencia de hemorragia es similar en pacientes que reciben la misma dosis de heparina por administración intravenosa intermitente o continua.

En 1 a 5% de los pacientes sobreviene trombocitopenia (recuento de plaquetas <100 000/uI) 7 a 14 días después del inicio del tratamiento con heparina en dosis completas o bajas (Warkentin y Kelton, 1989). La trombocitopenia puede iniciarse antes si el enfermo estuvo expuesto a heparina con anterioridad; es reversible después de que se suspende su administración.

En una minoría de pacientes, la trombocitopenia inducida por heparina se relaciona con complicaciones tromboticas, entre ellas trombosis arterial con coágulos de plaquetas-fibrina (denominados coágulos blancos) que pueden causar infarto de miocardio y apoplejía o exigir la amputación de una extremidad. En pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas en suero de IgG antiplaquetaria dependiente de heparina pueden resultar positivas, pero hay duda de que esas pruebas permitirán predecir la recurrencia de trombocitopenia durante la administración subsecuente de heparina. La trombocitopenia parece ser menos frecuente con la heparina porcina que con la bovina.

- **Vías de administración.**

La heparina no se absorbe por la mucosa gastrointestinal, de ahí que se dé por vía parenteral. El método de administración puede ser la vía intravenosa lenta y continua, la inyección intravenosa intermitente y la inyección subcutánea profunda. La heparina por vía intravenosa tiene inicio de acción inmediato. En contraste, hay considerable variación de la biodisponibilidad de heparina por vía subcutánea, y el inicio de acción se retrasa una o dos horas; las heparinas de peso molecular bajo se absorben de manera más uniforme.

La vida media de la heparina en el plasma depende de la dosis. Cuando se inyectan por vía intravenosa 100, 400 u 800 U/kg de heparina, la vida media de la actividad anticoagulante es de alrededor de 1, 2.5 y 5 h, respectivamente. Al parecer, la heparina se depura y desintegra de manera primaria en el sistema reticuloendotelial; también aparece una pequeña cantidad de heparina no desintegrada en la orina. La vida media del anticoagulante puede estar un poco acortada en sujetos con embolia pulmonar, y prolongada en aquéllos

con cirrosis hepática o nefropatía en etapa terminal. Las heparinas con peso molecular bajo tienen vidas medias biológicas más largas que los preparados estándares del compuesto.

Puede usarse la vía subcutánea para el tratamiento a largo plazo de pacientes en quienes está contraindicada la warfarina. Una dosis total diaria de alrededor de 35 000 UI, dividida en aplicaciones cada 8 a 12 h, suele ser suficiente para alcanzar una TTPa de 1.5 veces el valor testigo (medido a la mitad del intervalo entre dosis). Por lo general no se requiere vigilancia una vez que se establece un programa de dosificación estable.

El tratamiento con heparina en dosis bajas se utiliza a veces con fines profilácticos para prevenir trombosis venosa profunda y tromboembolia en pacientes susceptibles, por ejemplo, durante el postoperatorio. Un régimen sugerido para ese tipo de tratamiento consta de 5 000 UI de heparina por vía subcutánea cada 8 a 12 h. no se requiere vigilancia de laboratorio, puesto que este régimen no prolonga el TTPa.

Los preparados de heparina de bajo peso molecular difieren mucho en cuanto a composición, y no puede darse por un hecho que dos preparados con actividad similar contra el factor Xa producirán efectos antitrombóticos equivalentes. La heparina de bajo peso molecular puede ser igual de eficaz que la heparina estándar para profilaxis de tromboembolia postoperatoria o en pacientes con apoplejía. Las heparinas de bajo peso molecular se administran en un régimen de dosificación fijo o ajustado al peso, una o dos veces al día, mediante inyección subcutánea. Dado su efecto mínimo en las pruebas de coagulación in vitro, no se realiza vigilancia sistémica.

La dosis a infundir debe corregirse periódicamente, ya sea directa (niveles plasmáticos) o indirectamente (TTPa), de modo que el paciente mantenga un nivel de anticoagulación dentro del rango terapéutico. Cada centro debe confeccionar monogramas de corrección de dosis ajustados a sus valores de TTPa estandarizados, que faciliten el uso del medicamento. Los controles se realizan a intervalos de 6 horas, que corresponde al tiempo requerido por la infusión para alcanzar un estado de cinética estable.

Cuando la heparina es usada a dosis profilácticas se recomienda vía subcutánea, con intervalos de administración de 8 a 12 horas, debido a que la absorción es mucho más lenta

que cuando se usa por vía endovenosa. En ésta situación no se requiere de control de laboratorio.

La dosis de heparina necesaria para producir una TTPa terapéutico es variable, debido a diferencias de las concentraciones de proteínas de unión a heparina en el plasma, como la glucoproteína con alto contenido de histidina vitronectina, y el factor plaquetario 4; esas proteínas inhiben de manera competitiva la unión de la heparina a la antitrombina. En ocasiones, el TTPa de un paciente no se prolongara hasta 1.5 veces la media normal a menos que se den dosis muy altas de heparina (>50 000 UI/día). Estos pacientes pueden presentar concentraciones terapéuticas del anticoagulante en el plasma con la dosis habitual cuando los valores se miden por medio de otras pruebas. Esos pacientes pueden tener valores de TTPa muy breves antes del tratamiento, debido a la presencia de una concentración aumentada de factor VIII, y pueden no ser realmente resistentes a la heparina.

Otros enfermos pueden requerir dosis grande de esta última a consecuencia de depuración apresurada del fármaco, como puede ocurrir en caso de embolia pulmonar muy extensa. Por lo regular, los individuos con deficiencia hereditaria de antitrombina tienen 40 a 60% de la concentración plasmática normal de este inhibidor, y muestran respuesta normal a la heparina por vía intravenosa. No obstante, la deficiencia adquirida de antitrombina (concentración inferior a 25% de lo normal) puede sobrevenir en pacientes con cirrosis, síndrome nefrótico o coagulación intravascular diseminada; la heparina en dosis grandes puede no prolongar el TTPa en esos individuos. (Fuente: Weilbauer F. Drogas que retardan la coagulación sanguínea. Fundamentos de Farmacología Médica. 5 ed. Quito. Editorial de la Universidad Central del Ecuador; 1999. Pág. 883-885).

- **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).**

La despolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada produce moléculas más pequeñas con pesos moleculares entre 1 y 10 kiloDaltons (Kd), denominadas heparinas de bajo peso molecular. Dependiendo de la técnica de despolimerización (fraccionamiento) utilizada, se obtiene los distintos tipos de heparinas de bajo peso molecular, cuyas propiedades farmacocinéticas son también distintas.

- **Mecanismo de acción.**

Las heparinas de bajo peso molecular aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forman un complejo. Sin embargo, se diferencian en que las heparinas de bajo peso molecular inhiben más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1).

- **Farmacocinética.**

Al ser más pequeñas que la heparina no fraccionada, las HBPM se unen menos a células, depurándose más lento, se absorben mejor por vía subcutánea y su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor. Lo anterior permite:

- * Una mejor relación dosis-respuesta. Es decir, un efecto anticoagulante equivalente a igual dosis, en personas diferentes.
- * La administración 1 ó 2 veces al día sin necesidad de control de laboratorio.
- * Un tratamiento ambulatorio seguro en pacientes con TVP no complicada.
- * Producen menos síndrome de trombocitopenia/trombosis y necrosis cutánea por heparina.
- * Probablemente producen menos osteoporosis.
- * Probablemente producen menos sangrado.

- **Control de terapia.**

La inhibición del factor Xa por las HBPM induce cambios muy discretos en el TTPa, por lo que este test no sirve para el control. Por su buena y predecible relación dosis respuesta no requieren de monitorización, salvo en nefrópatas, en los que se puede determinar su actividad anti-Xa. (Fuente: Weilbauer F. Drogas que retardan la coagulación sanguínea. Fundamentos de Farmacología Médica. 5 ed. Quito. Editorial de la Universidad Central del Ecuador; 1999. Pág. 886-889)

Bemiparina

Es una heparina de bajo peso molecular de segunda generación. Es una sal procedente de 3 heparina no fraccionada obtenida de la mucosa intestinal del cerdo por despolimerización química con un método de betaeliminación en un medio no acuoso. Su peso molecular medio es 3.600 daltons. Produce un importante aumento del inhibidor del factor tisular plasmático lo que aumenta el efecto anti-Xa y contribuye a su efecto antitrombótico.

En la molécula de Bemiparina existe la siguiente distribución de su masa molecular:

Porcentaje existente	Peso molecular (daltons)
11,7%	< 2000
74%	2000 – 6000
13,3%	> 6000

Vemos como la Bemiparina presenta el menor porcentaje de fragmentos entre los de 6.000 daltons, en tanto que el mayor porcentaje está en los fragmentos de más de 6.000 daltons.

○ **Indicaciones y posología.**

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general con riesgo moderado o a cirugía ortopédica de alto riesgo.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis y en pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, sin riesgo hemorrágico conocido.

Cirugía general (riesgo moderado de tromboembolismo venoso): El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (SC), 2 horas antes de la misma. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa SC, cada 24 horas.

Cirugía ortopédica (alto riesgo de tromboembolismo venoso): El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa SC, 2 horas antes de la intervención. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa SC, cada 24 horas.

En pacientes no quirúrgicos: cuando el riesgo es bajo-moderado, la posología será de 2.500 UI una vez al día en inyección SC y cuando el riesgo es alto, 3.500 UI una vez al día en inyección SC. El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el período de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis: en los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la misma. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a emplear será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a emplear será de 3.500 UI.

Técnica de la inyección: La inyección debe ser realizada en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, alternativamente en el lado derecho e izquierdo. La aguja debe ser introducida de forma completa, perpendicularmente y no tangencial.

○ **Contraindicaciones y precauciones.**

- Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia, salvo en caso de coagulación intravascular diseminada (CID) no atribuible a una heparina.

- Hipersensibilidad a bemiparina sódica.

- Trombocitopenia en pacientes que presenten un test de agregación positivo in vitro en presencia de bemiparina sódica.

- Endocarditis bacteriana aguda.

- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (p. ej., úlcera gastroduodenal, colitis ulcerosa).
- Accidentes vasculares cerebrales (salvo en el caso de embolia sistémica).
- Embarazo y lactancia: No hay experiencia clínica disponible sobre el uso de la bemiparina en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

La bemiparina no se debe administrar por vía intramuscular. Se impone una cierta prudencia en los casos de insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, en caso de enfermedad vascular de coroides y retina o anestesia espinal o epidural. Con las heparinas de bajo peso molecular, también existe la posibilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, a veces de pronóstico grave. Por ello, se recomienda un control regular del recuento plaquetario durante el tratamiento con bemiparina. Debe considerarse este diagnóstico si aparece trombocitopenia o reducción significativa de las plaquetas (30-50%) respecto al recuento plaquetar basal, empeoramiento de la trombosis inicial, una nueva trombosis o una coagulación intravascular diseminada durante el tratamiento con bemiparina.

- **Interacciones.**

No se aconseja la asociación con: ácido acetilsalicílico y otros salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y ticlopidina. Todos estos medicamentos aumentan el riesgo hemorrágico ya que inhiben las funciones plaquetarias. Se deberá emplear con precaución cuando se utilice en asociación con anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K) y glucocorticoides por vía general.

Como el ajo (*allium sativa*) produce efectos antiplaquetarios clínicamente significativos, deberá ser consumido con precaución en pacientes tratados con aspirina, anticoagulantes, antiplaquetarios o trombolíticos. Desde el punto de vista teórico, el Tanaceto (*Tanacetum parthenium*) puede aumentar los efectos trombolíticos mediante una inhibición de la agregación plaquetaria. Aunque no se han comunicado hasta la fecha interacciones con los fármacos trombolíticos, parece prudente evitar esta hierba durante un tratamiento trombolítico.

○ **Reacciones adversas medicamentosas.**

-Manifestaciones hemorrágicas

-Pequeños hematomas en el punto de inyección.

-Raramente manifestaciones alérgicas cutáneas o generales.

-Riesgo de trombocitopenia en casos excepcionales.

-El signo clínico mayor de sobredosificación es la hemorragia.

El efecto anticoagulante inducido por la bemiparina sódica se neutraliza completamente con la protamina, lográndose una neutralización de la actividad anti-Xa de sólo un 25%. Se administrará 1 mg de protamina para neutralizar el efecto de 100 UI de Bemiparina. Las hemorragias menores raras veces requieren tratamiento específico. Debe considerarse el uso de protamina únicamente en los casos graves. (Fuente: Harrison. Tromboembolismo pulmonar, Factores condicionantes, presentación clínica, Diagnóstico y tratamiento. 14th edición, Pág. 1469-1472)

○ **Presentación.**

Bemiparina sódica. Sol. iny. 2.500 UI/0,2 ml. Sol. iny. 3.500 UI/0,2 ml.

Jeringas de 10000 UI (0,4 ml)

Jeringas de 7500 UI (0,3 ml)

Jeringas de 5000 UI (0,2 ml)

Jeringas de 3500 UI (0,2 ml)

Jeringas de 2500 UI (0,2 ml)

(Fuente: Informe de servicio hospitalario. Universidad de Navarra. 22 septiembre de 2010. www.cun.es/areadesalud/medicamentos)

3.1 Tipo de estudio

El estudio es descriptivo, retrospectivo, realizado en el Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo de enero a agosto del 2010.

Descriptivo porque se describen las características generales de los pacientes en estudio que presentan reacciones adversas medicamentosas con el uso de Bemiparina y Heparina Sódica.

Retrospectivo porque la población seleccionada es de los meses de enero a agosto del 2010.

3.2 Descripción del ámbito del estudio

La investigación es realizada en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense de la ciudad de Managua en pacientes que se les administra Heparina sódica y Bemiparina (Heparina de bajo peso molecular). Ésta unidad de salud está ubicada en la Colonia Xolotlán, de la Siemens 2 cuadras al sur, de la ciudad de Managua, brindando los servicios de quirófanos, morgue, farmacia, laboratorios para estudios biológicos y técnicos. Presta los servicios principales en las áreas de medicina como son: unidad de emergencia, cardiología, ginecología, pediatría, medicina interna y cirugía, siendo un hospital general de referencia nacional. Cuenta con 230 camas y posee un personal de salud conformado por 700 miembros.

3.3 Universo, Población y Muestra

Universo: Lo constituyen 158 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense.

Población: La constituyen 63 pacientes mayores de 35 años ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense tratados con Bemiparina y Heparina sódica.

Muestra del estudio: La constituyen 24 pacientes de 35 a 85 años ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense a los que se le aplicaron Bemiparina y Heparina sódica y que presentaron reacciones adversas medicamentosas.

3.3.1: Criterios de inclusión:

Lo forman 63 pacientes mayores de 35 años tratados con Heparina de bajo peso molecular y Heparina sódica.

3.3.2: Criterios de exclusión:

-Lo forman 74 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense que no se trataron con heparinas.

-Lo forman 21 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense fuera del rango de edad en estudio.

3.4 Variables

3.4.1: Enumeración de las variables:

Variables independientes:

-Edad

-Sexo

-Patologías

Variables dependientes:

-Tipo de heparina

-Dosis

- Duración del tratamiento

- Intervalo de administración

-Reacciones adversas medicamentosas.

3.4.2 Operacionalización de las variables:

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Ficha	Mayores de 35 años
Sexo	Condición biológica que distingue al hombre de la mujer	Ficha	Masculino Femenino
Diagnóstico	Signos y síntomas	Ficha	Cardiopatías Enfermedades respiratorias Trastornos metabólicos Otras patologías
Tipo de heparina	Es una sustancia que impide o retrasa la coagulación de la sangre	Ficha	Heparina sódica Bemiparina
Dosis	Cantidad de un fármaco u otras sustancias que se administra en una sola vez	Ficha	2500 3500 5000 7000
Duración del tratamiento	Tiempo para el cual se administra el tratamiento farmacológico o no farmacológico al paciente.	Ficha	Días
Reacción adversa	La OMS define a una reacción adversa a los medicamentos como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, que ocurra a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, terapia de enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica.	Ficha	-Sangrado de tubo digestivo alto -Trombocitopenia -Anemia -Hemorragias -Hematomas -Alargamiento de los tiempos de coagulación

3.5 Materiales y métodos:

3.5.1 Materiales para recolectar información:

-Ficha de recolección de datos, donde se anotaron las variables a tomar en cuenta para la realización del estudio.

-Expedientes clínicos, donde se tomó toda la información de los pacientes tratados con las heparinas en estudio.

3.5.2 Materiales para procesar información:

Microsoft office Word 2007, para la elaboración de tablas.

Microsoft office Excel 2007, para la elaboración de gráficos.

3.5.3 Métodos:

Se utiliza el método comparativo y cuantitativo con respecto a los datos obtenidos por expedientes clínicos de los pacientes mayores de 35 años atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo de enero a agosto del 2010, los que procedieron del área de estadística de dicho hospital, haciendo uso de la ficha de recolección de datos.

4.1 RESULTADOS

La población de estudio son 63 pacientes, de estos 24 presentaron reacciones adversas medicamentosas obteniéndose los siguientes resultados:

Objetivo 1

1. Las personas se encontraban entre las edades de 35 a 85 años, descritos entre los siguientes rangos de edad: De 35 a 45 años 4 mujeres (16.6%) y 2 varones (8.3%), 46 a 55 años 3 mujeres (12.5%) y 1 varón (4.2%), 56 a 65 años 4 mujeres (16.6%) y 1 varón (4.2%), 66 a 75 años 0 mujeres y 4 varones (16.6%), 76 a 85 años 3 mujeres (12.5%) y 2 varones (8.3%). Para un total de 14 pacientes pertenecientes al sexo femenino (58.2%) y 10 al sexo masculino (41.4%). Anexo 1.

Objetivo 2

1. Las patologías de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Alemán Nicaragüense que presentaron reacciones adversas y se les administró Heparina sódica y Bemiparina se agruparon de la siguiente manera: Cardiopatías: Shock Cardiogénico, Infarto Agudo del Miocardio, Fibrilación Auricular, Hipertensión Arterial, Anemia, Accidente cerebrovascular, Insuficiencia venosa periférica, Angina inestable, Evento coronario agudo, Trastornos de la coagulación y Trombosis venosa profunda.

Enfermedades respiratorias: Neumonía grave, Insuficiencia respiratoria, Acidosis respiratoria, Alcalosis respiratoria, Neumonía adquirida en la comunidad, Infecciones vías aéreas y Edema agudo de Pulmón.

Trastornos metabólicos: Desequilibrio electrolítico, Diabetes Mellitus II, Acidosis metabólica, Obesidad mórbida, Esteatosis Hepática, Hepatopatías, Pancreatitis Aguda, Ulcera gástrica, obstrucción intestinal y síndrome metabólico.

Otras patologías: Shock séptico, Hemiplejia, Hernia basal, Sepsis urinaria, Laparotomía, insuficiencia renal e infección de vías urinarias. Anexo 2.

2. En cardiopatías 1 paciente (4.2%) es mujer y 5 (21%) son varones, en enfermedades respiratorias + cardiopatías hay 1 mujer (4.2%) y 1 varón (4.2%), en trastornos metabólicos

+ cardiopatías 7 son mujeres 29% y 1 es varón (4.2%), en otras patologías + cardiopatías se encuentran 0 mujeres y 2 varones (8.3%), en enfermedades respiratorias + trastornos metabólicos + cardiopatía 2 son mujeres (8.3%) y 0 pacientes varones, en otras patologías 2 son mujeres (8.3%) y 0 varones. Anexo 3.

Objetivo 3

1. Las reacciones adversas de Heparina sódica fueron en total 19, donde 13 pacientes (54.1%) presentaron Hematomas, 3 pacientes (12.5%) con sangrado de tubo digestivo alto, 1 paciente (4.1%) con Trombocitopenia, 1 paciente (4.1%) con Anemia y 1 paciente (4.1%) con sangrado de tubo digestivo alto + Trombocitopenia + Anemia. Bemiparina produjo en cambio reacciones adversas, solamente en 5 pacientes de los cuales 3 pacientes (12.5%) presentaron Hematomas y 2 pacientes 8.3% Coagulopatías no específicas. Anexo 4.

2. Relacionando las reacciones adversas medicamentosas encontradas, con las patologías se obtuvo: Cardiopatías 6 pacientes (25%) con Hematomas, enfermedades respiratorias + Cardiopatía 1 paciente (4.2%) con sangrado de tubo digestivo alto y 1 paciente (4.2%) con Hematoma, trastornos metabólicos + Cardiopatías 6 pacientes (25%) con Hematomas, 1 paciente (4.2%) con Anemia y 1 paciente (4.2%), otras patologías + Cardiopatías 2 pacientes (8.3%) con Hematomas, enfermedades respiratorias + otras patologías 1 paciente (4.2%) con sangrado de tubo digestivo alto y 1 paciente (4.2%) con Coagulopatía, enfermedades respiratorias + trastornos metabólicos + Cardiopatías 1 paciente (4.2%) con Hematoma y 1 paciente (4.2%) con sangrado de tubo digestivo alto + Trombocitopenia + Anemia y otras patologías 1 paciente (4.2%) con sangrado tubo digestivo alto y 1 paciente (4.2%) con Coagulopatía. Anexo 5.

3. El intervalo de administración en el cual se produjeron la mayoría de reacciones adversas medicamentosa por el uso de heparina sódica fue en el de cada 8 horas 2 pacientes (10.5%) con sangrado tubo digestivo alto, 1 paciente (5.3%) con Trombocitopenia, 1 paciente (5.3%) con Anemia, 8 pacientes (42.1%) hematomas y 1 paciente (5.3%) con sangrado tubo digestivo + Trombocitopenia + Anemia con un total de 13 pacientes, en

tanto que las producidas cada 12 horas fueron 6 pacientes: 1 paciente (5.35%) con sangrado de tubo digestivo alto y 5 pacientes (26.3%) con Hematomas. Anexo 6.

4. Por otro lado Bemiparina provoco 3 hematomas 1 paciente (20%) cada 8 horas, 2 pacientes (40%) cada 24 horas y 2 pacientes (40%) con Coagulopatías que produjo este anticoagulante fueron administradas cada 24 horas. Anexo 7.

5. Todos los pacientes a los que le administraron Heparina Sódica presentaron reacciones adversas en la dosis de 5000 UI: sangrado de tubo digestivo alto 3 pacientes (15.8%), coagulopatías, 0 pacientes, trombocitopenia 1 paciente (5.2%), anemia 1 paciente (5.2%), hematomas 13 pacientes (68.4%) y sangrado de tubo digestivo + anemia+ trombocitopenia 1 paciente (5.2%) Anexo 8.

6. Bemiparina presento todas sus reacciones en la dosis de 3,500UI: coagulopatías 2 pacientes (40%) y hematomas 3 pacientes 60%. Anexo 9.

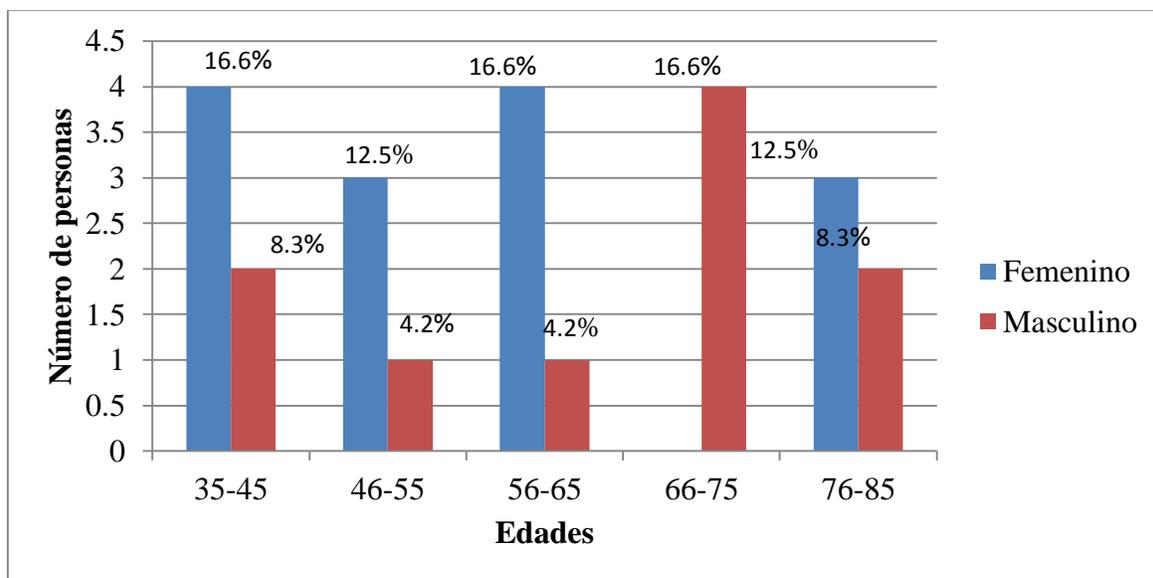
7. En la administración de Heparina sódica 12 pacientes (63.1%) presentaron reacciones en el intervalo de 1 a 3 días: 1 con sangrado de tubo digestivo alto (5.2%), 1 con trombocitopenia, 1 con anemia, 8 con hematomas y 1 con sangrado de tubo digestivo alto+ anemia + trombocitopenia; 4 pacientes (21.0%) en el intervalo de 4 a 5 días: 1 con sangrado de tubo digestivo alto (5.2%) y 3 con hematomas (15.8%) , 2 pacientes (10.5%) en el intervalo de 5 a 7 días: 1 con sangrado de tubo digestivo alto (5.2%), 1 con hematoma (5.2%) y 1 paciente (5.2%) en el de mayor a 7 días. Anexo 10.

8. En Bemiparina 1 paciente (20%) presento Coagulopatía en 1 día de tratamiento, 1 paciente (20%) presento Coagulopatía en 2 días y 3 pacientes (60%) presentaron hematomas en 3 días. Anexo 11.

4.2 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Edad vs Sexo

Gráfico No 1:

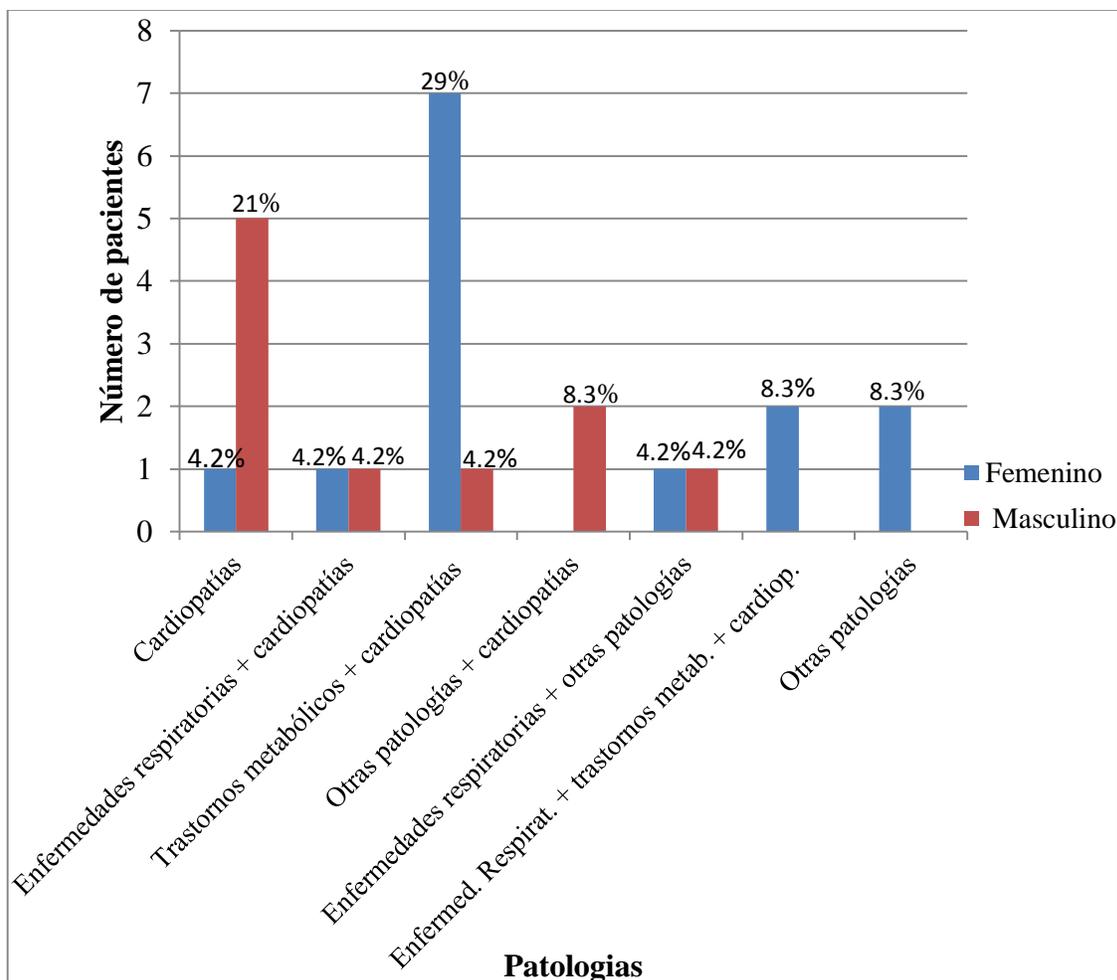


Fuente: Tabla No 1

El grupo etario en el que más prevalecen las reacciones adversas medicamentosas es en el de 35 a 45 años y la mayoría son del sexo femenino en todos los rangos menos en el de 66 a 75 años donde prevaleció el sexo masculino con 4 pacientes, esta prevalencia de sexo es debido a que fue el mayormente atendido durante el periodo de estudio y según literatura tiende a presentar venas sanguíneas de menor calibre que el sexo masculino por lo que es más propenso a sufrir de trastornos en la coagulación.

Patología vs Sexo

Gráfico No 2.

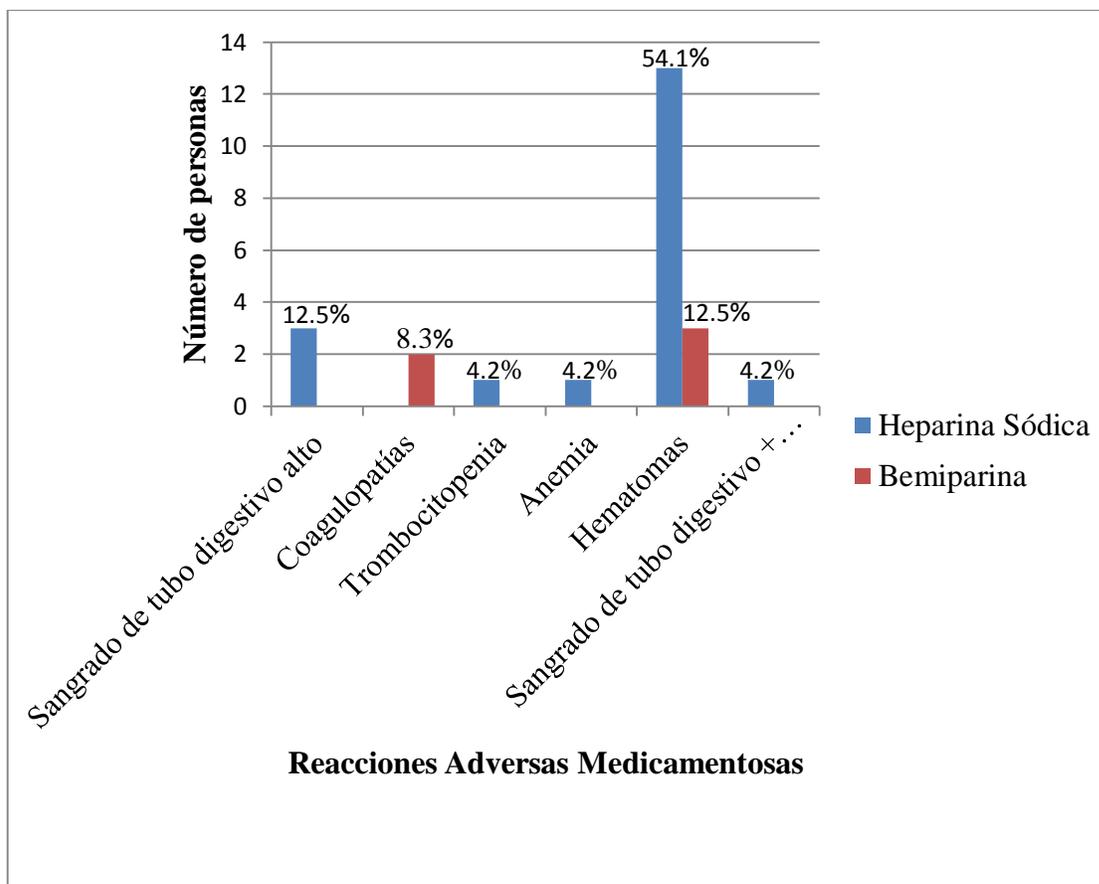


Fuente: Tabla No 3

El sexo que mas prevaleció en este estudio fue el sexo femenino presentándose mas reacciones adversas medicamentosas en trastornos metabólicos + cardiopatía con 7 pacientes y el sexo masculino resalta 5 pacientes en Cardiopatías solas. Se observa esto ya que en primer lugar influye el hecho de que las mujeres representan la mayoría en el estudio y por ende estas presentaran mayores reacciones y a que las mujeres por lo general no realizan actividad física relacionándose esto a la formación de las enfermedades metabólicas concomitantes.

Reacciones Adversas Medicamentosas de Heparina sódica vs Reacciones adversas medicamentosas de Bemiparina

Gráfico No 3:

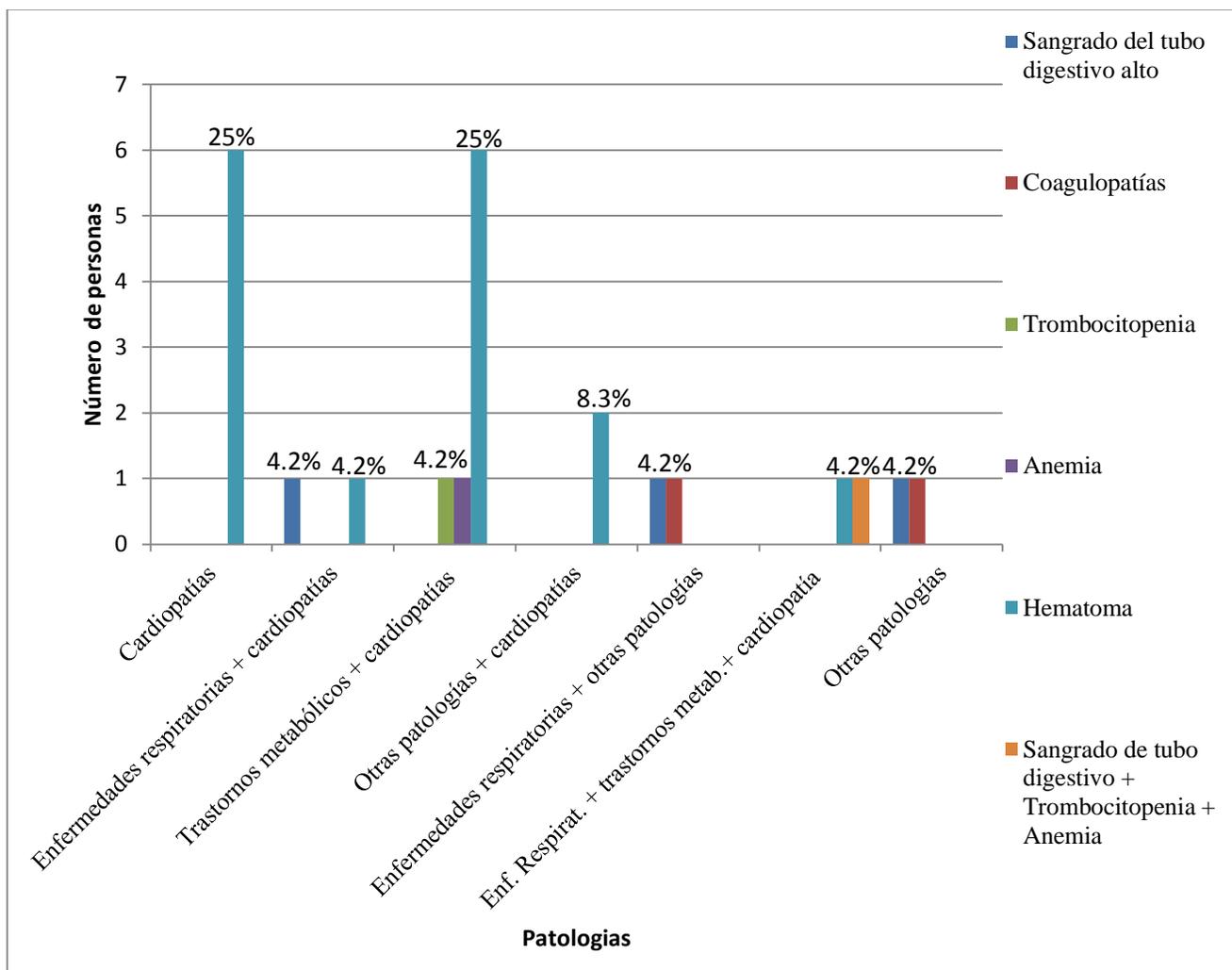


Fuente: Tabla No 4

En la utilización de heparinas para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas se presentaron 24 reacciones adversas medicamentosas siendo Heparina sódica la que prevaleció, con un total de 19 pacientes que presentaron reacciones destacándose 13 pacientes hematomas, 3 pacientes con sangrado digestivo alto, 1 con trombocitopenia, 1 con Anemia y 1 con sangrado del tubo digestivo alto + Trombocitopenia + Anemia. Mientras que Bemiparina presentó solamente 5 reacciones: 3 pacientes con hematomas y 2 con coagulopatías. Por consiguiente se demuestra que Bemiparina es la que presenta menor frecuencia reacciones adversas medicamentosas, cumpliendo con la literatura la cual plantea que ésta posee una respuesta anticoagulante más controlada, evitando con esto trastornos en la coagulación.

Patologías vs Reacciones Adversas Medicamentosas

Gráfico No 4:

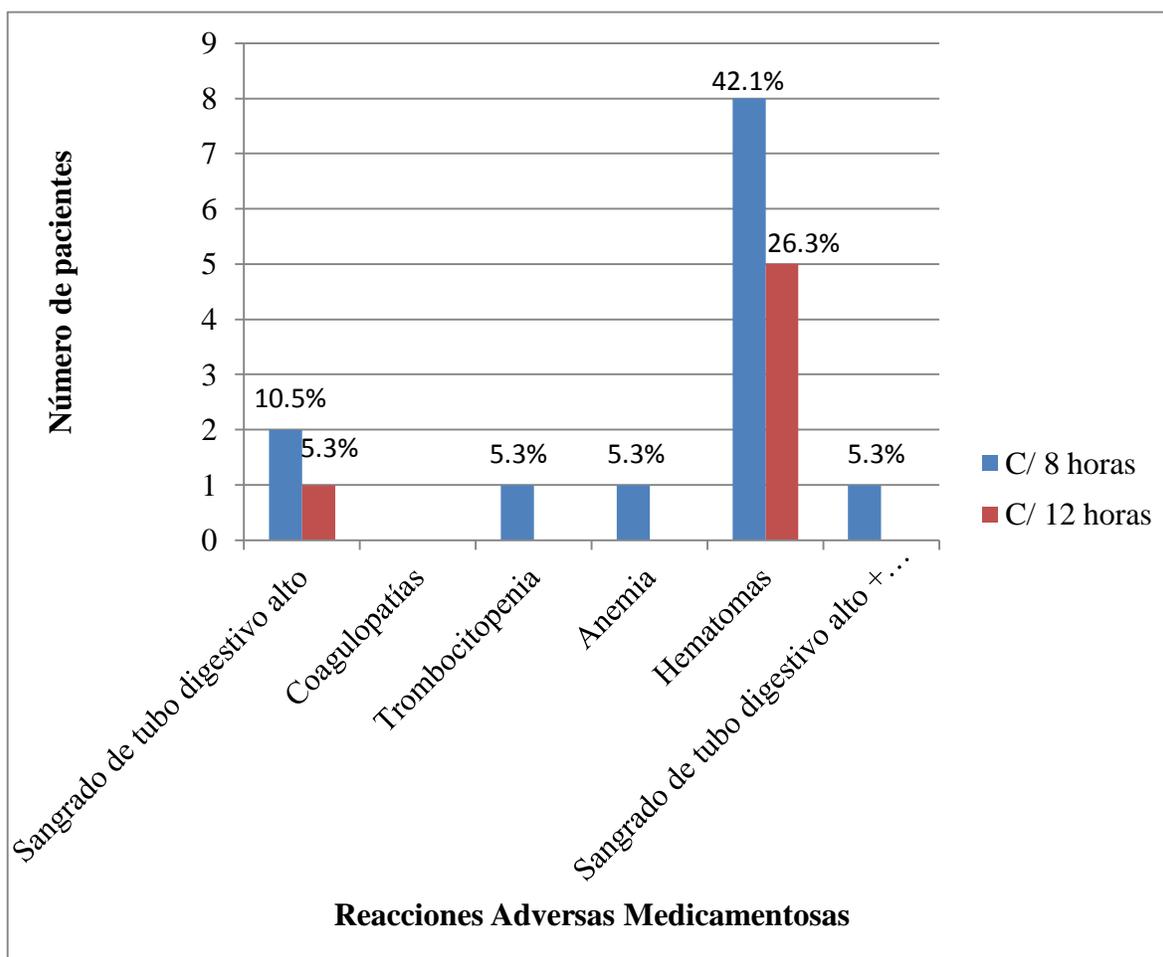


Fuente: Tabla No 5

Las Heparinas se aplicaron en pacientes con diversas enfermedades, siendo los hematomas la reacción adversa medicamentosa más frecuente y mayormente en las cardiopatías solas y cardiopatías acompañadas con trastorno metabólico, indicando con esto que un trastorno metabólico como la diabetes mellitus y su tratamiento concomitante con anticoagulantes puede interaccionar y provocar un efecto potenciador de la acción coagulante de la sangre.

Intervalo de administración vs reacciones adversas medicamentosas de Heparina sódica.

Gráfico No 5:

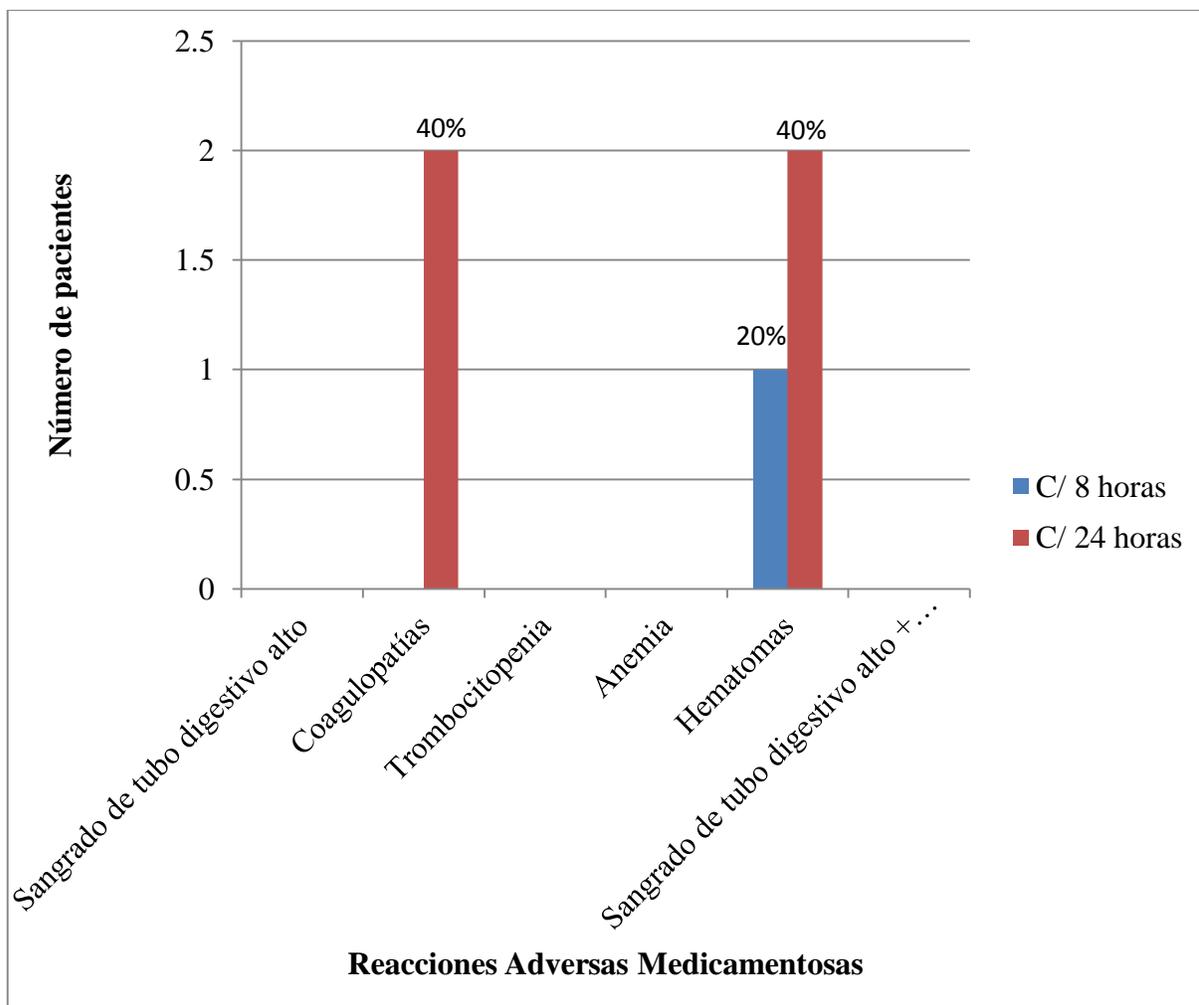


Fuente: Tabla No 6

Los intervalos de administración en los cuales se produjeron la mayoría de reacciones adversas medicamentosas por el uso de heparina sódica fue cada 8 horas, con un total de 13 pacientes donde la que más incidió fueron los Hematomas con 8 pacientes, en tanto que las producidas cada 12 horas fueron 6 y de igual manera prevalecieron los Hematomas. La literatura nos dice que la administración a intervalos cortos de heparina induce al surgimiento de reacciones por su efecto en la prolongación de los tiempos de coagulación mientras que la administración a intervalos más largos además de resultar cómodo para el paciente no retarda estos.

Intervalo de administración vs reacciones adversas medicamentosas de Bemiparina.

Gráfico No. 6.

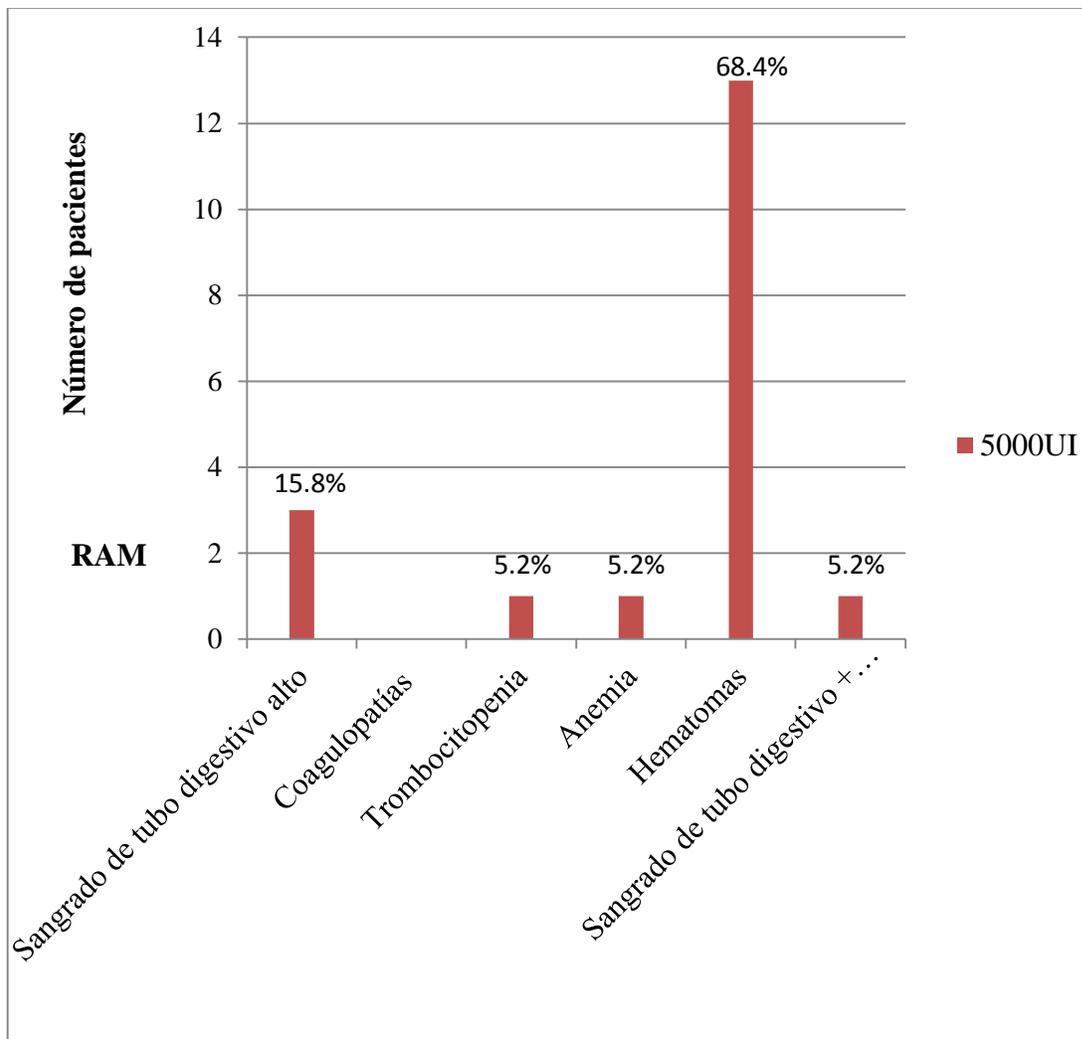


Fuente: Tabla No 7

Bemiparina provocó 3 hematomas, 2 cuando se administró cada 24 horas y 1 cada 8 horas, las 2 Coagulopatías que produjo este anticoagulante fueron administradas cada 24 horas. El hecho de que este fármaco produjera menos reacciones adversas es debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas así como a su mecanismo de acción que permite conservar un efecto antitrombótico adecuado, con mínima incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Dosis vs Reacciones adversas medicamentosas de Heparina sódica.

Gráfico No 7:

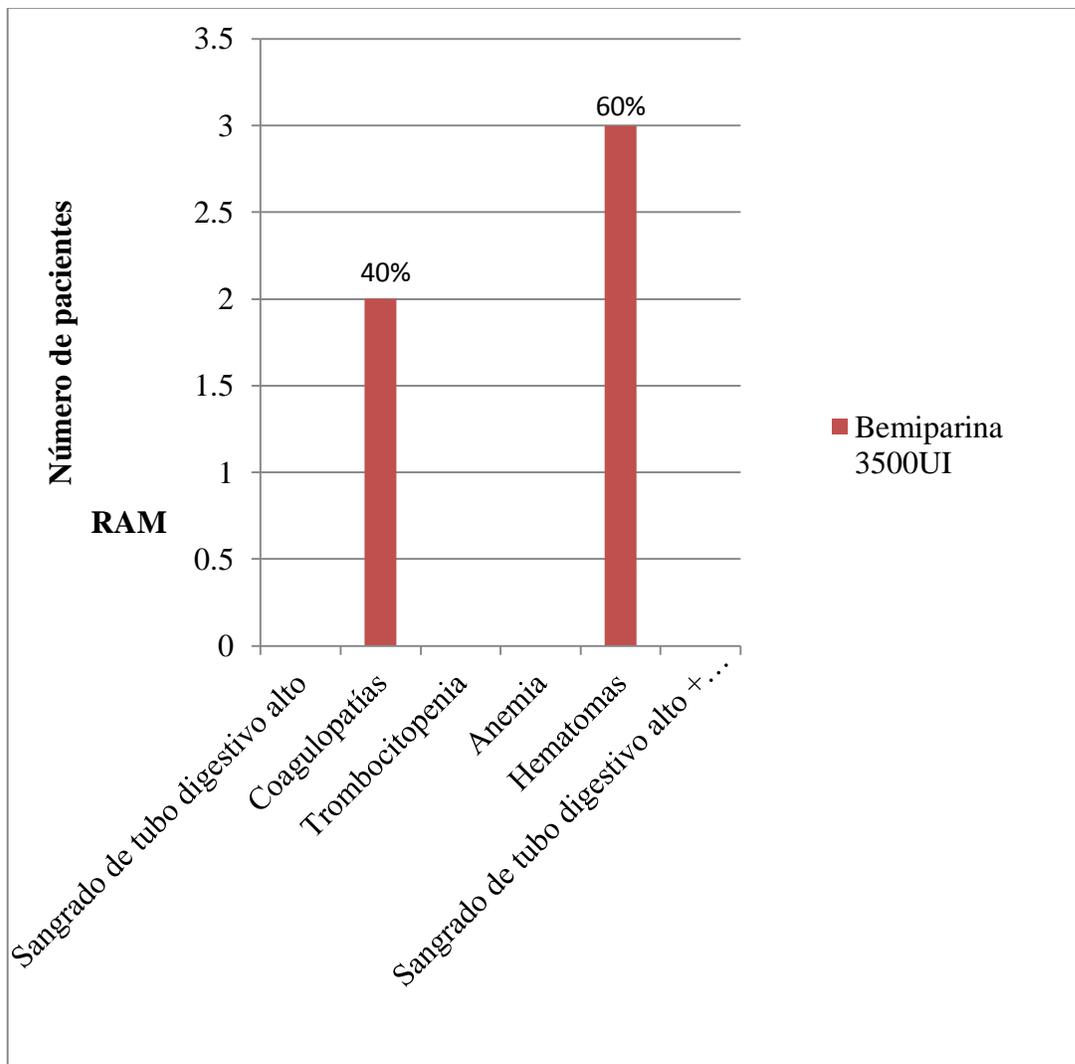


Fuente: Tabla No 8

Las dosis de administración en las cuales se produjeron las reacciones con Heparina sódica fueron todas en las de 5000 UI puntuándose siempre los hematomas con 13 pacientes, no se considera que la administración de heparina sódica a esta dosis produzca por si sola los efectos, puesto que es la concentración correcta de administración en profilaxis y tratamiento.

Dosis vs Reacciones adversas medicamentosas de Bemiparina

Gráfico No 8.

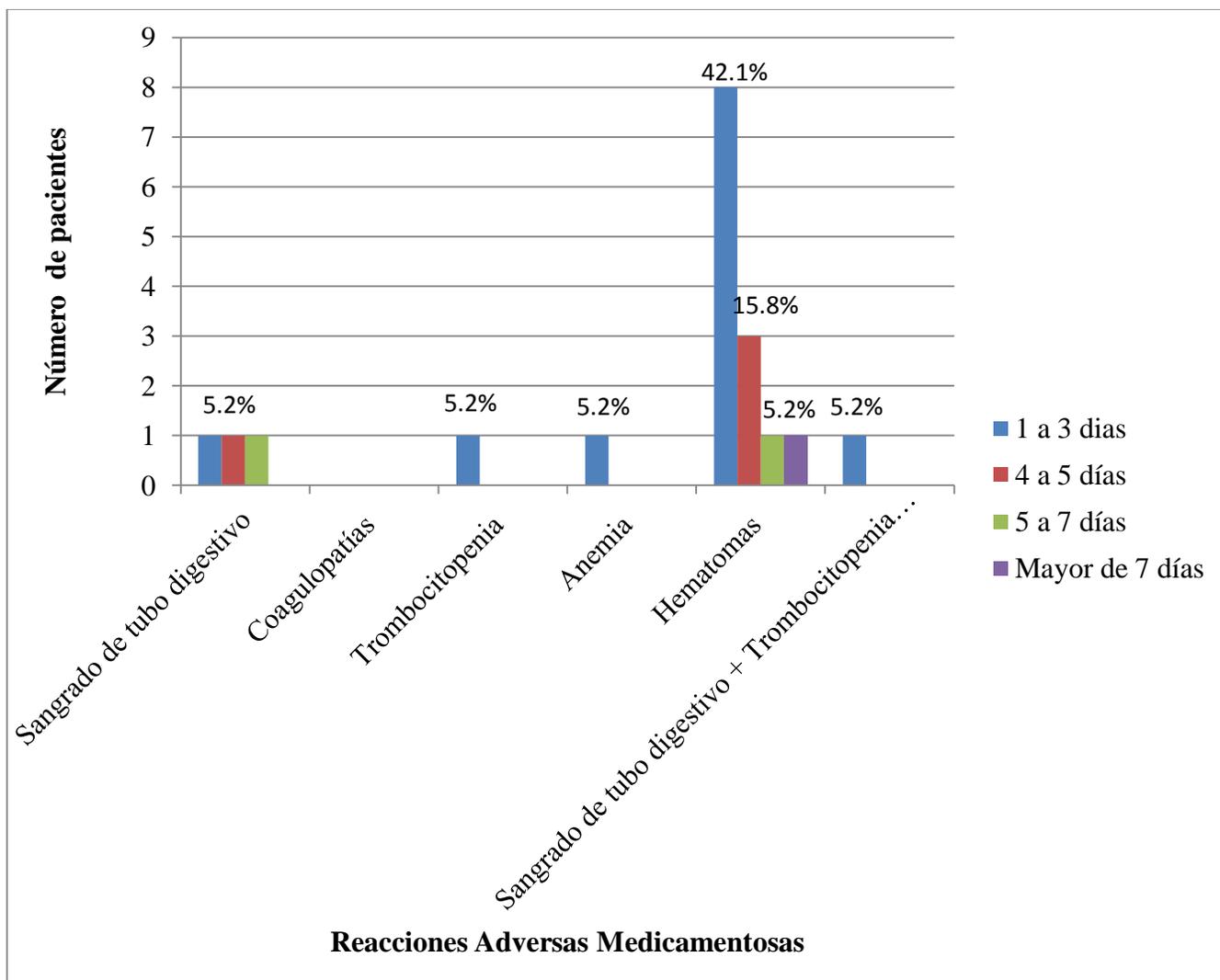


Fuente: Tabla No. 9

La dosis donde se produjo reacciones adversas medicamentosas por la administración de Bemiparina fue solamente en la de 3, 500 UI obteniéndose 3 Hematomas y 2 Coagulopatías, aquí como en la grafica anterior las reacciones que se produjeron no fueron debidas a concentraciones alteradas o fuera de la terapéutica convencional sino mas bien dentro de la misma, pudiéndose deber a otros factores el surgimiento de ellas.

Duración del tratamiento vs Reacciones adversas de Heparina sódica.

Gráfico No 9.

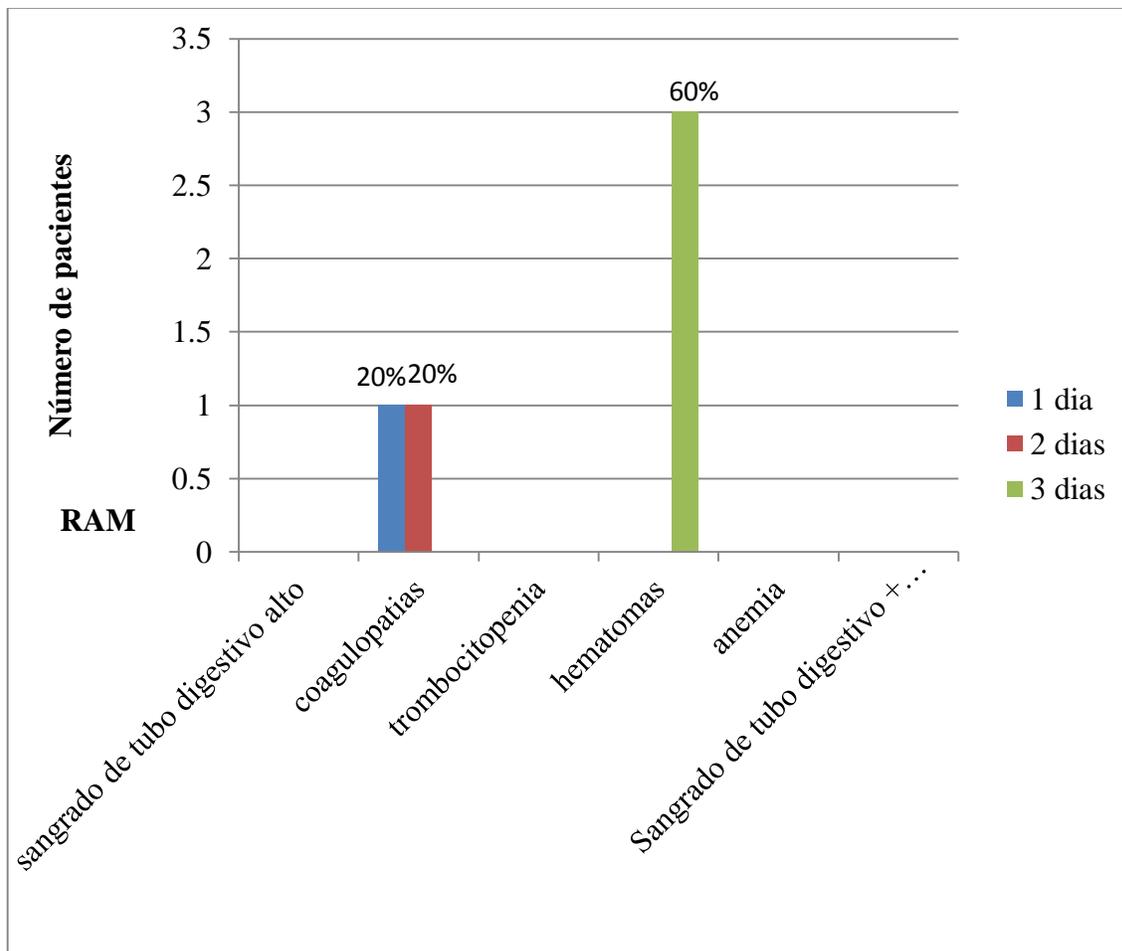


Fuente: Tabla No 10

De las 19 reacciones que presenta Heparina Sódica 12 se produjeron en el intervalo de 1 a 3 días de tratamiento, la literatura plantea que existe un riesgo de reacciones adversas medicamentosas si se administran en un periodo mayor de 7 días, al comparar con los resultados obtenidos se considera que no fue un factor determinante para el surgimiento de las mismas.

Duración del tratamiento vs reacciones adversas de Bemiparina.

Gráfico No 10.



Fuente: Tabla No 11

Las reacciones adversas de Bemiparina se produjeron 3 a los 3 días, uno a los 2 días y uno a un día de tratamiento, estos datos reflejan como en el gráfico anterior que las reacciones adversas medicamentos se produjeron en lapsos no señalados como potente riesgo y que la causa de su surgimiento no pudo ser ésta.

5.1 CONCLUSIONES

Analizando la administración de los fármacos y las reacciones adversas medicamentosas se concluye que Bemiparina y heparina sódica se utilizan mayormente en mujeres que en varones con un total de 14 y 10 pacientes respectivamente entre las edades de 35 a 85 años.

Heparina sódica y Bemiparina fueron administradas en pacientes con patologías agrupadas de la siguiente manera: cardiopatías, enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos y otras patologías.

Presentaron las siguientes reacciones adversas: hematomas, sangrado de tubo digestivo alto, trombocitopenia, anemia y coagulopatías. Heparina sódica presentó reacciones adversas en 19 pacientes (3 pacientes con sangrado de tubo digestivo, 1 paciente con trombocitopenia, 1 paciente con anemia, 1 con sangrado de tubo digestivo + trombocitopenia + anemia y 13 hematomas). Bemiparina en cambio produjo coagulopatías no específicas en 2 pacientes y hematomas en 3 pacientes.

En conclusión, la hipótesis planteada es verdadera porque en la comparación realizada se obtuvo que Bemiparina provoca reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes que heparina sódica.

5.2 RECOMENDACIONES

1. Se necesitan más estudios de farmacovigilancia en el país ya que no se realizan con mucha frecuencia, ni los suficientes para llevar un control de las reacciones adversas de los medicamentos.
2. Plasmar las reacciones adversas medicamentosas en los expedientes clínicos sean o no relevantes, permitiendo así datos significativos para los distintos estudios que se le puedan realizar.
3. Escribir en los expedientes clínicos el motivo de los cambios de dosis de las diferentes Heparinas.
4. Prescribir Heparinas de bajo peso molecular por presentar menos reacciones adversas que la Heparina sódica, también por una posología más cómoda al administrarse en una o dos dosis al día, vía subcutánea.
5. Tomar como antecedente este estudio para la realización de investigaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertramg.Katzung. Farmacología básica y clínica. Décima edición. 2007.
- P. Lorenzo. A. moreno. J.C. Leza, I. Lizasoain, M. A. Moro. Farmacología básica y clínica .17ª edición 2005.1043-1045.
- Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state: Whom to screen, how to test and treat. Postgraduate medicine 2000: 108.
- Marc Cohen; Christine Demers, et al. Comparación de la heparina de bajo peso molecular con la Heparina no fraccionada en pacientes con angina inestable. The new England Journal of Medicine, Volumen 337, número 7, Agosto 14, 1997.
- Graeme S. Avery. Farmacología clínica y terapéutica. Segunda edición. Salvat editores, S.A, 1983. Barcelona, España.
- Harrison. Tromboembolismo pulmonar, Factores condicionantes, presentación clínica, Diagnostico y tratamiento. 14th edition, Pág 1469-1472.
- Tratado de fisiología médica, 11ª edición, 2006. Esevier España S.A. Pág 457.
- Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias, quinta edición, Mc Graw Hill. 2006. 37, 43.
- William F. Ganong. Fisiología medica. 20ª edicion. 2005. 589-595.
- Goodman y gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Cap. 54. Antitrombóticos y antiplaquetarios. Pág. 1424-1246.
- Mark H. Beers, M.D y Robert Berkow, M.D. El manual Merck de diagnostico y tratamiento. Décima edición. 2004. 923-929
- Carlos Trejos I. Artículo de actualización. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismo de acción y usos clínicos. 2004
- Informe de servicio hospitalario. Universidad de Navarra. 22 septiembre de 2010. www.cun.es/areadesalud/medicamentos.
- Experto en trombosis. 2009, cap. 3. Bayer Schering Pharma AG.
- Direct Thrombin Inhibitors for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Oct. 2003. Lincoff. A.
- Weilbauer F. Drogas que retardan la coagulación sanguínea. Fundamentos de Farmacología Médica. 5 ed. Quito. Editorial de la Universidad Central del Ecuador; 1999. Pág. 883-885.

- <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b005.htm>
- http://www.iqb.es/cardio/trombosis/guias/guia05/g5_009.htm
- <http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa>
- http://www.semes.org/revista/vol16_1/S2-S4.pdf
- http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php

Edad vs Sexo

Tabla No. 1.

Edad	Femenino	%	Masculino	%
35-45	4	16.6%	2	8.3%
46-55	3	12.5%	1	4.1%
56-65	4	16.6%	1	4.1%
66-75	0	0	4	16.6%
76-85	3	12.5%	2	8.3%
Total	14	58.2%	10	41.4%

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

Anexo 2

Patologías diagnosticadas en pacientes que presentaron Reacciones Adversas Medicamentosas.

Tabla No.2

CARDIOPATÍAS	ENFERMEDADES RESPIRATORIAS	TRASTORNOS METABÓLICOS	OTRAS PATOLOGÍAS
Shock Cardiogénico	Neumonía grave	Desequilibrio electrolítico	Shock séptico
Infarto Agudo del Miocardio	Insuficiencia respiratoria	Diabetes Mellitus II	Hemiplejía
Fibrilación Auricular	Acidosis respiratoria	Acidosis metabólica	Hernia basal
Hipertensión Arterial	Alcalosis respiratoria	Obesidad mórbida	Sepsis urinaria
Anemia	Neumonía adquirida en la comunidad	Esteatosis hepática	Laparotomía
Accidente cerebrovascular	Edema agudo de pulmón	Hepatopatías	Insuficiencia renal
Insuficiencia venosa periférica	Infecciones vías aéreas	Pancreatitis aguda	Infecciones vías urinarias
Angina inestable		Úlcera gástrica	
Evento coronario agudo		Obstrucción intestinal	
Trastornos de la coagulación		Síndrome metabólico	
Trombosis venosa profunda			

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

Patologías vs Sexo.**Tabla No 3.**

Patologías	Femenino	%	Masculino	%
Cardiopatías	1	4.2%	5	21%
Enfermedades respiratorias + cardiopatías	1	4.2%	1	4.2%
Trastornos metabólicos + cardiopatías	7	29%	1	4.2%
Otras patologías + cardiopatías	0	0	2	8.3%
Enfermedades respiratorias + otras patologías	1	4.2%	1	4.2%
Enfermedades respiratorias + trastornos metabólicos + cardiopatía	2	8.3%	0	0
Otras patologías	2	8.3%	0	0
Total	14	58.2%	10	41.9%

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

RAM Bemiparina vs RAM Heparina Sódica.

Tabla No 4.

RAM	Tipo de Heparinas			
	Heparina Sódica	%	Bemiparina	%
Sangrado de tubo digestivo alto	3	12.5%	0	0
Coagulopatías	0	0	2	8.3%
Trombocitopenia	1	4.1%	0	0
Anemia	1	4.1%	0	0
Hematomas	13	54.1%	3	12.5%
Sangrado de tubo digestivo + Trombocitopenia + Anemia	1	4.1%	0	0
Total (Número de pacientes)	19	78.9%	5	20.85%

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

Anexo 5

Patologías vs Reacciones Adversas Medicamentosas .Tabla No 5.

R.A.M Patologías	Sangrado del tubo digestivo alto	Coagulopatías	Trombocitopenia	Anemia	Hematoma	Sangrado de tubo digestivo + Trombocitopenia + Anemia
Cardiopatías					25% (6 pacientes)	
Enfermedades respiratorias + cardiopatías	4.2% (1 paciente)				4.2% (1 paciente)	
Trastornos metabólicos + cardiopatías			4.2% (1 paciente)	4.2% (1 paciente)	25% (6 pacientes)	
Otras patologías + cardiopatías					8.3% (2 pacientes)	
Enfermedades respiratorias + otras patologías	4.2% (1 paciente)	4.2% (1 paciente)				
Enfermedades respiratorias + trastornos metabólicos + cardiopatía					4.2% (1 paciente)	4.2% (1 paciente)
Otras patologías	4.2% (1 paciente)	4.2% (1 paciente)				
Total	3	2	1	1	16	1= 24

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense

Intervalo de administración vs reacciones adversas medicamentosas de Heparina sódica.

Tabla No. 6.

RAM	Intervalos de tratamiento			
	C/ 8 horas	%	C/ 12 horas	%
Sangrado de tubo digestivo alto	2	10.5%	1	5.3%
Coagulopatías	0	0	0	0
Trombocitopenia	1	5.3%	0	0
Anemia	1	5.3%	0	0
Hematomas	8	42.1%	5	26.3%
Sangrado de tubo digestivo alto + trombocitopenia + anemia	1	5.3%	0	0
Total	13	68.4%	6	31.6%

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense

Intervalo de administración vs reacciones adversas medicamentosas de Bemiparina.

Tabla No. 7.

RAM	Intervalos de tratamiento			
	C/ 8 horas	%	C/ 24 horas	%
Sangrado de tubo digestivo alto	0	0	0	0
Coagulopatías	0	0	2	40%
Trombocitopenia	0	0	0	0
Anemia	0	0	0	0
Hematomas	1	20%	2	40%
Sangrado de tubo digestivo alto + trombocitopenia + anemia	0	0	0	0
Total	1	20%	4	80%

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

Dosis vs Reacción adversa medicamentosa de Heparina sódica.**Tabla No. 8.**

	Dosis(unidades internacionales)	
	5000 UI	%
RAM	5000 UI	%
Sangrado de tubo digestivo alto	3	15.8%
Coagulopatías	0	0
Trombocitopenia	1	5.2%
Anemia	1	5.2%
Hematomas	13	68.4%
Sangrado de tubo digestivo + Trombocitopenia + Anemia	1	5.2%
Total	19	99.8%

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

Dosis vs Reacciones adversas medicamentosas de Bemiparina.

Tabla No 9.

	Dosis UI	
	3500UI	%
RAM	3500UI	%
Sangrado de tubo digestivo alto	0	0
Coagulopatías	2	40%
Trombocitopenia	0	0
Anemia	0	0
Hematomas	3	60%
Sangrado de tubo digestivo + Trombocitopenia + Anemia	0	0
Total	5	100%

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

Duración del tratamiento vs Reacciones adversas de Heparina sódica.

Tabla No 10.

Patologías	Días de duración del tratamiento			
	1 a 3 días	4 a 5 días	5 a 7 días	Mayor de 7 días
Sangrado de tubo digestivo	5.2%	5-2%	5.2%	0
Coagulopatías		0	0	0
Trombocitopenia	5.2%	0	0	0
Anemia	5.2%	0	0	0
Hematomas	42.1%	15.8%	5.2%	5.2%
Sangrado de tubo digestivo + Trombocitopenia + Anemia	5.2%	0	0	0
Total	99.5%			

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.

Duración del tratamiento vs reacciones adversas de Bemiparina.

Tabla No. 11.

RAM	Días de tratamiento		
	1 día	2 días	3 días
Sangrado de tubo digestivo	0	0	0
Coagulopatías	20%	20%	0
Trombocitopenia	0	0	0
Anemia	0	0	0
Hematomas	0	0	60%
Sangrado de tubo digestivo + Trombocitopenia + Anemia	0	0	0
Total	100%		

Fuente: Expedientes clínicos del área de estadística del Hospital Alemán Nicaragüense.