

ANTICOAGULANTES PARENTERALES. ACTUALIZACIÓN EN USO Y MONITOREO DE LA HEPARINA Y SUS DERIVADOS

JOSÉ M. CERESETTO¹, CRISTINA DUBOSQ¹, ALEJANDRA SCAZZIOTA², CLAUDIO ROSA³, MARTA MARTINUZZO⁴, SOLEDAD MOLNAR⁵, FERNANDO CHULIBER⁴, PATRICIA CASAIS⁶, JORGE KORIN⁷

¹Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, ²Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, ³Hospital Universitario Austral, Provincia de Buenos Aires, ⁴Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, ⁵Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, ⁶Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, ⁷Sanatorio de los Arcos, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: José M Ceresetto, Servicio de Hematología, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

E-mail: jceresetto@intramed.net

Resumen

La heparina y sus derivados, las heparinas de bajo peso molecular de primera y segunda generación y los pentasacáridos, son anticoagulantes parenterales indirectos que tienen un lugar privilegiado en el arsenal terapéutico moderno. Sus propiedades únicas hacen que en ciertas indicaciones sean la mejor alternativa posible como en el embarazo, en pacientes con necesidad de anticoagulación rápidamente reversible o donde la activación de la vía intrínseca de la coagulación sea especialmente relevante, como en la prevención de trombosis en los sistemas de contacto con superficies externas. Actualmente se utilizan en trombosis y cáncer, en hemodiálisis, sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o en bomba de circulación extracorpórea. Incluso en pacientes con un evento trombo embólico venoso e inestabilidad hemodinámica o con síndrome coronario agudo, las heparinas son hoy el agente anticoagulante de elección. Sin embargo, el manejo de las heparinas es complejo y en algunos casos requiere mediciones frecuentes para su monitoreo. Eventualmente pueden provocar complicaciones graves, como sangrados con riesgo de vida o trombosis asociada a la activación inmune de las plaquetas. Entender las características particulares de estos anticoagulantes, su forma de uso y correcto monitoreo, nos permitirá utilizar las diferentes heparinas y sus derivados en forma segura. El rol del laboratorio de hemostasia es fundamental para ajustar la dosis de heparina no fraccionada, que se ha mostrado difícil de manejar para el médico generalista. En este documento actualizamos las

principales indicaciones y el monitoreo de las heparinas y sus derivados en el tratamiento anticoagulante actual.

Palabras clave: heparina, anticoagulantes parenterales, características, monitoreo, indicaciones actuales

Abstract

Parenteral anticoagulants, update on use and monitoring of heparin and its derivatives

Heparin and its different formulations and derivatives, the first and second generation low molecular weight heparins and pentasaccharides, are indirect parenteral anticoagulants that, with limitations and difficulties, continue to have a privileged place in the modern therapeutic arsenal. Even after many years of use, their unique properties make them the best possible anticoagulant in certain scenarios, such as in pregnancy, end stage renal insufficiency or patients that need a quick and reversible anticoagulation. They are also the anticoagulant of choice when it is important to inhibit clots related to external surfaces where the activation of the intrinsic coagulation pathway is especially relevant. Examples of the importance of these compounds are their nowadays first place recommendation in certain thrombosis like in cancer, hemodialysis, or extracorporeal cardiac devices. Also, in patients with venous thromboembolism and hemodynamic instability, high risk of bleeding or in the acute coronary syndrome, heparins are today the preferred anticoagulant. How-

ever, the management of heparins is complex and, in some cases, requires frequent laboratory measurements for monitoring. They can eventually cause severe adverse events, such as life-threatening bleeding episodes or thrombosis associated with immune activation of platelets. Understanding the characteristics of these anticoagulants, their use and correct monitoring will allow us to use the different heparins safely. The role of the haemostasis laboratory is essential to adjust the dose of unfractionated heparin, which have proven to be difficult to manage for the general practitioner. In this document we actualize the laboratory and clinical management of heparins and related drugs in the modern anticoagulation era.

Key words: heparins, parenteral anticoagulants, characteristics, monitoring, current indications

La heparina es uno de los agentes antitrombóticos más antiguos utilizado en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa. Junto a sus derivados constituyen un grupo de anticoagulantes parenterales indirectos cuyo efecto está mediado por la antitrombina, un inhibidor fisiológico de la coagulación. La antitrombina (AT) es una pequeña proteína de la familia de las serpinas, cuya acción inhibitoria sobre los diferentes factores de coagulación, principalmente el FIIa (trombina) y el factor Xa (FXa), es potenciada alrededor de 300 veces por la heparina¹. La heparina tiene una estructura polisacárida constituida por una mezcla de cadenas de glicosaminoglicanos (GAG) de distinta longitud y peso molecular²⁻⁴. Al ser un producto biológico, para su producción industrial se extrae de tejido animal, principalmente de los mastocitos de diferentes mucosas del ganado porcino y bovino. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) también son compuestos orgánicos formados por la fragmentación química o enzimática de la heparina no fraccionada (HNF) que, a través de la antitrombina, aceleran predominantemente la inhibición del FXa. Las HBPM pueden ser de primera o de segunda generación, según su peso molecular y nivel de fragmentación. Finalmente, existe un tercer miembro de la familia de estos anticoagulantes indirectos, que se denominan pentasacáridos, como el fondaparinux, y que representan a la mínima cadena de azúcares específicos que es capaz de potenciar el efecto anticoagulante

de la antitrombina¹⁻³ (Tabla 1). En la era de los anticoagulantes orales directos (DOACs) la heparina y sus derivados no han dejado de ser una herramienta fundamental, de uso frecuente en la terapia antitrombótica^{4,5}.

La heparina fue el primer agente anticoagulante descrito en 1916. Se introdujo en la práctica clínica en la década de 1930 y se utiliza desde hace 90 años en todo el mundo en el tratamiento y la prevención de la formación de coágulos. En ciertas indicaciones no ha podido ser desplazada por otros agentes más modernos, simplemente porque a pesar de las dificultades para su uso, posee propiedades que la hacen única como droga anticoagulante efectiva, segura y económica. La HNF se utiliza en el tratamiento y la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), en la prevención de trombosis de los stents y en todos los circuitos de circulación extracorpórea de sangre, desde la hemodiálisis hasta la bomba cardíaca, balón de contra-pulsación miocárdico y los sistemas de oxigenación por ECMO. Por su rápido y reversible efecto anticoagulante es el agente de elección en pacientes inestables o con alto riesgo de sangrado que requieren anticoagulación por un corto período de tiempo. Si bien la HNF no ha dejado de utilizarse en estos años, han surgido derivados de la heparina que se convirtieron en agentes anticoagulantes más confiables y efectivos como lo son las HBPM y pentasacáridos⁶. Estos derivados, a pesar de tener un origen común y un mismo mecanismo de acción indirecto potenciando a la antitrombina, por su menor peso molecular y características farmacocinéticas y farmacodinámicas independientes, se comportan verdaderamente como drogas distintas de la HNF y actúan como agentes antitrombóticos diferentes⁵⁻⁷. Las HBPM surgen en la década de los 80 a partir del fraccionamiento de la heparina y esto le confiere a este producto ventajas relevantes que la convierten hoy en la primera elección de tratamiento anticoagulante en la mayoría de las indicaciones clínicas de uso ambulatorio de los anticoagulantes parenterales. El menor peso molecular le brinda a las HBPM una mayor vida media, lo que junto con su biodisponibilidad cercana al 100%, permite el uso subcutáneo en una o dos dosis diarias⁸. Tienen además ventajas

Tabla 1 | Heparina y sus derivados disponibles en nuestro medio

Característica	HNF	HBPM	HBPM de 2da generación	Pentasacárido
Droga	Heparina sódica o cálcica	Enoxaparina	Bemiparina	Fondaparinux
Peso molecular promedio	15 kDa	4.5 kDa	3.5 kDa	1.7 kDa
Modo de administración	Infusión endovenosa continua o inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
Excreción	Dos mecanismos: - Saturable (mediado por SRE y células endoteliales) - No saturable (excreción renal en altas dosis)	Renal no saturable	Renal no saturable	Renal no saturable
Vida media	Proporcional a la dosis; entre 0.5-2 horas	Entre 3 y 7 horas	Entre 5 y 8 horas	Entre 17 y 21 horas
Actividad anticoagulante (Relación antiXa-antilla)	1:1	Entre 2:1 a 4:1 dependiendo del peso molecular	8:1	Solo anti Xa
Agente reversor	Sulfato de protamina 100%	Sulfato de protamina 50% ¿Andexanet?	Sulfato de protamina 30% ¿Andexanet?	No sirve la protamina ¿Andexanet?
Monitoreo	Siempre cuando se administra por vía intravenosa	Solo en pacientes seleccionados (falla renal, pesos extremos, sangrado activo, embarazo)	Solo en pacientes seleccionados (falla renal, pesos extremos, sangrado activo, embarazo)	Solo en pacientes seleccionados (falla renal, pesos extremos, sangrado activo, embarazo)
Método de monitoreo	- APTT (si APTT basal normal) - Nivel anti Xa en UI/mL, calibrado con heparina	Nivel de anti Xa en UI/mL, calibrado con heparina	Nivel de anti Xa en UI/mL, calibrado con bermiparina	Nivel de anti Xa en ng/mL calibrado con fondaparinux
Riesgos de osteoporosis	Alto	Bajo	¿Muy bajo?	Bajo
Riesgo de HIT	Alto	Bajo	¿Muy bajo?	Ninguno

HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; kDa: kilo Daltons; SRE: sistema retículo endotelial; HIT: trombocitopenia inducida por heparina

en seguridad, por poseer una menor carga negativa y menor interacción con el sistema inmune, lo que genera menos complicaciones por auto anticuerpos y mayor confiabilidad, evitando la necesidad del monitoreo continuo de sus niveles en sangre. Las HBPM se administran en una

jeringa pre llenada de aplicación subcutánea con alta biodisponibilidad, que permite su uso ambulatorio para la fase inicial de tratamiento anticoagulante de la ETV o para trombotoprolaxis alejada luego del alta en cirugía oncológica y en cirugía con alto riesgo trombotico, como en

la fractura de cadera. Son además la droga de elección en poblaciones especiales como en el embarazo o en algunos pacientes con trombosis y cáncer.

La búsqueda de moléculas derivadas de la heparina, pero con menor peso molecular, ha permitido aislar derivados con propiedades anticoagulantes diferentes como las heparinas de bajo peso de segunda generación, los octasacáridos y finalmente los pentasacáridos, que son la mínima cadena de azúcares capaz de activar a la antitrombina⁴. El fondaparinux es el único pentasacárido disponible en el mercado capaz de mantener el efecto anticoagulante indirecto de la heparina, con un mecanismo de inhibición exclusivo sobre el FXa de la coagulación que le permite una mayor vida media, no interactúa con el factor 4 plaquetario (F4P) y tiene un perfil de seguridad diferente al de la HNF y las HBPM.

Así podemos afirmar que, si bien la heparina y sus derivados tienen un origen común, su mecanismo de inhibición en la hemostasia, su carga iónica, su catabolismo y efectos secundarios son tan diferentes que deben considerarse drogas independientes⁸. Conocer los diferentes anticoagulantes parenterales es un desafío que no ha dejado de estar vigente en la educación de todos los profesionales de la salud, por la permanente necesidad que tenemos de ellos. En esta revisión buscaremos resaltar qué información necesitamos manejar al día de hoy acerca de los anticoagulantes parenterales, entender su mecanismo de acción y especialmente evaluar los diferentes métodos con que contamos para su monitoreo. Es fundamental entender el rol trascendente que cumple el laboratorio de hemostasia para medir estos anticoagulantes y eventualmente corregir la dosis para usarlos en forma más segura. Posicionar el rol de las diferentes heparinas y sus derivados en un contexto moderno del tratamiento anticoagulante es clave en la actualidad, donde su indicación y uso ha cambiado, pero de ninguna manera ha desaparecido.

Heparina no fraccionada

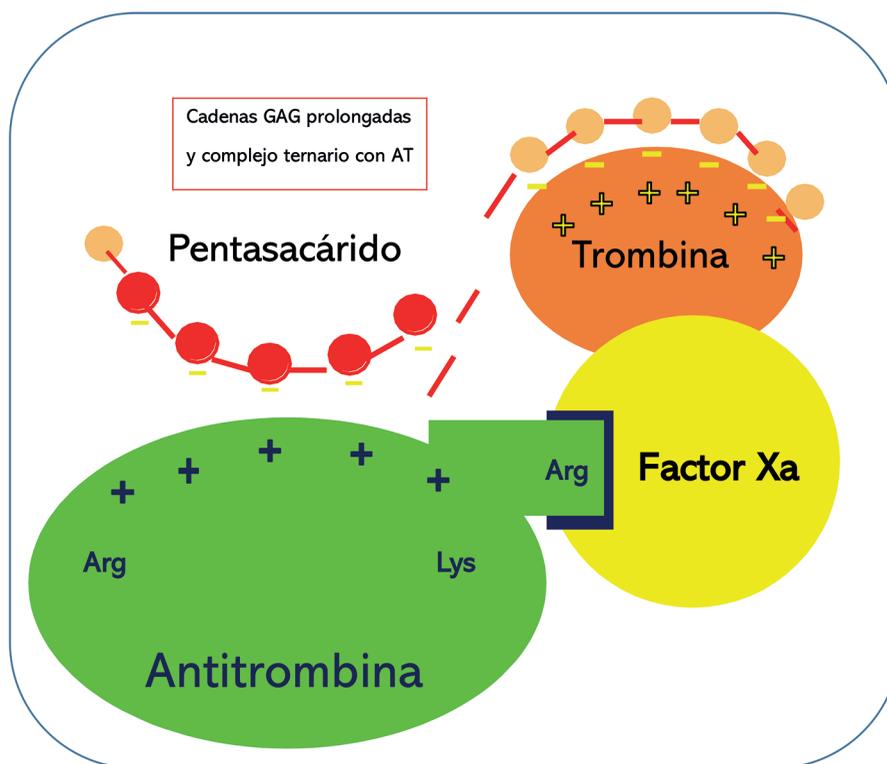
La HNF es una mezcla heterogénea de polisacáridos sulfatados con un rango de peso molecular entre 3000 y 30 000 Daltons (promedio 15 000 con una media de 50 sacáridos por cadena).

Este producto está formado por unidades repetitivas de ácido urónico y D-glucosamina/N-acetyl-D-glucosamina, sulfatada en varias posiciones, que le confieren una importante carga negativa. La estructura de la heparina, que es un compuesto de origen animal, es muy semejante a un grupo de glucosacáridos sintetizados por el endotelio humano denominado heparán sulfato y condroitín sulfato que tienen un papel trascendente en la hemostasia normal. En la HNF entre el 20 y 40% de las cadenas de azúcares contienen un pentasacárido único que es el responsable de producir un cambio estructural de la serpina AT, haciéndola 300 veces más eficiente como inhibidor de la coagulación^{9,10} (Fig. 1).

Desde su descubrimiento como anticoagulante por Jay McLean, a partir de células de hígado de canes en 1916 (de ahí su nombre heparina) ya pasaron más de 100 años. A pesar de sus limitaciones y de lo difícil que resulta su manejo clínico, aún no ha podido ser reemplazada en muchos escenarios donde continúa siendo la mejor herramienta para el tratamiento de una trombosis. Debemos reconocer que la heparina es un medicamento complejo, con múltiples efectos en el organismo y diferentes mecanismos de acción como droga anticoagulante que aún no conocemos completamente. Se produce a partir de la purificación de los gránulos de mastocitos y basófilos obtenidos de tejido animal. Actualmente la principal fuente de producción mundial de heparina está en China (genera más del 70% del medicamento), seguido por España que produce el 20%. Para cubrir la demanda de este agente biológico se necesitan 1000 millones de cerdos por año, esto es las dos terceras partes de la producción mundial de ganado porcino^{2,4}.

La HNF fue utilizada como agente anticoagulante por primera vez en 1937, cuando aún no se conocía de la existencia de la antitrombina. La primera evidencia documentada de su potente actividad antitrombótica en pacientes con un evento clínico, surge en 1960 cuando Barritt publicó un estudio contundente, donde demostró que en el tromboembolismo de pulmón (TEP) se reducía 26% la mortalidad y recurrencia embólica con el uso de HNF comparado con los pacientes no tratados¹¹. Desde entonces se ha convertido en un anticoagulante esencial y es el agente antitrombótico que más se ha utilizado para

Figura 1 | Mecanismo de acción de la heparina



Lys: lisina; Arg: Arginina; GAG: glicosaminoglicano; AT: antitrombina; FXa: factor X activado

el tratamiento y la prevención de la trombosis en el mundo. La heparina, por sus propiedades biológicas y corta vida media, tiene ventajas en situaciones donde la anticoagulación debe instaurarse o revertirse rápidamente, como en la cirugía cardíaca o en procedimientos invasivos transitorios, que deben hacerse sin efecto de un anticoagulante. Aún hoy no ha podido ser reemplazado su uso en pacientes con activación de la hemostasia predominantemente por efecto en la vía intrínseca como ante el contacto con superficies externas al sistema endovascular, en pacientes con deterioro en la función renal, con síndrome coronario agudo, pacientes inestables hemodinámicamente por un evento tromboembólico venoso o con alto riesgo de sangrado⁵.

Sin embargo, la heparina es un medicamento difícil de manejar, con múltiples limitaciones farmacocinéticas que obligan a un monitoreo constante de su efecto en la sangre para evitar el riesgo de sangrados por excesiva anticoagulación. Además, por ser una droga de origen animal

existe la posibilidad de generar una activación inmune particular, con trombocitopenia y trombosis o asociadas a la heparina^{1,2,4}.

En los últimos 25 años hubo tres circunstancias que han marcado con crudeza algunas de las limitaciones de este producto biológico y han obligado a buscar alternativas más seguras y eficientes^{3,9,12}.

a) En 1997 la fuente de origen de la heparina debió migrar del ganado bovino al porcino por los casos detectados en el Reino Unido de encefalitis espongiiforme o enfermedad de la “vaca loca”. En aquel entonces, a partir de los casos de encefalopatía de Creutzfeldt-Jakob por priones transmitidos a humanos por el ganado bovino, se rotó a una fuente más segura, el intestino de cerdo, puesto que los priones responsables de esta enfermedad en la vaca no se podían detectar ni eliminar al elaborar el anticoagulante a partir de animales infectados.

b) En el año 2007 una partida de heparina proveniente de China fue contaminada con un de-

rivado de menor costo, pero muy semejante, denominado sulfato de condroitina. Este producto posee mayor carga de sulfatos y no era reconocido por los controles de calidad vigentes en aquel entonces. Esta carga extra de sulfatos generó en los pacientes una liberación masiva de bradiquininas y un *shock* vasopléjico grave. Más de 200 pacientes murieron al recibir heparina contaminada en Europa y EE. UU. Esto generó una crisis mundial de aprovisionamiento del producto y el requerimiento por las autoridades regulatorias de salud de la medición con un espectrómetro de masa del producto para detectar posibles derivados hipersulfatados.

c) En el año 2020 se desencadenó la pandemia del COVID-19 que provocó que China, el principal proveedor de la materia prima de la heparina, clausurara su producción durante meses. Se produjo entonces un severo desabastecimiento global de heparina y sus derivados, que junto con un aumento en el consumo global del medicamento para poder controlar la tormenta de citoquinas y fenómenos de trombo-inflamación del coronavirus, terminaron en la falta de la droga y un nuevo escenario de escasez del producto a nivel mundial.

Estos tres eventos ocurridos con la heparina deberían hacernos reflexionar sobre la posibilidad futura de nuevas crisis con los agentes biológicos utilizados como anticoagulantes y extremar los cuidados con su uso. Sin embargo, a pesar de los riesgos de la heparina y sus derivados, todavía no contamos con un anticoagulante que pueda reemplazarlas en sus múltiples indicaciones y se continúan usando en diversos escenarios clínicos^{3,13,15}.

Mecanismo de acción

La presencia de heparina acelera la inhibición de la trombina y del FXa por parte de la antitrombina. La heparina se une a los residuos lisina de la AT, induciendo un cambio conformacional en la arginina del centro reactivo. De esta manera la AT se convierte, de ser un inhibidor progresivo y lento, en un inhibidor 300 veces más rápido sobre distintos factores de la coagulación (Fig. 1). Las moléculas de heparina con más de 18 unidades sacáridas poseen la capacidad de unir simultáneamente al pentasacárido con la AT y la trombina, en un complejo ternario que bloquea

a la trombina (FIIa). Pero la inhibición del FXa por AT en presencia de heparina, no requiere la presencia de esta larga cadena de azúcares y basta solo con la presencia del pentasacárido potenciador de la AT, razón por la cual las HBPM con menor cantidad de azúcares tienen mayor actividad anti Xa que anti IIa. La formación del complejo trombina-antitrombina no solo previene la generación de trombina, sino también la activación de plaquetas y de FV, FVIII y FXI mediadas por trombina. La AT en presencia de heparina también inhibe, con menor afinidad y en forma reversible, la actividad procoagulante de otras serino proteasas que forman parte del sistema de contacto (FIXa, FXIa y FXIIa). Estos factores están involucrados como gatillo en la formación de coágulos en superficies externas al sistema vascular, como ocurre en los sistemas de circulación extracorpóreo, ECMO, hemodiálisis, etc. Es por esto que la HNF no puede ser reemplazada por otros anticoagulantes en estos pacientes. Una vez formado el complejo AT-serino proteasa, la heparina se disocia y vuelve a reutilizarse^{1,14,15}.

Otro mecanismo de acción como anticoagulante de la HNF es potenciar, a altas concentraciones, la acción del cofactor II de la heparina (HCII), un inhibidor de proteasas, que bloquea específicamente a la trombina por un mecanismo independiente al del pentasacárido y la AT, y la elimina del organismo en un complejo estable e irreversible. Así, la HNF en altas concentraciones, actúa como potenciador del cofactor II de la heparina cuando posee al menos 24 unidades sacáridas, lo que le confiere mayor carga negativa. Este efecto se potencia en tejidos ricos en dermatán sulfato.

Además, ensayos *in vitro* han demostrado que la heparina es capaz de detener la agregación de las plaquetas dependiente del factor Von Willebrand y que promueve la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular o TFPI unido al endotelio. El TFPI tiene acción anticoagulante a través de un mecanismo de acción diferente al inhibir a la vía extrínseca de la coagulación.

La heparina no posee solo efecto como agente anticoagulante¹⁶. Alrededor del 70% de las moléculas de HNF no se unen a la AT y hasta hace unos años se la denominaba "heparina inactiva". Se ha planteado que estas moléculas

“inactivas” podrían contribuir a las otras acciones terapéuticas de la HNF, como la protección tisular¹⁶. Además, por su enorme carga negativa y unión a proteínas, la HNF posee propiedades como agente anti inflamatorio, anti angiogénico y es capaz de inhibir la proliferación de la capa íntima del músculo liso vascular y afectar la permeabilidad del endotelio¹³. Esas son las denominadas actividades pleiotrópicas o “no anticoagulantes” de la heparina que puede modular la expresión de las moléculas de adhesión y la interacción entre las células del endotelio. También la heparina en altas concentraciones posee un efecto potenciador sobre el sistema fibrinolítico, ya que reduce la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y promueve la liberación del activador tisular del plasminógeno generando un desbalance pro fibrinolítico. La heparina tiene además propiedades inmunomoduladoras¹⁶. En definitiva, con tantos y tan diferentes efectos sobre la hemostasia, aún no hemos podido desentrañar en forma certera cuál de los diferentes efectos de la heparina predomina en los diversos escenarios clínicos donde usamos esta droga.

Entre las diferentes ventajas de la HNF, una de las más importantes es que cuenta con un antídoto o agente reversor de alta carga positiva, la protamina, capaz de bloquear totalmente su acción anticoagulante de inmediato. El antídoto permite brindarnos la seguridad de manejo que necesitamos en algunos escenarios donde es fundamental frenar la acción del anticoagulante; este hecho, sumado a la corta vida media de la droga, permite que en apenas cuatro horas desde la suspensión de la administración la HNF, deje de tener efecto en la hemostasia. Estas características la convierten en el anticoagulante ideal en pacientes que deben realizar una cirugía programada, pacientes inestables hemodinámicamente y que podrían requerir de fibrinolíticos y también en quienes requieren un efecto anticoagulante inmediato pero transitorio.

Además, el uso de la HNF es fundamental para prevenir la formación de trombos durante procedimientos donde se expone al sistema cardiovascular a superficies externas, como en la hemodiálisis, cirugía cardiovascular y en hemodinamia para colocar dispositivos endovasculares como stents, mecanismos para cierre de tipo

amplatzer, mallas intraarteriales, endoprótesis y coils para cierre de aneurismas^{9,10}.

Farmacocinética

La HNF por su gran tamaño y carga negativa no se puede absorber en la mucosa digestiva, además de ser inactivada por las enzimas del aparato gastrointestinal. Debe administrarse por vía parenteral, ya sea como inyección subcutánea (SC) o por vía intravenosa. El efecto anticoagulante es inmediato cuando se utiliza la vía endovenosa y demora una hora al usar la administración SC, con un pico de acción a las tres a cuatro horas. La biodisponibilidad de la heparina SC con dosis mayores a 35 000 UI es semejante a la endovenosa¹. Una vez en el torrente sanguíneo la heparina, por su carga aniónica negativa tan marcada, se une a distintas proteínas y citocinas plasmáticas, a células endoteliales y a macrófagos o monocitos, lo cual reduce su efecto anticoagulante y provoca una gran variabilidad interindividual. También se une a glicoproteínas ricas en histidina, a la vitronectina, fibronectina, albúmina y F4P, una proteína liberada por las plaquetas en el sitio de la trombosis y que es capaz de inhibir a la heparina en forma específica. La unión al F4P ocurre justamente en el sitio donde debe actuar como antitrombótico, provocando un efecto inhibitorio del anticoagulante por las plaquetas agrupadas para formar el trombo. Muchas de estas proteínas a las que la heparina se une son reactantes de fase aguda como el factor VIII y el factor Von Willebrand, que están aumentados en procesos inflamatorios, en el cáncer y en infecciones. Otras variables que repercuten en la farmacocinética de la droga son el peso corporal, el nivel de proteínas circulantes y de plaquetas y finalmente el consumo de la propia heparina¹⁷. Todo esto genera un efecto impredecible sobre la actividad de la heparina y obliga a la necesidad de un monitoreo constante del accionar del anticoagulante.

La HNF se depura a través de un doble mecanismo. Uno rápido, saturable, de despolimerización, mediado por células endoteliales y macrófagos del sistema retículo endotelial que actúa con bajas dosis de la droga en menos de 40 minutos y predominantemente sobre las moléculas de mayor peso molecular. Y otro más lento, de primer orden y predominantemente renal.

Estos mecanismos hacen que la respuesta anticoagulante y acumulación no sea lineal con la dosis de heparina^{1,3,15}.

La suma de todos estos fenómenos de interferencia farmacocinética, junto con el consumo o ausencia de antitrombina por el mismo evento trombotico o por déficit congénito o adquirido, puede causar “resistencia a la heparina”, sin embargo, este término es usado comúnmente sin demasiada claridad¹⁷. Una definición práctica utilizada en estudios clínicos es la necesidad de una dosis mayor a 35 000 UI/día de HNF en goteo endovenoso o una medición del tiempo de coagulación activado (ACT) menor a 480 segundos con una dosis de heparina de 500 UI/kg¹⁷. En una revisión sistemática de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) se detectaron 20 reportes con 1388 pacientes en los que se aplicaba el término de resistencia a la heparina. Sorprendentemente el 40% de los pacientes se encontraban internados por neumonía por COVID-19, y posiblemente la resistencia se haya relacionado a la presencia reactivantes de fase aguda¹⁷. La forma de medir el efecto anticoagulante era en el 52% mediante la determinación de anti Xa, en el 31% con APTT y en el 11% con la combinación de ambos. En una encuesta del subcomité de manejo crítico del mismo grupo, que se realizó a expertos en el congreso ISTH 2023 para definir las dosis de HNF ajustada al peso del paciente, el valor para caratular la dosis como “resistencia a heparina” más frecuente fue 30 UI/kg/hora en el 23%, pero con un amplio margen de fluctuación entre los encuestados, con lo que se llegó a la conclusión de que no existe un consenso para definir en forma consistente la resistencia a la heparina,

especialmente en poblaciones pediátricas. Las alternativas sugeridas por los expertos para el manejo de estos casos complejos, donde no podemos medir adecuadamente el efecto del anticoagulante, son eventualmente suplementar al paciente con concentrados de antitrombina, cambio a inhibidores directos de la trombina o la administración de mayor cantidad de HNF, sin límite de dosis¹⁷.

Dosis de heparina no fraccionada

La dosis promedio en infusión continua de HNF para el tratamiento inicial del tromboembolismo de pulmón o del síndrome coronario agudo, es un bolo inicial de 80 UI/kg (habitualmente entre 5000 y 10 000 UI de HNF) y luego una infusión continua endovenosa de 18 UI/kg/hora (habitualmente entre 1000 y 1200 UI por hora). Existen nomogramas que permiten un cálculo de la dosis y muestran los intervalos entre las muestras de monitoreo y ajustes de goteo de heparina¹⁸ (Tabla 2).

Agentes reversores de la heparina no fraccionada

La protamina es el agente reversor de la HNF. Es una molécula catiónica polipeptídica derivada del esperma de salmón con una carga muy básica, capaz de inhibir molécula a molécula a la HNF. Se considera que 1 mg de protamina puede bloquear 100 UI de HNF. Una ampolla de protamina contiene 50 mg de la droga con lo que para inhibir 5000 UI de HNF que fueron administrados en los últimos 30 minutos, se requiere una ampolla completa del antídoto. Por la rápida degradación de la heparina, si pasaron entre 30 y 120 minutos de la última dosis del anticoagu-

Tabla 2 | Ejemplo de nomograma para manejo de heparina endovenosa

Dosis de carga inicial 80 UI/kg → 18 UI/kg/hora (APTT en 4-6 horas) y luego:			
APTT	Cambio dosis	Acción adicional	Nuevo APTT(horas)
1.2 MVR	+ 4 UI/kg/h	Carga 80 UI/kg	6
1.2-1.5 MVR	+ 2 UI/kg/h	Carga 40 UI/kg	6
1.5-2.3 MVR	0	0	6
2.3-3 MVR	- 2 UI/kg/h	0	6
> 3 MVR	- 3 UI/kg/h	Parar infusión 1 hora	6

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; MVR: media del valor de referencia del reactivo de APTT utilizado; UI: unidades internacionales

lante, la dosis de protamina será de 0.50 a 0.75 mg por cada 100 UI de heparina y luego de las dos horas la dosis de protamina será de 0.25 a 0.375 mg cada 100 UI de HNF. Cuando pasaron 4 o más horas de la dosis de heparina ya no hay efecto del anticoagulante en sangre y no se necesita agente reversor¹.

Al ser un producto biológico, el sulfato de protamina puede generar reacciones alérgicas graves, hipotensión arterial grave incluso un *shock* anafiláctico, por lo que siempre se debe administrar en un centro médico con capacidad para resucitación de emergencia y no se debe infundir a velocidad mayor a 20 mg por minuto (habitualmente no más de 50 mg en diez minutos). El exceso de protamina puede provocar, paradójicamente, un trastorno en la hemostasia al bloquear o inhibir al fibrinógeno, por su potente carga positiva, por lo que nunca se recomienda usar dosis mayores a 100 mg de protamina (dos ampollas)^{1,2}.

Como vimos, el cálculo de la dosis de protamina depende de la dosis final de HNF administrada y del tiempo transcurrido desde la última dosis del anticoagulante. Un paciente anticoagulado con bomba de heparina habitualmente recibe 1000 a 1200 UI por hora en goteo continuo, con lo que rara vez se necesitan más de 50 mg de protamina para normalizar la hemostasia^{2,3,7}.

Efectos adversos de la heparina no fraccionada

1) Estos anticoagulantes tienen un índice terapéutico bajo y el sangrado es el efecto adverso más importante. El beneficio del tratamiento con heparina y el riesgo de hemorragia están estrechamente relacionados, de manera que puede perderse el beneficio clínico neto cuando se indican estos agentes en pacientes con alta probabilidad de hemorragias¹⁹. Por lo tanto, definir el riesgo de sangrado al inicio de un tratamiento con heparina es tan importante como la elección correcta del agente terapéutico. La incidencia de sangrado mayor en estudios prospectivos varía entre 1 y 3% por año, pero en series de casos con pacientes más frágiles por edad o comorbilidades, puede llegar a ser 2 a 15% por año, con una mortalidad entre 10 a 30% según la localización del sangrado. Se calcula que existe un 1% de eventos de sangrado por día en pacientes con HNF, especialmente en sitios donde existe un

factor local predisponente. El sangrado digestivo totaliza las dos terceras partes de los episodios de sangrado mayor por estos anticoagulantes, pero con una mortalidad relativamente baja de hasta 10%. Una hemorragia cerebral, en cambio, en un paciente anticoagulado con heparina, tiene una mortalidad de 40-50% y totaliza cerca del 90% de todas las muertes asociadas a esta droga.

2) El principal efecto adverso no hemorrágico de la heparina es el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) que obliga a la suspensión abrupta del anticoagulante e iniciar de inmediato el tratamiento con un fármaco anticoagulante no relacionado con la heparina. Se estima que ocurre entre el 0.1 al 5% de los pacientes que reciben dosis terapéuticas de heparina¹⁴. Esta complicación ocurre por la producción de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G contra el complejo del F4P-heparina. Este complejo es capaz de generar una respuesta inmune contra las plaquetas denominada trombocitopenia inmune asociada a la heparina, que es posiblemente la complicación más seria del tratamiento con heparina. Este efecto de las heparinas reviste una especial gravedad dado que por la activación de las plaquetas que genera, puede producir trombosis en hasta el 50% de los casos, tanto en territorio arterial (ACV o infarto de miocardio) como venoso. Tiene una alta mortalidad, que en caso de estar asociada a trombosis puede llegar al 20 o 30%, ya que no se pueden usar otros anticoagulantes comunes para combatirla. La sospecha y el diagnóstico se basan en puntajes predeterminados (*score* de las 4 T), en ensayos inmunológicos de *screening*, que detectan anticuerpos contra el complejo F4 plaquetario/heparina y en pruebas funcionales o confirmatorias. Típicamente se produce una caída en el recuento de plaquetas del 50% entre 5 y 14 días luego de la exposición a la heparina. Para tratar estas trombosis están contraindicadas todas las heparinas, incluidas la de bajo peso molecular de primera o segunda generación y los dicumarínicos como la warfarina y acenocumarol^{1,3,14}. En nuestro medio solo podemos usar fondaparinux o anticoagulantes orales directos.

3) Es capaz de inhibir la formación de osteoblastos y, en menor medida, de activar los osteoclastos, lo cual promueve osteoporosis y puede llegar a generar fracturas óseas si se la utiliza

en forma prolongada, por más de 3 a 6 meses, y en dosis altas. Se ha sugerido en estos casos la prevención con un suplemento de calcio y vitamina D¹⁴.

Contraindicaciones de la heparina

Existen una serie de contraindicaciones específicas para la HNF que se relacionan con la droga y otras que se relacionan con su actividad anticoagulante y que por lo tanto podemos también aplicar a todas las drogas antitrombóticas parenterales^{1-4,19}.

Contraindicaciones absolutas

- a) Hemorragia activa, clínicamente relevante o con riesgo de vida
- b) Trastorno grave en la hemostasia como plaquetopenia extrema menor a $25 \times 10^9/L$ o coagulopatía significativa donde cualquier anticoagulante aumente significativamente el riesgo hemorrágico
- c) Trauma grave o cirugía mayor reciente con alto riesgo de sangrado
- d) Punción lumbar reciente o anestesia neuroaxial planificada (raquídea o epidural)
- e) Trombocitopenia inducida por la heparina
- f) Alergia o hipersensibilidad a la droga

Contraindicaciones relativas, donde se debe evaluar caso por caso el riesgo/beneficio de la anticoagulación

- a) Hipertensión arterial no controlada
- b) Úlcera gastrointestinal activa, várices esofágicas no resueltas o sangrado digestivo reciente (menor a un mes)
- c) Endocarditis infecciosa con embolias sépticas en sistema nervioso central (SNC)
- d) Uso concomitante de otros anticoagulantes o fibrinolíticos
- e) Accidente cerebrovascular hemorrágico o sangrado mayor reciente (entre 4 y 6 semanas)
- f) Enfermedad vascular donde se considere que el riesgo de sangrado no está controlado como aneurisma disecante, pseudoaneurisma, aneurismas en SNC o malformaciones arteriovenosas inestables.
- g) Derrame pericárdico activo

Heparinas de bajo peso molecular

Alrededor de los años 70 comenzaron los trabajos de investigación para reducir el peso mo-

lecular de la HNF con el objetivo de disminuir los efectos adversos de la misma. Laurent encontró que las fracciones con menor peso molecular mantenían la actividad para inhibir al FXa, pero que el APTT no se prolongaba, es decir tenían menor actividad anti IIa¹⁸.

Las HBPM son anticoagulantes parenterales indirectos y en algunos escenarios han reemplazado ampliamente el uso de la HNF en las últimas décadas. La principal razón es que las HBPM producen una respuesta anticoagulante más predecible y resultaron al menos igual de efectivas e igual o más seguras con menos complicaciones que la HNF en diferentes estudios clínicos. Esto se debe principalmente a que, al perder la larga cadena de azúcares, se reduce notablemente la enorme carga negativa y así las HBPM no se unen a diferentes péptidos y proteínas y tienen una menor capacidad inmunogénica. Además, no es captada en el primer paso del sistema retículo endotelial, lo que le permite tener una vida media más prolongada con un efecto anticoagulante predecible. Por tener una biodisponibilidad cercana al 90% luego de la inyección subcutánea, permite administrarla en una dosis fija ajustada con el peso del paciente y no necesita monitoreo ni ajuste de dosis en la mayoría de los pacientes^{1,5,14}.

Las HBPM se preparan a partir de HNF por depolimerización química (con ácido nitroso o tratamiento de benzilación seguido de depolimerización alcalina) o enzimática (con heparinasa) obteniendo un fragmento que preserva el pentasacárido específico para el sitio de alta afinidad en la AT¹. Las HBPM tienen una tercera parte del peso molecular comparado con el compuesto original (2000-9000 Da), (Fig. 1). Aproximadamente el 25-50% de las moléculas presentes en las distintas preparaciones de HBPM contienen al menos 18 unidades sacáridas y son las que tienen actividad anti IIa y anti Xa. En cambio, el 50-75% de las moléculas contienen menos de 18 unidades sacáridas y presentan solo actividad anti Xa. La relación anti Xa: anti IIa depende de la distribución del tamaño molecular de cada HBPM y es diferente en cada uno de los preparados. Debido a que los métodos de fraccionamiento de la HNF son diferentes, cada HBPM es única, por lo que la FDA sugiere que cada una de estas heparinas debe ser considerada como una

droga diferente. De hecho, tienen distinta relación anti Xa: anti IIa, diferente peso molecular, distinta acumulación en los pacientes con insuficiencia renal y variabilidad entre las moléculas en cuanto a las aplicaciones clínicas^{5,8}. También presentan características distintas en cuanto a su farmacocinética y farmacodinámica. Aunque las HBPM tienen el mismo efecto de clase, todas ellas son consideradas como drogas independientes por las diferentes agencias regulatorias de salud y por lo tanto deben demostrar su efectividad y seguridad en estudios clínicos independientes. Sin embargo, aun teniendo en cuenta estas variaciones entre las propiedades de las HBPM, los resultados de eficacia y seguridad global en múltiples estudios clínicos, muestran un comportamiento de clase semejante entre ellas. A pesar de que no contamos con estudios adecuados que comparen en forma directa a las diversas HBPM para poder definir si alguna es mejor que otra, podemos concluir que, en la práctica asistencial, las diferentes HBPM no se presentan como agentes anticoagulantes individuales, sino más bien como un tipo de droga con un efecto de clase común y muy distinto a la HNF. Existen al menos siete HBPM diferentes en el mundo, todas ellas con particularidades únicas en cuanto a su procesamiento, peso molecular y propiedades farmacológicas (Tabla 3).

Las HBPM no necesitan medirse cuando se emplean a dosis profilácticas y rara vez se requiere su monitoreo durante el tratamiento anticoagulante. En estos casos se recomienda que

la extracción de sangre se realice 3 a 4 horas después de la aplicación matinal.

El proceso de despolimerización de la heparina, al bajar el peso molecular de la HNF reduce su capacidad de unión a proteínas y células, lo cual explicaría las diferencias farmacocinéticas entre la HNF y la HBPM. Con el fraccionamiento de la molécula decrece la unión a macrófagos y a la célula endotelial y se reduce la unión al F4P y a los osteoblastos^{5,18}. Todas estas características hacen que las HBPM presenten menor riesgo de sangrado, mayor vida media en circulación (el tiempo de vida media de eliminación es aproximadamente entre 3 a 6 horas, y el pico de actividad anti Xa entre 3 a 4 horas luego de inyectada la droga), menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina y menor riesgo de osteopenia¹.

Una de las limitaciones de las HBPM es que en pacientes con falla renal podría acumularse la droga, dado que son eliminadas principalmente por el riñón. Otra limitación de las HBPM es que no tienen un agente reversor efectivo que elimine por completo su acción anticoagulante. Por ejemplo, para bloquear a la enoxaparina la protamina es capaz de inhibir solo al 50 a 60% del efecto anticoagulante. Habitualmente, si el paciente recibió en las últimas ocho horas 80 mg de enoxaparina, debería recibir 1 mg de protamina por cada mg de enoxaparina, es decir 80 mg de protamina. Cuando pasaron entre 8 y 12 horas de la administración de HBPM, la dosis de protamina se reduce un 50% a 0.5 mg cada mg

Tabla 3 | Características de las heparinas de bajo peso molecular⁸

	Relación anti Xa/IIa	Peso molecular en Daltons	Nivel anti Xa UI/mL Pico en tratamiento anticoagulante
Dalteparina	2.7:1	2000-9000	1.05
Enoxaparina	3.8:1	3000-8000	0.6-1.0 para dos veces por día 1.0 a 2.0 para una vez al día
Tinzaparina	1.9:1	3000-6000	0.85
Reviparina	3.5:1	3150-5150	
Nadroparina	6.6:1	4000-6000	1.2 a 1.8 para una vez al día 0.5 a 1.1 para dos veces al día
Ardeparina	1.9:1	6000 promedio	-
Bemiparina	8:1	3000-4000	

El nivel de anti Xa no está bien definido para las dosis de tromboprofilaxis

de enoxaparina y luego de las 12 horas ya no se requiere del antídoto si la función renal está conservada¹⁴. Pero el efecto inhibitorio jamás es completo como lo es con la HNF.

En nuestro medio, la única HBPM disponible en el mercado es la enoxaparina, probablemente la más utilizada en el mundo entre las HBPM. Se presenta en jeringas pre-llenadas, auto descartables, de 20, 40, 60, 80 y 100 mg. Su vida media es de 6 horas. Su uso está aprobado para la prevención y tratamiento de la ETV y para el tratamiento del síndrome coronario agudo. También para el tratamiento inicial de una trombosis en los denominados sitios inusuales, como en senos venosos cerebrales o trombosis esplácnica, y para evitar la formación de coágulos en circuitos de circulación extracorpórea como en la hemodiálisis. Y si bien no está aprobado su uso en el prospecto (uso *off-label*) en el embarazo o como puente (*bridging*) para reemplazo de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) por una cirugía, existen múltiples estudios clínicos que avalan su uso en estas circunstancias. Debemos tener en cuenta que hoy la necesidad de puente con HBPM solo se limita a condiciones de alto riesgo trombótico como reemplazos valvulares mitrales, primeros 30 días de tromboembolismo venoso o fibrilación auricular con ACV reciente. La enoxaparina y las otras HBPM son el comparador elegido como droga patrón en los estudios clínicos con los nuevos anticoagulantes orales directos como en trombopprofilaxis de cirugía de cadera o en los pacientes con cáncer y trombosis. También es la droga de elección en los casos de trombosis recurrente o refractaria, al menos en su etapa inicial en pacientes que estaban correctamente anticoagulados y siempre que se haya descartado el fenómeno de trombocitopenia inmune por heparina. Y por su enorme versatilidad es uno de los anticoagulantes que más se ha utilizado en situaciones con alto riesgo de sangrado como en pacientes con plaquetopenia grave, insuficiencia hepática o pacientes con metástasis cerebrales. Además, el hecho de que no llegue droga activa al urotelio o al tracto digestivo (a diferencia de los DOACs) permiten su uso más seguro para trombopprofilaxis en pacientes con cirugía reciente del aparato gastrointestinal, o que requieran anticoagulación, pero con lesiones activas o tumorales en estos territorios⁴⁻⁶.

En cuanto al momento de inicio del tratamiento de trombopprofilaxis con las HBPM la primera dosis se administra 24 horas previo a la cirugía, aunque la bemiparina puede iniciarse a 6 u 8 horas post cirugía. Sin embargo, a partir de nueva evidencia y teniendo en cuenta la practicidad del inicio de la trombopprofilaxis luego de la cirugía las recomendaciones más recientes, incluidas las guías del ASH adaptadas a Latinoamérica, consideran igualmente eficaz cuando se administra la primera dosis de HBPM entre 6 y 8 horas después del procedimiento quirúrgico, incluso con la dosis habitual de 40 mg de enoxaparina, y esto constituye un nuevo estándar de conducta mucho más práctico y realizable.

Bioequivalentes de las heparinas de bajo peso molecular

El uso de los denominados genéricos de las HBPM es una práctica común en nuestro medio desde hace 20 años. En Argentina existen 6 productos que contienen enoxaparina sódica como principio activo y que han sido aprobadas para su uso por las autoridades regulatorias de salud (ANMAT). Estos agentes deben garantizar la bioequivalencia con el medicamento de referencia, lo que significa que deben tener el mismo perfil de eficacia y de seguridad que el medicamento original. Esto se evalúa al obtener la concentración plasmática y el efecto anticoagulante medido como actividad anti Xa. Los genéricos pueden tener diferencias con respecto a la presentación original del anticoagulante, en las características de la jeringa, el volumen, color y unidades de la droga del envase. Y también en el precio de venta del producto^{8,9}. Por ejemplo, en el caso de la enoxaparina original viene en un formato de jeringa auto descartable mediante un sistema automático que bloquea a la aguja una vez administrada la droga. De esta forma resulta más segura para el personal de salud y para los pacientes, confiriéndole una ventaja con respecto a las otras marcas genéricas del producto.

Heparinas de bajo peso molecular de segunda generación

Los requisitos para definir una HBPM de segunda generación son tres²⁰:

- 1) Tener menos de 15% de cadenas de GAG con peso molecular superior a 6000 Daltons.

2) Tener un peso molecular promedio < 4000 Daltons.

3) Una relación Anti Xa / Anti IIa > 4 que permite que predomine el efecto anti-factor Xa sobre el efecto anti IIa.

La bemiparina es la heparina de menor peso molecular que tenemos en nuestro mercado, con una relación de 8:1 entre el efecto anti Xa y anti IIa y reúne las tres características de las heparinas de bajo peso molecular de segunda generación. Entre las ventajas de las HBPM de segunda generación podemos mencionar la potencialidad de una menor incidencia de trombocitopenia inmune por heparina y menor incidencia de osteoporosis al interferir menos con otras proteínas del organismo. La vida media de eliminación de la bemiparina es de 5-3 horas, la más larga entre las HBPM y esta vida media permite el uso de una sola dosis diaria. La bemiparina está aprobada por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) desde la década de los 80 para prevenir y tratar la enfermedad tromboembólica venosa. Se presenta en nuestro medio en jeringas precargadas de 2 500 UI anti Xa, 3 500 UI y 7 500 UI^{20,21}.

La dosis de bemiparina para tratamiento anticoagulante de la ETV se ajusta con el peso del paciente. Para un peso menor de 50 kg es 5000 UI anti Xa/día, para un peso entre 50 y 70 kg es 7500 UI anti Xa/día y para mayores de 70 kg es 10 000 UI anti Xa/día. Se han hecho estudios en poblaciones especiales con bemiparina que permitieron establecer su eficacia y seguridad en grupos no evaluados en los grandes estudios clínicos como en obesos, ancianos y pacientes con insuficiencia renal.

Otra de las ventajas de esta HBPM es que es la única aprobada por los organismos reguladores de salud (en Argentina por la ANMAT) para iniciar la profilaxis antitrombótica luego de la cirugía, evitando la dosis prequirúrgica, de HBPM en el caso de una cirugía mayor con alto riesgo de trombosis. Los estudios con bemiparina comenzaron la administración del medicamento con la dosis de 2500 o 3500 UI seis horas luego de finalizada la cirugía con la misma eficacia y seguridad que las HBPM que se inician previo a la cirugía, como la enoxaparina. Esto permite al cirujano operar sin el efecto del anticoagulante en sangre. Otra ventaja de esta HBPM es que posee un menor volumen de inyección ya que la

dosis 7500 UI tiene 0.3 ml, un volumen menor comparado con las otras HBPM y esto aparentemente generaría menos hematomas de la pared abdominal, según algunos expertos²⁰.

Entre las potenciales limitaciones de la bemiparina debemos considerar que hay escasos estudios en embarazadas, síndrome coronario agudo y pediatría, con lo que no se recomienda su uso en estas poblaciones. Otro problema es que la protamina para la bemiparina solo bloquea el 30% del efecto anticoagulante, menos que con las otras HBPM. Y la medición del nivel anti Xa/mL (heparinemia) para la bemiparina requiere de una curva especial, con diferente calibración que la que usamos con el resto de las HBPM^{18,21}.

Semuloparina

La semuloparina es una heparina de ultra bajo peso molecular con tan solo ocho cadenas de azúcares o GAG, incluido el pentasacárido que activa a la AT. Posee un efecto anti Xa cercano a 20:1 con respecto al efecto anti IIa y solo se ha investigado en estudios clínicos de fase II y fase III. Uno de los más importantes trabajos se realizó en profilaxis primaria para pacientes con cáncer de alto riesgo trombótico y los resultados fueron muy alentadores. Sin embargo, esta molécula derivada de la heparina nunca se ha comercializado¹.

Pentasacáridos

Los pentasacáridos son anticoagulantes indirectos compuestos por la mínima cadena de cinco GAG capaz de activar a la antitrombina y de esta forma inhibir solo al factor Xa que actúa tempranamente en la cascada de coagulación. Esto le permite detener la formación de trombina precozmente. Por cada molécula de FXa que se inhibe evitamos la activación de 1000 moléculas de trombina. Esto permite inhibir la generación de trombina y actuar como un potente anticoagulante²². Por otro lado, los pentasacáridos no son inhibidos por el F4P que actúa bloqueando en forma específica a las heparinas, incluidas las de bajo peso molecular, y por lo tanto tampoco se produce el fenómeno de trombocitopenia inmune por heparina.

El fondaparinux es el único agente anticoagulante sintético basado en el pentasacárido que potencia la antitrombina. A diferencia de la heparina y las HBPM, que son productos biológicos,

este agente es una molécula sintética con un peso molecular pequeño de 1728 Daltons y una vida media de 17 a 21 horas. Tiene una biodisponibilidad del 100% por vía subcutánea y se elimina sin cambios por el riñón. Existe muy poca variación interindividual, lo que la hace una droga confiable que habitualmente no requiere monitoreo de coagulación. No tiene interferencia con otros medicamentos, no se une a las plaquetas y tiene un efecto anticoagulante inmediato, dado que no interactúa con otras proteínas del plasma. No produce osteoporosis porque no afecta al osteoblasto. Todo esto hace que se pueda administrar como una dosis SC en una jeringa auto descartable, una sola vez por día. Al ser una molécula de síntesis no produce alergia o fenómenos inmunes relacionados con productos biológicos como las heparinas. No hay riesgo de contaminación biológica por priones y no hay riesgo de falta de materia prima, como ha pasado recientemente con las HBPM. Tampoco tiene riesgo de toxicidad por hiper-sulfatación. Pero, por otro lado, no posee los efectos pleiotrópicos de la heparina como la actividad antiinflamatoria o antiangiogénica, ya que solo tiene efecto como antitrombótico. No libera TFPI, y no inhibe a la trombina, por lo que tiene menor interferencia con la activación de las plaquetas^{22,23}.

Su eliminación es únicamente por el riñón y en el caso de una falla renal grave su uso está contraindicado. Con insuficiencia renal moderada la dosis de profilaxis se ajusta a 1.5 mg por día. Se puede medir el nivel en sangre de fondaparinux con la metodología semejante a la de las HBPM mediante el dosaje de anti Xa, pero requiere una curva de calibración diferente a la de las HBPM, utilizando fondaparinux, que debe hacerse en cada centro.

Se administra una vez por día y la dosis para tromboprofilaxis es 2.5 mg/día en prevención de trombosis para cirugía de artroplastia de cadera o rodilla y fractura de cadera en traumatología por 30 días, 2.5 mg/día en prevención de trombosis para pacientes clínicos internados por 15-30 días, incluidos casos con alto riesgo trombótico, como internados con neumonía por COVID-19. Para síndrome coronario agudo la dosis es 2.5 mg/día en prevención de trombosis por 2-3 días, una dosis significativamente menor que su comparador enoxaparina. Para tratamiento de ETV, incluidos pacientes con trombosis y cán-

cer, la dosis inicial es 7.5 mg/día SC por 5 días para pacientes con un peso entre 50-100 kilos, para un peso menor a 50 kg es 5 mg/día y para un peso mayor 100 kg, 10 mg/día¹⁸. En el caso de los eventos de trombosis relacionados con enfermedad oncológica, la terapia anticoagulante se extiende por 3 a 6 meses con fondaparinux como único anticoagulante. Sin embargo, en algunas indicaciones tiene escasos reportes y posiblemente no sea la primera alternativa de uso como en pacientes con plaquetopenia grave o alto riesgo hemorrágico, en trombosis en sitios inusuales o en pediatría. En el embarazo hay reportes del uso de fondaparinux y a pesar de que pasa escasamente la placenta, no se han demostrado complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, dada la escasa experiencia en este contexto, no se sugiere su uso a menos que tenga una contraindicación para el uso de heparina como la trombocitopenia por heparina²².

Una de las dificultades del fondaparinux es que no cuenta con un agente reversor, ya que la protamina no puede inhibirlo. Al tener una vida media de 17 horas debemos esperar al menos 24 a 48 horas para que desaparezca su efecto en sangre. La población con mayor riesgo de sangrado son los pacientes añosos con pobre función renal, por lo que se debe ser prudente en estos casos, especialmente si tienen un peso corporal menor a 50 kg²³.

Monitoreo de la heparina no fraccionada

Debido a la compleja farmacocinética de la droga, el tratamiento con HNF debe monitorearse siempre. Desde hace muchos años el método de elección ha sido el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT por sus siglas en inglés *Activated Partial Thomboplastin Time*) o KPTT. La palabra KPTT se refiere al primer reactivo que se empleó para realizar el ensayo, cuando se hacía a partir del contacto con el reactivo kaolín (o caolina), una arcilla capaz de activar por contacto la vía intrínseca de la coagulación. Hoy ya no se utiliza caolina para las pruebas de hemostasia, el término KPTT ha quedado en desuso y fue reemplazado por APTT (en inglés) o PTTa (en castellano) que incluye a diferentes activadores que se emplean en la actualidad para realizar la prueba. Recientemente, algunos autores sugieren hacer el monitoreo del tratamiento de la heparina con el ensayo de anti Xa, también

llamado genéricamente heparinemia. Se ha sugerido que esta otra forma de control con anti Xa permitiría lograr más rápidamente un estado de anticoagulación estable. Actualmente, la posibilidad de utilizar al APTT o a la medición de heparinemia, depende de diferentes factores como la accesibilidad, el costo de los reactivos, la complejidad de los equipos de coagulación con la que contamos y la disponibilidad de técnicos y bioquímicos especializados en hemostasia^{24,25}. Aún no está claro cuál de los dos métodos de monitoreo es mejor para el control de pacientes anticoagulados. El APTT está disponible en la mayoría de las instituciones de salud y tiene un costo más accesible que la medición de anti Xa. Sin embargo, el APTT tiene limitaciones, especialmente en pacientes en los que el estudio basal previo al inicio de la heparina tiene un valor ya prolongado, por la presencia de anticoagulante lúpico, por otro inhibidor de interferencia o por deficiencia de algún factor de coagulación^{18, 26, 27}.

Otra limitación del monitoreo con el APTT ocurre cuando el valor del estudio se acorta por la presencia de altos niveles de FVIII. El FVIII puede subir a concentraciones superiores al 200% como reactante de fase aguda, por ejemplo, en pacientes con cáncer o infecciones agudas, ambas afecciones muy relacionadas con eventos de tromboembolismo venoso. También en el embarazo los valores de FVIII pueden subir a niveles supra fisiológicos, provocando que el APTT permanezca acortado a pesar de la HNF y que no se pueda utilizar como método para el monitoreo de la anticoagulación. En todos estos casos el efecto anticoagulante debe ser controlado utilizando el ensayo cromogénico de anti Xa²⁶⁻²⁸.

La titulación de heparina con sulfato de protamina es considerada el método patrón para medir la actividad de HNF en plasma. Sin embargo, esta forma de titulación no se utiliza en la práctica clínica, porque la prueba no está bien estandarizada ni automatizada²⁹. Se ha establecido que el rango terapéutico, determinado por la titulación de sulfato de protamina, es de 0.2-0.4 UI/mL. La medición de la heparinemia mediante el dosaje anti Xa es el método más frecuentemente utilizado en los laboratorios de hemostasia para un control más preciso de la anticoagulación con heparina, pero debemos tener en cuenta que los valores obtenidos serán

diferentes según la metodología que tengamos en nuestro laboratorio. Así, en el caso de medir con sulfato de protamina el valor terapéutico de heparinemia efectiva será de 0.2 a 0.4 UI/mL y en cambio con la determinación de anti Xa será de 0.35 a 0.67 UI/mL. El motivo por el que el nivel medido con anti Xa es superior al nivel determinado con sulfato de protamina es desconocido hasta el momento^{29,31}.

a) Variables preanalíticas: Las muestras para determinar el APTT o realizar el ensayo de anti Xa se obtienen por punción venosa, siempre del brazo opuesto a donde se infunde la bomba con HNF. No se deben utilizar muestras de sangre tomadas a través de un catéter por el riesgo de contaminación con heparina. La sangre se coloca en un tubo con citrato 3.2%, acorde a las recomendaciones de CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute*) y se debe centrifugar dentro de las 2 h de extraída para evitar la neutralización de la HNF por el F4P. Una alternativa para evitar la neutralización de la heparina por el F4P ha sido utilizar tubos con CTAD (citrato, teofilina, adenosina, dipiridamol) que previenen la activación plaquetaria y liberación de proteínas neutralizantes de plaquetas sobre la heparina^{32,33}. Algunos autores sugieren que utilizando estos tubos se obtienen valores de Anti Xa ligeramente más altos que los obtenidos cuando la extracción se realiza solo con citrato de sodio 3.2% aunque recientemente otros estudios no han observado diferencias³²⁻³⁴.

Momento de toma de muestra: Si el paciente está con un régimen de administración endovenosa continua (la vida media de la HNF endovenosa es de 2 horas), el momento de la extracción de sangre es indistinto, siempre que hayan transcurrido más de cuatro horas del bolo inicial. Si está con administración endovenosa intermitente realizar el control 1 hora antes de la siguiente aplicación y si recibe una inyección subcutánea de HNF cada doce horas, realizar el control a las 6 horas de la aplicación.

b) Monitoreo con APTT: El monitoreo de la HNF con el APTT se remonta a 1972, cuando en un trabajo científico se lo midió en pacientes con enfermedad tromboembólica que recibían heparina, con el objetivo de mantener el APTT entre 1.5 y 2.5 veces el valor establecido como control normal, que era de 40 segundos³⁵. Así, la prolongación del APTT se consideró un indi-

cadador indirecto de la eficacia biológica de la heparina. Luego de este único estudio, se adoptó como rango terapéutico valores de APTT 1.5 a 2.5 veces más prolongados respecto del “tiempo de coagulación normal”, independientemente del reactivo utilizado. El problema es que lo que se denominaba ‘tiempo de coagulación normal’ tuvo diversas interpretaciones, ya que algunos consideraban a la media, otros a la mediana del rango de referencia, otros al límite superior normal, y otros al valor de APTT del *pool* normal del día¹⁵.

A pesar de que lo que consideramos como nivel objetivo de anticoagulación con la HNF es un rango entre 1.5 a 2.5 veces el valor normal de APTT, diversos autores han demostrado que este rango frecuentemente no coincide con el nivel terapéutico de heparinemia por anti Xa de 0.35 -0.7 UI/mL medido con diferentes combinaciones de reactivos y coagulómetros^{36,37}. Dada esta gran variabilidad en la respuesta de los diferentes reactivos a la presencia de HNF, la guía de la CLSI recomienda la utilización de rangos terapéuticos de APTT (RT-APTT) basados en la prolongación del APTT y establecidos en cada laboratorio^{18,28,31}. Si bien Marlar mostró que los RT-APTT eran los mismos cuando se utilizaba un mismo sistema coagulómetro/reactivo en un mismo laboratorio, se observaron diferencias clínicamente significativas entre laboratorios, aún en el caso que se utilice el mismo lote de reactivo y coagulómetro, por lo que cada laboratorio de hemostasia debe establecer su propio RT-APTT^{15,38}.

c) Dispositivos *point of care* (POC) para medir APTT: Existen algunos dispositivos POC que permiten medir el APTT por punción digital en la cama del paciente. La gran ventaja de estos dispositivos es el menor tiempo de respuesta hasta obtener el resultado. Pero los pocos reportes bibliográficos que existen muestran que los resultados de APTT obtenidos por estos dispositivos, no concuerdan con los datos de APTT obtenidos en el laboratorio de hemostasia o en el nivel de actividad Anti Xa^{39,40}. Por lo tanto, son necesarios más estudios para evaluar si el hecho de obtener el resultado más rápido puede incrementar el tiempo en rango terapéutico del paciente heparinizado y si dicho incremento correlaciona con la reducción de los eventos trombóticos y hemorrágicos.

d) Determinación de anti Xa para la HNF: El ensayo de anti Xa, introducido a finales de los años 70, es un ensayo cromogénico cinético de un paso que permite medir la concentración de diferentes anticoagulantes que inhiben al FXa, ya sea en forma directa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán) o indirecta (HNF, HBPM y fondaparinux). Evalúa la habilidad del plasma del paciente para inhibir al FXa exógeno (presente en el reactivo). Si bien está disponible como un ensayo coagulométrico o cromogénico, todas las guías internacionales sugieren utilizar el ensayo de anti Xa cromogénico, equipo específico, porque tiene menor coeficiente de variación. Este ensayo cromogénico es el patrón de oro para monitorear las HBPM y el fondaparinux⁴¹⁻⁴⁴ y no debe confundirse con la prueba que determina la concentración del FX, ya sea coagulable o cromogénico que simplemente mide la presencia de ese factor de la cascada de coagulación.

Principio del ensayo anti FXa cromogénico: El reactivo contiene un exceso de FXa, generalmente de origen bovino, el cual es inhibido por la AT y la heparina presente en el plasma del paciente. El FXa residual es medido utilizando un sustrato cromogénico específico para este factor, que ocasiona la liberación de p-nitroanilina (p-NA) observándose un cambio de absorbancia que se lee a 405 nm. La cantidad de heparina presente, expresada como unidades UI/mL de actividad anti Xa, es inversamente proporcional a la cantidad de FXa residual y por lo tanto al color desarrollado.

Heparina + AT (plasma) +
FXa (en exceso) \longrightarrow AT-FXa + FXa residual
FXa residual + sustrato
cromogénico \longrightarrow péptido + p-NA

La diferencia entre los distintos ensayos disponibles para medir la actividad anti Xa está dada por la composición de los reactivos, los tiempos de incubación, el *buffer* empleado para diluir la muestra, el sustrato y los calibradores utilizados⁴⁴⁻⁴⁸. Actualmente los kits disponibles no tienen AT exógena, pero algunos tienen dextran sulfato y otros no (Tabla 4). Con niveles de AT mayores a 50%, el agregado de AT exógena no modifica la concentración de heparina medida. El dextran sulfato, presente en exceso, reduce el impacto de la unión de la HNF a las proteínas derivadas de las plaquetas (FP4) y a otras proteínas plasmáticas distintas de antitrombina,

como la glicoproteína rica en histidina, fibronectina, vitronectina, trombospondina y beta tromboglobulina. Algunos autores sugieren que los reactivos que contienen dextran sulfato podrían sobreestimar el estado real de anticoagulación *in vivo*. Hollestelle ha encontrado grandes diferencias entre los métodos que usan y los que no usan dextran sulfato, en especial en las muestras que contienen menos de 0.2 UI/mL de HNF; esas diferencias desaparecerían cuando se utilizan tubos especiales con CTAD que previenen la activación plaquetaria, y por lo tanto la liberación de proteínas neutralizantes de plaquetas luego de la extracción de la sangre^{31,38}. Las diferencias entre los niveles de HNF medidos por anti Xa entre los métodos con y sin dextran sulfato son más importantes cuando se miden bajas concentraciones de heparina, pero también depende del paciente a quien se le hace la determinación^{24,47,48}.

Curva de calibración: Antes de determinar la concentración de heparina en el paciente por el

método de anti Xa, se debe realizar una curva de calibración empleando calibradores contrastados con estándares internacionales de la OMS para HNF y HBPM, lo cual permite tener trazabilidad. Actualmente, la mayoría de los reactivos comerciales utilizan una curva híbrida válida para HNF y HBPM. Las distintas guías internacionales sugieren utilizar una curva para cada tipo de heparina. Suponemos que esta recomendación se debe a que al momento de redactar las guías no se disponía de ensayos comerciales que utilizaran la curva híbrida^{31,49}. La curva híbrida se basa en el concepto de que los ensayos son diseñados en cada coagulómetro, de manera que una muestra que contiene una concentración dada de HNF brinde la misma señal que una muestra que contiene la misma concentración de HBPM. El diseño de los ensayos es fundamental para el desempeño satisfactorio de la curva híbrida. Amiral demostró en cada uno de los ensayos comerciales de anti Xa (Liquid anti Xa de Stago, HemosiL anti Xa de Werfen, Innovance, Heparin

Tabla 4 | Composición de reactivos de anti Xa disponibles en Argentina*

Ensayo	FXa	Sustrato	Dextrán sulfato	Anti trombina	Calibradores	Controles
Innovance Heparin Siemens	0.7 UI/mL Origen bovino	Suc-Ile-Glu (piperidina) Gly-Arg-PNA HCL 1.25 mg/mL	Presente	Ausente	1 nivel 0 y 4 niveles de HBPM	2 niveles de HBPM 2 niveles de HNF
HemosiL Liquid Anti-Xa Werfen	5.5 nKat/ mL Origen bovino	S2732 1.2 mg/mL	Presente	Ausente	3 niveles mezcla de HBPM/HNF	2 niveles de HBPM 2 niveles de HNF
Stago Liquid anti Xa	10 UI origen bovino	CBS 0.2 44	Ausente	Ausente	1 nivel 0, 2 niveles de HBPM y 2 niveles de HNF	2 niveles de HBPM 2 niveles de HNF
Roche	Origen bovino	Suc-Ile-Glu (piperidina) Gly-Arg-PNA HCL	Ausente	Ausente	1 nivel 0, 2 niveles de HBPM y 2 niveles de HNF	2 niveles de HBPM 2 niveles de HNF

HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular. Xa: factor X activado

*Todos los reactivos cuentan con aprobación de FDA para la curva híbrida. Todos los fabricantes declaran que los calibradores son trazables a los estándares internacionales de HBPM y HNF de la Organización Mundial de la Salud.

de Siemens) las curvas de calibración obtenidas con calibradores comerciales y estándares de la OMS para HNF y HBPM, se superponen de forma aceptable, con una ligera sobreestimación de la HNF cuando la concentración es muy baja y el reactivo no contiene dextrán sulfato⁴⁷. Los fabricantes necesitan establecer condiciones del ensayo para obtener curvas de calibración superponibles para todas las heparinas, razón por la cual es aconsejable utilizar reactivos equipo-específico. Los resultados obtenidos utilizando por un lado la curva híbrida y por otro las curvas individuales para HNF y HBPM por separado, resultaron comparables. La utilización de la curva híbrida permite realizar la determinación de anti Xa sin que el laboratorio necesite conocer el tipo de heparina que está recibiendo el paciente y obtener un resultado correcto independientemente de si se trata de HNF o una HBPM. La sensibilidad de los distintos reactivos de anti Xa se encuentra entre 0 y 1.5 IU/mL para la HNF y de 0 y 2.0 UI /mL para las HBPM.

Cuando se utilizan curvas individuales para la HNF y para las HBPM, las diferencias más grandes entre los distintos ensayos de anti Xa disponibles se dan con la HNF, donde todos los métodos difieren significativamente entre sí ($p < 0.001$) en especial, como ya mencionamos, los métodos que no contienen dextrán sulfato dan concentraciones de HNF menores a los que lo contienen (coeficiente de variación (CV) inter laboratorio entre 7 y 42% para concentraciones menores a 0.35 UI/mL en muestras adicionadas *in vitro* con HNF)³². Las diferencias se dan por la composición de los reactivos y el tipo de calibradores utilizados, a pesar de que los fabricantes

declaran que todos los calibradores son trazables con los estándares de la OMS para HNF y HBPM^{31,42,47, 48}.

Calidad analítica: Se deben utilizar entre dos y tres niveles de controles, ya sea comerciales o preparados en el laboratorio, con la heparina que recibe el paciente. Si lo que se quiere controlar es una curva híbrida, hay que utilizar al menos dos niveles que contengan HNF y dos niveles que contengan HBPM, que pueden utilizarse en forma alternada^{39,49,50}.

Determinación del rango terapéutico de APTT: No hay un *gold standard* para monitorear a la HNF, ni un método adoptado internacionalmente para establecer el rango terapéutico para el tratamiento anticoagulante. Como hemos comentado, muchos laboratorios siguen utilizando el RT-APTT para la heparina a valores entre 1.5-2.5 veces el APTT normal, basados en el único estudio de Basu. Este trabajo prospectivo de 1972 evaluó el desenlace clínico empleando el RT-APTT, pero no detalló la combinación reactivo-instrumento utilizado y probablemente no sea válido con las combinaciones de reactivo-instrumento actuales³⁵. Numerosos estudios clínicos han utilizado un RT-APTT definido como el APTT que corresponde a 0.2-0.4 U/mL anti Xa de HNF, que se obtiene midiendo los APTT de un pool normal al que se le agrega heparina sódica y se neutraliza con sulfato de protamina^{15,51,52}. La norma de CLSI H47-A2 recomienda establecer los RT-APTT de acuerdo con los niveles de anti Xa medidos en muestras *ex vivo*^{26,53} detallado en la Tabla 5. Sin embargo, es escasa la evidencia disponible de que este método, difícil de llevar a cabo, produzca una mejor concordancia entre

Tabla 5 | Método *ex vivo* para la determinación del rango terapéutico del tiempo de tromboplastina parcial activado

Determinación del RT-APTT	
1	Recolectar al menos 20 muestras (menos del 10% del mismo paciente y solo pacientes que estén tomando AVK por menos de un día) de pacientes anticoagulados con HNF
2	Determinar en las muestras frescas el APTT
3	Determinar el nivel de unidades anti Xa en muestras frescas o congeladas
4	Graficar el valor de APTT en segundos o relación APTT P/N vs. nivel de heparina en UI /mL medidas por anti Xa
5	Determinar la regresión lineal
6	Determinar el valor de APTT que corresponde a 0.3 y 0.7 UI/mL medidas por anti Xa
7	RT-APTT es el rango del valor de APTT entre 0.3 y 0.7 UI/mL medidas por anti Xa

RT: Rango terapéutico; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; HNF: heparinas no fraccionada; APTT P/N: relación APTT del paciente dividido APTT del pool normal

los valores de laboratorio y un mejor desenlace clínico^{15,36}.

La CLSI recomienda que, si se tienen dos coagulómetros, diferentes, hay que realizar el RT-APTT en ambos y luego utilizar el promedio, siempre y cuando los resultados obtenidos en cada plataforma no difieran en más del 10%. Cuker ha demostrado, utilizando el APTT ajustado por anti Xa, que el grado de concordancia fue limitado (16%) cuando se comparó en 4 laboratorios acreditados diferentes muestras supra, sub o terapéuticas. Por el contrario, el grado de concordancia fue 52% cuando se utilizó el rango de 1.5 a 2.5 veces el valor de APTT de referencia del laboratorio⁴⁰. Actualmente, los estudios clínicos son insuficientes para comprobar si el RT-APTT establecido por el protocolo anti Xa *ex vivo* puede usarse para establecer el rango terapéutico de APTT¹⁵. Según distintos reportes, no es aconsejable medir la actividad anti Xa para establecer el RT-APTT en un pool normal adicionado con HNF *in vitro*, ya que el límite inferior del RT-APTT se incrementa hasta 10% y el límite superior hasta 17%^{27,29,53-55}. Sin embargo, si se establece el RT-APTT en función de niveles de HNF entre 0.2-0.4 UI/mL adicionados *in vitro* a un pool normal y se grafica el APTT en segundos o razón APTT P/N vs UI /ml de HNF, sin medir la concentración de anti Xa, los valores de RT-APTT no tienen diferencias clínicamente relevantes⁵⁴. Otro estudio retrospectivo que utilizó un pool de plasma normal con 0.2 y 0.4 UI/mL de HNF adicionada *in vitro*, para definir RT-APTT, no observó diferencias significativas en la dosis total de heparina o el sangrado clínico utilizando dos reactivos de APTT diferentes. Los autores sugieren monitorear el nivel de anticoagulación utilizando el RT-APTT basado en la respuesta de un pool normal al agregado de heparina *in vitro*⁵⁶. Este método, si bien es útil para laboratorios que no disponen de la medición de heparinemia, no tiene en cuenta la unión de la heparina a proteínas plasmáticas ni el fenómeno fisiológico de la depuración diferenciada de los fragmentos de heparina de distinto peso molecular. Como ya se mencionó, a pesar de que se utilice el protocolo establecido por la CLSI, aún existen diferencias significativas entre los RT-APTT obtenidos en distintos laboratorios que emplean la misma dupla reactivo/sistema de detección. Esta dis-

cordancia en los RT-APTT reportados por varios autores no solo se debería a las diferentes sensibilidades de los reactivos de APTT, sino también a la falta de estandarización de los kits comerciales para medir actividad anti Xa que, como ya se señaló, difieren en composición y en calibradores^{1,36,42,46}.

Ensayo anti Xa vs. APTT: El APTT es un ensayo influido por distintas variables biológicas como el alto nivel de FVIII y de fibrinógeno, la disminución de otros factores de coagulación, la presencia de anticoagulante lúpico y de proteína C reactiva, por lo que en los últimos años numerosos autores han propuesto utilizar el ensayo de anti Xa para controlar el tratamiento con HNF. Diversos estudios han demostrado que midiendo la actividad anti Xa, el rango terapéutico se alcanza más rápidamente (28 horas vs. 48 horas, $p < 0.001$) y se necesitan menos controles de coagulación que con el monitoreo del APTT⁵⁷. Otros estudios demostraron que se necesitaron menos ajustes de dosis en las primeras 24 horas cuando se controlaron con anti Xa, sin observar diferencias en el sangrado entre los pacientes controlados con APTT o con anti Xa⁵⁸. Sin embargo, Hamilton ha comunicado una reducción de sangrado en los pacientes controlados por anti Xa comparado con monitoreo de APTT⁵⁹.

Entre las limitaciones del ensayo anti Xa podemos mencionar su mayor costo y que habitualmente no está disponible las 24 horas en hospitales de escasa complejidad, ya que requiere reactivos y controles diferentes a los de rutina del laboratorio general, comparado con el APTT. En una revisión reciente de disponibilidad y distribución de recursos para estudios de hemostasia en Argentina en el año 2022, hecha por el Grupo cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT), solo 47% de las 215 instituciones relevadas en 77 ciudades del país podía medir heparinemia por el ensayo anti Xa. El 21% podía derivar la muestra a otros centros con resultados antes de las 48 horas y 31% no tenía el recurso disponible⁶⁰. Otra limitación es que si el paciente recibe un DOAC anti Xa (apixabán, rivaroxabán o edoxabán) y se rota a HNF, los primeros controles deben hacerse con APTT⁵³ por la interferencia de los anticoagulantes directos en la medición de anti Xa. Rosborough demostró en un estudio prospectivo aleatorizado en

un solo centro, estudiando 268 pacientes anticoagulados con heparina, que los monitoreados con anti Xa tuvieron menos controles y menos cambios de dosis cada 24 horas, que los evaluados por APTT, y esto redujo el mayor costo del ensayo anti Xa⁶¹. Resultados similares obtuvo Williams-Norwood en el año 2022⁶². Pero deberíamos tener en cuenta que, si la decisión de la institución es monitorear la HNF con el método anti Xa, el mismo debería tener un tiempo de respuesta similar al del APTT.

Existen reportes que mencionan la discordancia entre los pacientes considerados en rango evaluados por APTT o con Anti Xa. Dicha discordancia podría deberse a los niveles de FII y FVIII presente en el plasma de los pacientes evaluados⁶³⁻⁶⁷. Sin embargo, parece no existir diferencia en el desenlace clínico de sangrado del paciente si está controlado con APTT o con anti Xa. Dada la variabilidad que existen entre los distintos ensayos de anti Xa serían necesarios estudios clínicos prospectivos para establecer si hay una ventaja utilizando la medición anti Xa en el monitoreo del paciente anticoagulado con HNF⁶⁶. Actualmente la decisión de si conviene controlar con uno u otro método es controvertida. Hay que recordar que el control por anti Xa es mandatorio para aquellos pacientes que tienen un valor basal de APTT alterado^{1,15,26,27,66,67}.

Otros ensayos de hemostasia en el paciente que recibe HNF:

a) Tiempo de protrombina (TP): Los pacientes que reciben HNF endovenosa no afectan el TP (la mayoría de los reactivos comerciales tienen un neutralizante de heparina), a menos que el paciente alcance concentraciones supra terapéuticas de HNF, que pueden prolongarlo. Cuánto se prolongue el TP dependerá de la presencia o no de un neutralizante de heparina en el reactivo y de la cantidad de HNF presente en la muestra⁶⁹.

b) El tiempo de trombina (TT) utilizado para diagnosticar la deficiencia de fibrinógeno congénita y adquirida también es un ensayo sensible a la presencia de HNF. A los fines prácticos usamos con frecuencia el TT para identificar la contaminación por heparina de una muestra de sangre. Las concentraciones de trombina que se emplean en esta prueba dan lugar a la diversa sensibilidad a la heparina en concentraciones bajas. Por el contrario, con concentraciones de heparina altas, generalmente de 3.0 a 5.0 UI/mL

el TT es muy prolongado o incoagulable (mayor de tres minutos). Un tiempo de trombina normal excluye la presencia de HNF en la muestra.

c) En general, las determinaciones de hemostasia cuyo punto final es la medición de un tiempo de coagulación, se ven más o menos afectadas frente a la presencia de HNF. Así, la determinación de fibrinógeno por el método de Clauss podría verse falsamente disminuida cuando la concentración de HNF es supra terapéutica, como suele ocurrir en la bomba de circulación extracorpórea. El fibrinógeno derivado del TP no se ve afectado por concentraciones HNF menores a 1.5 UI/mL^{70,71}.

d) El anticoagulante lúpico no debe realizarse en presencia de HNF porque podría dar falsos positivos⁷²⁻⁷⁵ al igual que el ensayo de resistencia a la proteína C activada⁶⁹.

Monitoreo de las heparinas de bajo peso molecular

Como norma de manejo general, los tratamientos con dosis de profilaxis de HBPM habitualmente no requieren controles de coagulación. En el tratamiento con dosis anticoagulante solo se sugiere monitorear a determinados grupos de pacientes seleccionados, como es el caso de aquellos con obesidad mórbida, peso menor a 50 kg, pediátricos, embarazadas, pacientes con alto riesgo de sangrado por cáncer o con insuficiencia renal^{1,14,18,73}. La condición clínica de estos pacientes determina la frecuencia y eventualmente necesidad del testeo. En definitiva, el monitoreo de las HBPM solo será necesario si se considera que la variación de la respuesta individual a la droga estimada será tan importante que no se pueda afirmar que la dosis estándar tenga un efecto anticoagulante adecuado y seguro.

Si se decide hacer un control, debe utilizarse el ensayo anti Xa que es el marcador subrogante del efecto anticoagulante de las HBPM, ya que el APTT rara vez se prolonga con estas drogas. La interpretación de los niveles de anti Xa depende de la dosis y del tiempo transcurrido desde la última aplicación de la heparina. Los niveles pueden medirse en el valle (antes de la siguiente aplicación) para evaluar acumulación de la droga, o en el pico o efecto máximo de la droga. La utilidad del valor en el pico, que ocurre entre las 3 y las 5 horas de aplicada la HBPM, es menos

clara, ya que podría no correlacionar con el desenlace clínico. La Tabla 6 indica el valor que cada HBPM debería tener en el pico¹. No hay bibliografía que sostenga que ajustar la dosis con el nivel de anti Xa obtenido en el pico mejore la eficacia o la seguridad de estos medicamentos a pesar de que en la práctica se utiliza esta metodología para ajustar la dosis de las HBPM. Para la enoxaparina en dosis anticoagulante si se administra dos veces al día el rango de actividad anti Xa esperado debe estar entre 0.6 y 1.0 UI/mL y entre 1 y 2 UI/mL cuando se usa la dosis de 1.5 mg/kg una vez al día^{18,76,77}.

Ensayo anti Xa para monitorear pacientes anticoagulados con heparina de bajo peso molecular

No es necesario una curva para cada HBPM, excepto para las HBPM de segunda generación como la bemiparina, que por su relación de actividad anti Xa /anti IIa de 8:1 necesita una curva propia diferente a las otras HBPM. Los reportes de los programas de evaluación externa muestran una buena correlación entre los diferentes reactivos comerciales de anti Xa para la medición de HBPM (CV menores a 10% para niveles superiores a 0.35 UI/mL)³¹. La Tabla 6 muestra los niveles esperables en pacientes sin alteración renal para las dosis habituales de las distintas HBPM¹⁸. La Tabla 4 muestra los diferentes reactivos disponibles en nuestro medio para la medición anti Xa.

Para medir anti Xa se utiliza sangre obtenida por punción venosa en citrato de sodio 3.2%

(0.105 a 0.109 mol/L) con una relación sangre: anticoagulante 9:1, mantenida a temperatura ambiente y centrifugada dentro de los 60 minutos de extraída, para obtener plasma pobre en plaquetas. Idealmente, el ensayo debe realizarse antes de las 4 horas de extraída la sangre, pero el plasma citratado puede congelarse a -20 °C⁷⁷. También pueden utilizarse tubos con CTAD como anticoagulante. El laboratorio debería participar en un programa de evaluación externa de calidad o realizar la comparativa con algún laboratorio externo que participe en alguno de ellos.

Valores críticos de heparinemia: El laboratorio debe informar de inmediato al médico tratante valores en el pico de anti Xa por encima de 1.2 UI/mL para HBPM por su alto riesgo de sangrado.

Otros ensayos de laboratorio en pacientes anticoagulados con heparinas de bajo peso molecular

En pacientes anticoagulados con HBPM el TP no se ve alterado; el APTT puede estar ligeramente prolongado dependiendo del par sistema de detección/reactivo, del tiempo transcurrido desde el momento de aplicación y de la susceptibilidad individual, mientras que el tiempo de trombina no se ve afectado. El fibrinógeno medido por Clauss no se modifica, pero el fibrinógeno por el método derivado, respecto al medido por Clauss, presenta un desvío tanto con tromboplastina de cerebro de conejo como con tromboplastina recombinante en presencia de HBPM^{70,71}. EL diagnóstico de anticoagulante lúpico no debe realizarse en muestras que con-

Tabla 6 | Niveles promedio esperables de anti Xa en UI/mL en el pico para dosis anticoagulante de las diferentes heparinas de bajo peso molecular¹⁸

HBPM	Anti Xa (UI/mL)
Enoxaparina dos veces por día (1 mg/kg)	1.2
Nadroparina dos veces por día	0.6-1.0
Dalteparina una vez por día	1.05
Enoxaparina una vez por día (1.5 mg/kg)	1.0- 2.0
Nadroparina una vez por día	1.3
Tinzaparina una vez por día	0.85
Bemiparina una vez al día	1.4

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; Xa: factor X activado

tengan HBPM, solo se podría realizar en el valle, verificando siempre que los niveles de anti Xa sean menores de 0.3 UI/mL⁷²⁻⁷⁵.

Monitoreo de heparinas de bajo peso molecular de segunda generación (bemiparina)

El monitoreo del paciente tratado con bemiparina, en el caso que sea necesario, se realiza con el ensayo de anti Xa descrito anteriormente. Dado que la bemiparina posee una relación anti Xa /anti IIa muy superior a la relación promedio del resto de las HBPM, es necesario realizar la curva de calibración con un estándar diferente y preparado en el laboratorio, específicamente con bermiparina.

Monitoreo de fondaparinux

Dado que el fondaparinux tiene muy poca variabilidad inter e intraindividual, habitualmente su monitoreo no es necesario en la ETV y en el paciente con enfermedad coronaria^{43,76}. En los casos que se requiere control anti Xa como en pacientes con aclaramiento de creatinina reducido, el fondaparinux se monitorea midiendo la actividad anti Xa en un ensayo calibrado con la misma droga. El resultado se expresa en mg/L. Los pacientes que reciben dosis fijas profilácticas de 2.5 mg de fondaparinux tienen una concentración a las 3 horas de administrada, de 0.2 a 0.5 mg/L. Aquellos que reciben dosis de anticoagulación ajustada por peso, tienen una concentración en el pico entre 1.20 y 1.26 mg/L de anti Xa⁷⁷.

Otros ensayos de laboratorio en pacientes anticoagulados con fondaparinux

El fondaparinux prolonga ligeramente el tiempo de protrombina y el APTT dependiendo de la sensibilidad de los reactivos. El ensayo cromogénico de AT medido por anti Xa también puede verse alterado⁴³.

No deben realizarse ensayo de anticoagulante lúpico en presencia de fondaparinux.

Monitoreo de la anticoagulación con heparina en dispositivos de soporte vital extracorpóreo

El ECMO es un tipo de soporte vital extracorpóreo cuyo objetivo es suplir la falla del sistema respiratorio y/o cardiocirculatorio como puente

hacia la recuperación del paciente, al trasplante, al cambio a otro sistema de soporte vital o a una modificación de la estrategia terapéutica^{78,79}. Básicamente, el circuito de ECMO es un circuito de derivación (*bypass*) cardiopulmonar minimizado que incluye una cánula de eflujo, con una vía conectada a una bomba centrífuga no oclusiva que inyecta la sangre a través del oxigenador de membrana y de allí a una vía que lleva la sangre oxigenada a una cánula de ingreso al organismo. Durante los últimos 50 años se han realizado avances significativos tanto en los materiales como en las técnicas usadas para realizar soporte vital extracorpóreo. Sin embargo, la continua interacción entre la sangre y los biomateriales del circuito hace que el balance hemostático normal se desplace hacia un estado hipercoagulable con riesgo de trombosis, tanto en el paciente como en el circuito. Para suprimir esta activación hemostática y prevenir la trombosis, el paciente debe recibir siempre tratamiento anticoagulante con heparina. Las complicaciones hemostáticas, tanto trombóticas como hemorrágicas, son las principales causas de morbimortalidad en pacientes tratados con ECMO. El anticoagulante de elección en ECMO es la HNF.

Ensayos para el monitoreo del tratamiento anticoagulante con heparina durante el ECMO

Los ensayos que miden la coagulación tienen limitaciones cuando se usan para monitoreo de la anticoagulación en pacientes en ECMO y no hay un único ensayo ideal para monitorear el impacto de la HNF⁸⁰. Se utiliza una combinación de ensayos, junto a la evaluación clínica del paciente. Los tipos de ensayos disponibles son:

- Ensayos de tipo *Point of Care* (POC):

- Tiempo de coagulación activado o ACT según las siglas en inglés (*activated clotting time*)

En la Tabla 7 se pueden ver dos ejemplos de equipos de ACT disponibles en Argentina. La guía POC de la CLSI provee información a los usuarios sobre cómo evaluar, implementar y monitorear los dispositivos POC para ACT⁸¹.

- Ensayos de laboratorio:

- Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT)

- Heparinemia como actividad anti-Xa

Tiempo de coagulación activado: Es un ensayo de resultado rápido donde la sangre entera

Tabla 7 | Equipos y cartuchos de tiempo de coagulación activado con caolín disponibles en Argentina

Equipo POCT de ACT	Cartuchos <i>Low range</i> bajo rango de HNF (<1 UI/mL) Para ECMO	Cartuchos <i>High Range</i> alto rango de HNF (1-6 UI/mL) Para <i>bypass</i> cardiopulmonar	Activador	Punto final	Vol. de sangre entera	Control Calidad
Medtronic plus	LR-ACT Sensible a baja HNF	HR-ACT 6-999 seg	Caolín	Foto óptico	400 uL En cada cartucho	2 niveles
GEM Hemochron 100	LR-ACT HNF <2.5 UI/ml >400 seg Fuera de rango	ACT+ HNF 1-6 UI/ml* >1005seg Fuera de rango	LR-ACT: Celite, sílice ACT+: Caolín sílice	Mecánico- óptico	35 UI	2 niveles

*ACT+ no es sensible a bajos niveles de HNF

ACT: activated caolin time; LR-ACT: low range activated caolin time; HR-ACT: high range activated caolin time
Hemochron: No se recomienda procesar muestras con hematocrito menor a 20% o mayor a 55%

se mezcla con un activador como celite, perlas de vidrio o caolín que activan la vía intrínseca, obteniéndose una prueba global de la hemostasia al lado de la cama del paciente. El ACT no representa únicamente el efecto de la HNF en la formación de un trombo y puede estar afectado por la hipotermia, hemodilución, anemia, hipofibrinogenemia, trombocitopenia y deficiencia de factores. Esta prueba se utiliza habitualmente en el *bypass* cardiopulmonar para cirugía cardíaca, que es un procedimiento de corta duración (horas), con un soporte intenso (100% del flujo sanguíneo) y se utilizan concentraciones de heparina extremadamente elevadas (1–5 UI/mL). En estas situaciones se deben utilizar los denominados cartuchos (*High Range*) (ACT-HR) que están preparados para esas elevadas concentraciones de HNF.

Basado en la experiencia con la circulación extracorpórea y la disponibilidad rápida como POC, el ACT se ha postulado como la mejor prueba para monitorear la anticoagulación con heparina en el ECMO. Pero existen grandes diferencias entre el ECMO y la bomba de circulación extracorpórea utilizada en cirugía cardíaca. En el ECMO se suele requerir una larga duración de la terapia anticoagulante de días o semanas, con flujos más bajos que en la cardio cirugía y una

menor concentración de heparina (< 1 UI/mL). En estos casos es importante utilizar cartuchos *Low Range* (ACT-LR) que están preparados para esas concentraciones de HNF que se manejan en ECMO. En estas condiciones el ACT-HR no tiene una adecuada sensibilidad y tiene un elevado coeficiente de variación⁸¹ (Tabla 7). Se considera que la anticoagulación terapéutica se logra con un valor de ACT entre 180 a 220 segundos, sin embargo, este rango puede variar en diferentes dispositivos. No hay buena correlación con el anti-Xa, ni con la dosis de HNF. Con la evolución en la comprensión de la complejidad de la anticoagulación y la coagulopatía en ECMO, el ACT ha sido reemplazado lentamente en algunos centros por otras pruebas de laboratorio más específicas como la prueba viscoelástica.

Los resultados del ACT varían en función del número (se prolonga por trombocitopenia) y funcionalidad de las plaquetas, del nivel de fibrinógeno (se prolonga por hipofibrinogenemia); de los factores de coagulación (se prolonga por deficiencia); temperatura (se prolonga por hipotermia y se acorta por hipertermia); hemodilución o anemia (se prolonga); niveles elevados de DD y otros factores técnicos. En el mercado se encuentran equipos diseñados para diversos entornos: quirófanos (cirugía cardíaca o cirugía

vascular), laboratorio de cateterización cardíaca, servicio de urgencias, unidad de cuidados intensivos, procedimientos neuro-intervencionistas y centros de diálisis. En nuestro medio contamos con varias opciones de equipos de ACT que no pueden ser usados indistintamente, ya que utilizan diversos activadores de la coagulación y miden puntos finales diferentes. Es importante la experiencia de cada centro para comprender e interpretar los resultados del ACT que puede hacer de esta prueba en sangre entera una herramienta muy útil, sin la necesidad de contar con un rango pre establecido por el fabricante.

Actividad anti Xa: El rango terapéutico de anticoagulación con HNF es fijo entre 0.3 a 0.7 UI anti Xa/mL. La actividad anti-Xa ha mostrado una buena correlación con la dosis de heparina, pero una pobre correlación con el valor del ACT^{82,83}. Un estudio retrospectivo estimó que la concordancia entre los pares de datos de APTT y anti Xa en el monitoreo de anticoagulación con HNF en pacientes con dispositivos extracorpóreos es de 54%⁸⁴.

En la Tabla 8 se resumen las ventajas y desventajas de los diferentes ensayos que se utilizan para el monitoreo de la anticoagulación en ECMO.

Otros estudios de laboratorio complementarios para el monitoreo de la anticoagulación con HNF en ECMO: Dado la complejidad del paciente en ECMO también debe evaluarse el tiempo de protrombina (sirve para evaluar el déficit de factores por hemodilución o consumo), determinación de fibrinógeno (para evaluar consumo o hiperfibrinólisis), determinación de antitrombina y factor V (para evaluar la síntesis y/o perfusión hepática) y el dímero D (a pesar de esperar valores aumentados, cambios significativos del dímero-D indican una tendencia protrombótica y también permite evaluar cuadros de hiperfibrinólisis), y un recuento de plaquetas, hematocrito y hemoglobina (para evaluar eventualmente los requerimientos transfusionales)⁸⁵.

Los ensayos viscoelásticos como la tromboelastografía (TEG) o la tromboelastometría rotacional (ROTEM) que evalúan las propiedades viscoelásticas del coágulo, midiendo todas las fases de la coagulación, incluyendo la contribución de las plaquetas al sistema, han demostrado ser útiles para el monitoreo de la HNF

en paciente en ECMO. El ensayo con heparinasa permite evaluar la coagulación en presencia de heparina. Asimismo, estima el nivel de fibrinógeno y permite diferenciar entre coagulopatía por consumo y fibrinólisis primaria en casos de hiperfibrinólisis.

Otra determinación de utilidad es medir la hemoglobina libre en plasma para evaluar la hemólisis que puede producirse por el dispositivo. Se consideran valores aceptables en ECMO hasta 50 mg% de hemoglobina libre.

Pruebas basales e inicio del ECMO: Una vez que el paciente es considerado un candidato para ECMO, deben obtenerse pruebas basales de laboratorio: hemograma con recuento de plaquetas, TP, APTT, dosaje de fibrinógeno, dímero-D, ACT y medición de antitrombina que debe ser superior a 50%. Los test viscoelásticos como el TEG o ROTEM, pueden cumplir un rol complementario para la evaluación de los requerimientos transfusionales o de la coagulopatía inicial. Previamente a la iniciación del ECMO, se debe tratar de corregir cualquier alteración de la hemostasia significativa, para facilitar el manejo del tratamiento anticoagulante. El circuito se purga con glóbulos rojos sedimentados y plasma fresco congelado junto con 50 a 100 UI/kg de HNF. En situaciones de urgencia se puede realizar la purga con cristaloides hasta tener agrupado al paciente. En el momento de la canulación para la conexión del ECMO, se debe administrar un bolo de 50 a 100 UI/kg de HNF y luego se continúa con una infusión continua durante todo el período en que el paciente permanece en ECMO. El bolo puede ser ajustado según factores clínicos y evidencia de sangrado. El procedimiento se inicia cuando el ACT es mayor a 250 segundos. En caso de hemorragia puede usarse protamina para revertir el efecto de la heparina, pero si no hay sangrado excesivo es mejor no revertir. Posteriormente a la canulación, cuando el ACT está por debajo de 300 segundos, se inicia el goteo de heparina en infusión continua a una dosis de 7.5 a 20 UI/kg/hora.

Frecuencia del monitoreo de anticoagulación con HNF en ECMO: Se sugiere solicitar el estudio basal y cada 4 o 6 horas, hasta lograr por lo menos dos valores estables y a partir de ese momento se pueden espaciar los controles. Para

Tabla 8 | Ventajas y desventajas de los ensayos de monitoreo de anticoagulación en dispositivos de soporte vital extracorpóreo

Ensayo	Ventajas	Desventajas
ACT	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo en sangre entera - POC - Método histórico para monitorear HNF en ECMO - Ampliamente disponible - Bajo costo - Evalúa la respuesta en sangre de todos los factores que influyen la hemostasia 	<p>Afectado por diferentes factores del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia o disfunción plaquetaria - Valor elevado de Dímero D - Bajo fibrinógeno o deficiencias de otros factores de coagulación - Hipotermia (acortado con hipertermia) - Hemodilución o anemia <p>Afectado por diferentes factores técnicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mide punto final de la cascada de la coagulación, pero no representa únicamente el efecto de la HNF - No existe estandarización entre dispositivos de ACT
APTT	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo más utilizado para monitorear HNF fuera de ECMO - Ampliamente disponible - Disponible en formato POC (poca evidencia para controlar HNF) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo que utiliza plasma del paciente. - Alto grado de variabilidad intra e inter paciente, especialmente en infantes. - Menos confiable en enfermedad crítica. Influenciado por la técnica de recolección de sangre (composición del tubo, tiempo de toma de la muestra). - No estandarización entre diferentes reactivos de APTT; requiere validación de los rangos objetivo con los nuevos lotes de reactivos.
Heparinemia: anti Xa	<ul style="list-style-type: none"> - Medida específica del efecto de la HNF basada en la capacidad de catalizar la inhibición de la AT al Factor Xa - Existen reportes de una mejor correlación con la dosis de HNF y menor variabilidad que el APTT 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo que utiliza plasma del paciente - No estandarización entre ensayos; agregado de AT o dextrán sulfato exógenos - Ensayo cromogénico - Resultados falsamente disminuidos con el aumento de la bilirrubina, hemoglobina libre y triglicéridos

HNF: heparina no fraccionada; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; AT: antitrombina; ECMO: dispositivos de soporte vital extracorpóreo; POC: point of care; ACT: activated clotting time

el APTT solicitar un estudio basal y cada 4 o 6 horas; para heparinemia medida como actividad anti Xa una prueba basal y cada 4 o 6 horas; para el ACT hacerlo cada 1 o 2 horas y para los estudios complementarios para evaluación de la hemostasia hacer el tiempo de protrombina y fibrinógeno cada 12 horas y la medición de antitrombina, dímero D y factor V cada 24 ho-

ras. Cada centro en donde se realiza ECMO debe establecer su propio protocolo de manejo de la anticoagulación con HNF y los valores de corte para la toma de decisiones en el aporte de hemo componentes o en cambios en la velocidad de la bomba de infusión de HNF.

En resumen, no existe un método ideal para medir la eficacia de la HNF en ECMO. El moni-

toreo de la anticoagulación que evalúa el efecto de la droga solo se realiza *in vitro* y no se tiene en cuenta la reacción *in vivo* del endotelio o la respuesta de la interacción sangre/superficie artificial durante el ECMO. Las pruebas de control de la anticoagulación son solo pruebas y no representan exactamente la fisiología *in vivo*.

1) El ACT es una herramienta poco sensible a la heparina, potencialmente afectada por muchos otros factores y demasiado impreciso para monitorear en forma segura la hemostasia durante la ECMO. Además, no tiene buena correlación con la dosis de HNF y el anti-Xa.

2) El APTT es un ensayo que utiliza plasma y no tiene en cuenta la contribución de las plaquetas ni la estructura del coágulo. Mide en forma indirecta al efecto de la HNF y está influido por numerosas variables biológicas, pero es especialmente útil cuando el anti-Xa no puede ser utilizado por interferencias en la metodología de la prueba.

3) La heparinemia medida como actividad anti-Xa, evalúa en forma directa el efecto de la HNF y es el ensayo más específico para cuantificar los niveles de heparina, pero se afecta con la hemólisis, ictericia y lipemia elevadas.

4) Los ensayos viscoelásticos en sangre entera incorporan el aporte de las plaquetas y la fuerza del coágulo a la medición de la hemostasia, pero no están disponibles en todos los centros, no están estandarizados y requieren

de cierta experiencia para la evaluación de los resultados.

Por lo tanto, se sugiere utilizar la combinación de todos los ensayos y el médico debe interpretar los resultados en el contexto de su paciente y del circuito de flujo extravascular al que se enfrenta. La Tabla 9 muestra un ejemplo, publicado por la ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*), de la titulación de HNF y rango objetivo de ACT en ECMO, basados en los niveles medidos de actividad anti-Xa⁸⁶.

Antitrombina en ECMO: La monitorización de la AT tiene una fuerte justificación farmacológica pero no clínica. Se considera que con una medición de AT menor a 50% puede aparecer resistencia a la HNF. Sin embargo, es controversial si es necesario realizar tratamiento de reemplazo en caso de detectar un déficit de AT. En algunos centros se controla el nivel de AT y se realiza tratamiento de reemplazo con valores menores a 30-50%, mientras que en otros solo se trata si se objetiva la reducción del efecto de la HNF en las pruebas de coagulación (resistencia a la heparina), con la precaución de disminuir la dosis de heparina antes de la administración de AT. La infusión de plasma en dosis de 10 ml por kilo como terapia de reemplazo en el déficit de AT sospechado o confirmado, es una posibilidad. No hay datos consistentes que sugieran que monitorear o aportar AT mejora los resultados de la anticoagulación en el ECMO⁸⁷.

Tabla 9 | Titulación de heparina no fraccionada y rango objetivo de tiempo de coagulación activado con caolín en dispositivos de soporte vital extracorpóreo, basado en la medida de los niveles de anti Xa⁸⁷ (Protocolo sugerido por la ELSO)

Rango objetivo anti Xa (UI/ml)	Anti Xa (UI/mL)	Cambio de velocidad de infusión de HNF	Rango objetivo ACT (seg)
0.3-0.5	<0.3	↑10%-20%	↑10-20 seg
	0.3-0.5	Sin cambios	Sin cambios
	>0.5	↓10%-20%	↓10-20 seg
0.4-0.6	<0.4	↑10%-20%	↑10-20 seg
	0.4-0.6	Sin cambios	Sin cambios
	>0.6	↓10%-20%	↓10-20 seg
0,5-0,7	<0.5	↑10%-20%	↑10-20 seg
	0.5-0.7	Sin cambios	Sin cambios
	>0.7	↓10%-20%	↓10-20 seg

HNF: heparinas no fraccionadas; ACT: activated clotting time; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado

Estudios retrospectivos describieron que niveles de anticoagulación con HNF pueden ser alcanzados más fácilmente al suplementar AT, aunque no significativamente. Es posible que se requieran dosis de HNF menores cuando se suplementa con AT⁸⁸. En conclusión, si bien no hay consenso, en adultos se aconseja no monitorear la AT a menos que aparezca resistencia a la HNF o que se necesiten altas dosis de heparina. Se requieren más estudios acerca de la implicancia clínica de la deficiencia de AT en tratamiento de soporte con ECMO, así como también para definir el nivel mínimo de AT que debemos tener para mantener al circuito extracorpóreo libre de coágulos.

Trombocitopenia inducida por heparina y ECMO: La trombocitopenia inducida por heparina es una complicación que puede presentarse porque la exposición a heparina es universal en los circuitos de ECMO. Si bien no hay datos de la incidencia de HIT en este contexto, es esperable que sea similar a la vista en otros pacientes críticos adultos con HNF (aproximadamente el 0.3 a 0.6%). Algunas características especiales de esta complicación en ECMO son que los pacientes con circuito veno-arterial tienen trombocitopenias más graves y mayor tromboembolismo arterial que los pacientes en el sistema de ECMO veno-venoso. Además, para mejorar la biocompatibilidad y reducir las complicaciones trombóticas, la mayoría de los circuitos de ECMO están tapizados por albúmina unida a heparina. En caso de trombocitopenia por heparina es aconsejable remover todos los catéteres y componentes del circuito que contengan este compuesto y con la sospecha o la confirmación diagnóstica, se recomienda suspender la HNF de inmediato. En este caso se utilizan anticoagulantes alternativos inhibidores directos de trombina parenterales como la bivalirudina y argatrobán, o también danaparoid o fondaparinux. Estos agentes tienen la desventaja de no contar con un reversor en caso de sangrado. La bivalirudina es la droga con mejor perfil de seguridad por su remoción enzimática, 20% de eliminación renal y corta vida media de 25 minutos. Sin embargo, en este momento no contamos con bivalirudina, argatrobán o danaparoid en nuestro medio, con lo que en este escenario solo podemos manejarlos con fondaparinux.

Indicaciones de los anticoagulantes parenterales

Uso de anticoagulantes parenterales en el inicio del tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

Desde los años 60 el uso de anticoagulantes ha demostrado ser el pilar fundamental del tratamiento de la ETV aguda manifestada como TVP y/o TEP⁸⁹. En estos casos, el tratamiento temprano y eficaz con anticoagulantes, es un paso necesario para prevenir la progresión y recurrencia de nuevos eventos de trombosis, la embolia pulmonar y/o la muerte. El tratamiento anticoagulante reduce en más del 90% el riesgo de recurrencia trombótica, pero tiene un precio que pagar, porque genera un aumento del riesgo de sangrado mayor^{89,90}. Aproximadamente 30-40% de los pacientes con TVP sintomática y 70-90% de los pacientes con TEP, posiblemente requieran hospitalizarse luego de la consulta en emergencias^{89,90}. En ese contexto de pacientes más gravemente comprometidos, es en donde muchas veces se justifica el uso inicial de anticoagulantes parenterales. Por el contrario, el uso inicial de anticoagulantes orales directos suele ser una alternativa válida en pacientes menos graves o directamente para el manejo ambulatorio de la ETV luego de la etapa inicial con heparina. El tiempo de permanencia del paciente en emergencias puede ser de hasta 12-24 horas y es variable de acuerdo con el cuadro clínico que presente y la consideración de su médico. Aquellos con alta sospecha clínica de trombosis (hasta confirmar diagnóstico) o con diagnóstico de certeza de TEP o TVP proximal, deben recibir tratamiento anticoagulante en forma inmediata. Este tratamiento debe iniciarse idealmente antes de las cuatro a seis horas del ingreso a la consulta, excepto contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante. Las heparinas y sus derivados logran una anticoagulación rápida y efectiva y se utilizan habitualmente para esta etapa inicial del tratamiento. Todos los derivados de la heparina han demostrado en forma efectiva ser muy útiles en el comienzo de la anticoagulación de la ETV, tanto la HNF, HBPM y pentasacáridos.

En algunas circunstancias la HNF es la mejor alternativa como en pacientes inestables hemo-

dinámicamente, que requieren una reversión inmediata como en una cirugía de urgencia, pacientes con falla renal grave o en hemodiálisis, antes o después de una trombólisis o trombectomía o que requieran circuitos de circulación extracorpórea como en el ECMO. En todos estos escenarios será preferible internar al paciente y administrarle un goteo con bomba de infusión continua de heparina no fraccionada. En otros casos las HBPM y pentasacáridos permitirán un manejo más práctico con la aplicación subcutánea del anticoagulante en el domicilio del paciente. Para ayudarnos a definir a los pacientes que finalmente deberán internarse para el comienzo del tratamiento anticoagulante con heparina, debemos considerar una serie de criterios o situaciones clínicas que nos indican la gravedad del proceso y los riesgos de manejar el tratamiento en forma ambulatoria o no. Estos criterios se han definido como criterios HESTIA⁹¹. Hemos adaptado estos criterios a nuestro medio y propuesto para guías locales algunas normas de manejo para considerar el tratamiento ambulatorio de la ETV⁹². Ante un paciente con una trombosis aguda estará indicada la internación y eventual uso de anticoagulantes parenterales si presenta cualquiera de los siguientes criterios (incluye criterios HESTIA de exclusión para tratamiento ambulatorio):

1. Riesgo alto de sangrado (diátesis hemorrágica grave, plaquetopenia $<100 \times 10^9/L$, antecedente de hemorragia digestiva o de sangrado en el SNC, trauma reciente) o que presente un sangrado activo.

2. TEP sintomático con marcadores de riesgo moderado o alto con score PESI simplificado ≥ 1 (edad > 80 años, EPOC, cáncer, frecuencia cardíaca > 110 por minuto, presión arterial sistólica < 100 mmHg, saturación de oxígeno $< 90\%$ al aire).

3. Trombosis recurrente o trombosis extensa (posible uso de fibrinolíticos y/o trombectomía, inestabilidad hemodinámica o TVP ileofemoral con riesgo de *Flegmasia dolens*).

4. Trombosis venosa que requiera analgesia endovenosa para calmar el dolor.

5. Mal estado general o comorbilidad que requiera internación, como por ejemplo si tiene alto riesgo de caídas, anemia ($hb < 10g/dL$), edad > 75 años en paciente frágil, falla renal (cl creatinina < 30 mL/min), alcoholismo, cáncer activo,

infección que requiera internación, hepatopatía grave o HTA grave no controlada.

6. Sospecha clínica de cáncer que requiera internación para confirmar el diagnóstico.

7. Embarazo, obesidad > 140 kg o trombofilia de alto riesgo, como síndrome antifosfolípídico (SAFL).

8. Postoperatorio de cirugía mayor reciente (< 1 semana).

9. Paciente con difícil acceso al centro de salud por distancia, que no tiene contención familiar o con dificultades socioeconómicas en donde no tenga garantizada la adherencia al tratamiento anticoagulante.

Dosis y forma de uso: La HNF habitualmente se administra en forma endovenosa, buscando un efecto anticoagulante inmediato. Se utiliza como un bolo de 80 UI por kilo o típicamente 5000 UI y luego un goteo con una bomba de infusión continua ajustado al peso y con un monitoreo permanente de su efecto anticoagulante. Inicialmente se administran 400 UI por kg o 25 000 UI por día y se utiliza un nomograma ajustado con la heparinemia para corregir la dosis⁷⁵. En pacientes con muy alto riesgo de sangrado se podría considerar no darles el bolo inicial de HNF. Existe la posibilidad de usar la HNF en forma subcutánea con una dosis de carga de 333 UI por kg y luego 250 UI por kg cada 12 horas, pero la experiencia con el uso de dosis fijas subcutáneas de HNF es escasa en la literatura (Tabla 10).

Heparinas en trombosis y cáncer

En los últimos 30 años las HBPM han sido el tratamiento de elección en los meses iniciales de la trombosis en el paciente con cáncer, debido a la reducción en el riesgo de retrombosis comparado con la warfarina⁹³⁻⁹⁷. Esta recomendación de tratamiento solo con HBPM en trombosis y cáncer se basa en una serie de cinco estudios clínicos donde se evaluó el tratamiento tradicional de HBPM más AVK comparado con el uso exclusivo de HBPM⁹⁸⁻¹⁰². Y si bien existe cierta heterogeneidad en los trabajos con respecto al tipo de HBPM, número de pacientes reclutados y duración de tratamiento, los resultados combinados demuestran una significativa reducción del 40 a 50% de nuevos eventos trombóticos con la HBPM comparado con los dicumarínicos. En los dos trabajos prospectivos, aleatorizados

Tabla 10 | Dosis de inicio de HNF, HBPM y fondaparinux en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa⁹²

<p>Enoxaparina 1mg/kg SC cada 12 horas por al menos 5 días, más AVK (RIN 2-3) Alternativa: Enoxaparina 1.5 mg/kg día SC Alternativa: Bemiparina dosis fija SC Peso 50-70 kg: 7500 UI/día Peso < 50 kg: 5000 UI/día Peso 70-100 kg: 10 000 UI/día Peso > 100 kg: 12 500 UI/día</p>	<p>Iniciar AVK el primer día. La enoxaparina no debe ser suspendida hasta RIN > 2 en dos mediciones consecutivas. Realizar RIN cada 48 horas. Dosis inicial: acenocumarol 2 a 4 mg o warfarina 5 a 10 mg según la edad</p>
<p>Heparina no fraccionada bolo IV 5000 UI (80 UI/kg) y luego BIC 400 UI/kg y ajuste según nomograma por al menos 5 días, más AVK (RIN 2-3)</p>	<p>Iniciar AVK el primer día. La heparina no debe ser suspendida hasta RIN > 2 en dos mediciones consecutivas. Realizar RIN cada 48 horas. Dosis inicial: acenocumarol 2 a 4 mg o warfarina 5 a 10 mg según la edad</p>
<p>Fondaparinux dosis fija SC por al menos 5 días, más AVK (RIN 2-3) Peso < 50 kg: 5mg/día Peso 50-100 kg: 7.5 mg/día Peso > 100 kg: 10 mg/día</p>	<p>Iniciar AVK el primer día. El fondaparinux no debe ser suspendido hasta RIN > 2 en dos mediciones consecutivas. Realizar RIN cada 48 horas. Dosis inicial: acenocumarol 2 a 4 mg o warfarina 5 a 10 mg según la edad</p>
<p>Sólo pacientes con ETV si no pueden utilizar otros esquemas con DOACs, HBPM o HNF IV</p>	<p>HNF SC dosis fija Exclusivo con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min HNF bolo SC 333 UI/Kg, seguido de 250 UI/Kg cada 12 horas por al menos 5 días, más AVK (RIN 2-3)</p>
<p>Aclaramiento de creatinina <30 ml/min</p>	<p>Heparina no fraccionada según protocolo por al menos 5 días, más AVK (RIN 2-3) Enoxaparina no más de 0.5mg/kg cada 12 horas por al menos 5 días, más AVK (RIN 2-3) No usar fondaparinux</p>

SC: subcutáneo; BIC: bomba de infusión continua; AVK: antagonista de la vitamina K

más importantes^{98,99} se utilizó dalteparina como HBPM con una dosis en el primer mes de tratamiento de 200 UI/kg por día y luego ajustado un 25% a una dosis de 150 UI/kg. El primero de los estudios fue el CLOT, que tenía 70% de los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, más tratamiento de quimioterapia y mayor mortalidad, sugiriendo que se trataba de una

población comprometida. En este estudio se demuestra por primera vez que la HBPM tenía 45% menos recurrencia de trombosis que los AVK. Podríamos considerar diferentes aspectos para explicar la mayor efectividad de las HBPM en el paciente con cáncer que no vemos en otros escenarios de trombosis venosa. Es posible que los pacientes oncológicos tengan diferentes fac-

tores que generan mayor inestabilidad con los anticoagulantes orales AVK, como la presencia de vómitos por la quimioterapia, diarrea, necesidad de procedimientos frecuentes que requieren suspender la anticoagulación, compromiso hepático por el tumor, cambios de la dieta, aporte de alimentos hipercalóricos ricos en vitamina K, pérdida de peso y polifarmacia, entre otros. Estos factores hacen que mantener un rango estable de anticoagulación con los AVK sea en la práctica una tarea muy compleja que justifica el

inadecuado tiempo en rango terapéutico de apenas 47% en la rama warfarina del estudio CLOT⁹⁸.

La bempiparina y el fondaparinux han demostrado también efectividad en pacientes con trombosis y cáncer. Los estudios con bempiparina ELEBAMA¹⁰³ y TREBECA¹⁰⁴, muestran la eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo de la ETV en pacientes con cáncer (Tabla 11).

En los diferentes consensos tanto las sociedades de oncología ASCO y NCCN⁹³⁻⁹⁵ como las sociedades de hematología y hemostasia

Tabla 11 | Estudios prospectivos con heparina de bajo peso molecular en trombosis y cáncer

Estudio	ETV recurrente	Sangrado mayor	Muerte
CANTHANOX100 Warfarina vs. Enoxaparina 146 pacientes Duración: 3 meses	AVK 4% vs. HBPM 2.8%	AVK 16% vs. HBPM 7% Sangrado fatal 8% vs. 0% con HBPM	AVK 22% vs. HBPM 11%
CLOT⁹⁸ Warfarina vs. Dalteparina 500 pacientes Duración: 6 meses	AVK 17% vs. HBPM 9% p<0.001	AVK 4% vs. HBPM 6% NS	AVK 39% vs. HBPM 41% NS
ONCENOX¹⁰² Warfarina vs. enoxaparina 122 pacientes Duración: 7 meses	AVK 6.5 % vs. HBPM 10%	AVK 2.9% vs. HBPM 9%	AVK 32.4% vs. HBPM 32.8% NS
LITE 101 Warfarina vs. tinzaparina 200 pacientes Duración: 12 meses	AVK 16% vs. HBPM 7% p<0.001	AVK 7% vs. HBPM 7%	AVK 47% vs. HBPM 47% NS
CATCH⁹⁹ Warfarina vs. tinzaparina 900 pacientes Duración: 6 meses	AVK 10.5% vs. HBPM 7.2% NS	AVK 2.4% vs. HBPM 2.7% NS	AVK 32.2% vs. HBPM 34.7% NS
ELEBAMA¹⁰³ Bempiparina 89 pacientes Duración 6 meses	HBPM 2.4%	HBPM 1.3%	
TREBECA¹⁰⁴ Bempiparina y enoxaparina 245 pacientes Duración 12 meses	HBPM 4%	0.89% y 0.75%	

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; AVK: anticoagulantes antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular

como ITAC, ISTH, ASH⁹⁶⁻⁹⁷, y las guías locales, recomiendan (recomendación IA) el uso de una HBPM sobre los antagonistas de la vitamina K en los primeros 6 meses de tratamiento de una ETV en pacientes con un tumor activo. Sin embargo, las HBPM tienen algunas limitaciones entre las que podemos mencionar:

1) El costo del medicamento, si no está cubierto por el sistema de salud, ya que el acceso a una HBPM en dosis anticoagulante es extremadamente oneroso si lo debe abonar el paciente.

2) La regular o mala tolerancia a inyecciones diarias subcutáneas durante 6 o más meses que justifica el alto abandono al tratamiento por pacientes y médicos.

3) No tienen un agente reversor inmediato en caso de un sangrado con riesgo de vida. La protamina solo revierte el 50% del efecto anticoagulante de las HBPM.

4) Tiene mayor riesgo de sangrados en pacientes con insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina menor a 30 ml por minuto por la excreción renal de la droga y su uso debe ser prudente en estos casos.

5) Se requiere que el paciente aprenda a autoinyectarse o de un sistema de manejo domiciliario por enfermería.

La recomendación de uso de las HBPM como estándar de manejo en la trombosis y cáncer ha cambiado con el advenimiento de los anticoagulantes orales directos (DOACs) que en pacientes con bajo riesgo de sangrado han resultado mejores que los AVK y equiparables a las HBPM^{1,105,106}.

Hoy debemos considerar que existe un grupo de pacientes con trombosis y cáncer que se ha beneficiado de la alternativa oral a las HBPM utilizando DOACs. Tres de los agentes anti Xa orales directos (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) han demostrado una efectividad y seguridad semejante a las HBPM en los pacientes con cáncer y trombosis, incluidos pacientes con enfermedad oncológica avanzada y poliquimioterapia. De esta manera, en muchos casos se ha reemplazado el complicado uso crónico de anticoagulantes inyectables parenterales en cáncer y trombosis.

Sin embargo, en algunas circunstancias el paciente oncológico se beneficia todavía del uso de las HBPM y deben mantenerse como la mejor alternativa posible de tratamiento anticoagulante. Por ejemplo, en el caso de pacientes muy sintomáticos por la trombosis, con dolor y gran masa trombotica, el efecto antiinflamatorio, antiangiogénico y analgésico de las heparinas podría ser beneficioso¹⁰⁷. Otro paciente complejo es el que presenta plaquetopenia grave y una trombosis aguda que requiere anticoagulación. En estos casos se debe utilizar una HBPM antes que un anticoagulante directo, como se sugiere en guías actuales de manejo del paciente plaquetopénico¹⁰⁸ (Tabla 12). Otra de las circunstancias donde se debe optar por las HBPM es en los pacientes con tumores activos en el tubo digestivo y tracto genitourinario, porque los DOACs aumentan el sangrado local en esas circunstancias, solo por estar en contacto con las mucosas. Por el contrario, las HBPM no tienen actividad anticoagulante por fuera del torrente sanguíneo y no aumentan el sangrado local. En pacientes con un tumor primario del SNC o con metástasis y trombosis venosa las HBPM parecen ser más seguras que otros anticoagulantes orales y son preferidas como primera indicación en la mayoría de las guías como las del ITAC, ISTH y ASH^{96,97,105}. Recientemente han aparecido registros donde se han utilizado anticoagulantes directos en pacientes con un tumor en el SNC, pero no son estudios prospectivos y aún no podemos sacar conclusiones definitivas sobre la seguridad en estos casos. También se ha sugerido usar como primera opción de anticoagulación a las HBPM en pacientes con vómitos por la quimioterapia, mucositis, alteraciones estructurales en el tubo digestivo post gastrectomía o interferencia medicamentosa con los DOACs.

Puente a una cirugía y manejo perioperatorio (bridging)

Aproximadamente el 10% de los pacientes crónicamente anticoagulados con AVK o anticoagulantes directos deberán suspender el tratamiento en forma transitoria para un procedimiento invasivo o quirúrgico en algún momento durante su enfermedad. Las heparinas, y especialmente las HBPM, históricamente se han utilizado como puente de los dicumarínicos en pacientes con alto riesgo tromboembólico, a pesar de que su uso no está aprobado en este escenario clínico por las autoridades regulatorias de salud (ANMAT). La dosis y duración del tratamiento anticoagulante puente dependerá del riesgo

Tabla 12 | Uso de anticoagulantes parenterales en el paciente trombocitopénico¹⁰⁸

Anticoagulantes	
Plaquetas > 100 x 10 ⁹ /L	Anticoagulación habitual según guías sin cambios
Plaquetas 50-100 x 10 ⁹ /L	<p>Profilaxis primaria ETV (internado) en paciente alto riesgo (Padua ≥4 o Caprini ≥5) HBPM enoxaparina 40 mg/d o rivaroxabán 10 mg/d o apixabán 2.5 mg c/12h. Preferir HBPM sobre DOACs</p> <p>ETV - Dosis plena anticoagulación según guías aguda - Contraindicados trombolíticos IV - Preferir HBPM enoxaparina 1mg/kg c/12h</p> <p>SCA - HNF 50-70 UI / kg previo a angioplastia</p>
Plaquetas 25-50 x 10 ⁹ /L	<p>ETV profilaxis primaria: solo mecánica o en casos de muy alto riesgo de trombosis HBPM: enoxaparina 20 mg/d</p> <p>a) ETV alto riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> - TEP/TVP proximal sintomático + primer mes del diagnóstico - ETV recurrente o TF de alto riesgo (SAFL) <p>b) ETV de bajo riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> - TVP distal - TEP incidental - TVP M superior por catéter - ETV > 1° mes diagnóstico <p>RVM: HBPM dosis intermedia SCA: HNF 30-50 UI/kg o fondaparinux 2.5 mg + HNF 2000 UI bolo si angioplastia</p> <p>ETV profilaxis primaria: Solo profilaxis mecánica</p> <p>TEP/TVP: NO anticoagulación, evaluar FVCI, evaluar retirar el catéter</p> <p>RVM: Considerar HBPM enoxaparina 40 mg/día SCA: NO HNF, NO fondaparinux, SI AAS y angioplastia</p>
Plaquetas < 25 x 10 ⁹ /L	<p>ETV profilaxis primaria: Solo profilaxis mecánica</p> <p>TEP/TVP: NO anticoagulación, evaluar FVCI, evaluar retirar el catéter</p> <p>RVM: Considerar HBPM enoxaparina 40 mg/día SCA: NO HNF, NO fondaparinux, SI AAS y angioplastia</p>

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; DOACs: anticoagulantes orales directos; RVM: reemplazo valvular mecánico; SCA: síndrome coronario agudo; HNF: heparina no fraccionada; FVCI: filtro de vena cava inferior; TEP: tromboembolismo de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda AAS: ácido acetil salicílico

de trombosis basal del paciente y del riesgo de sangrado del propio procedimiento, que definirá cuando se reinicia el AVK o DOAC después de la intervención. La HBPM se puede suspender 12 a 24 horas previo a la cirugía. Se debe preferir no administrar HBPM 24 horas antes de la cirugía

si el paciente recibe una dosis anticoagulante y el procedimiento tiene elevado riesgo de sangrado, por ejemplo, para una anestesia peridural o una cirugía mayor. Por el contrario, si el puente se hace con HNF, como su vida media es mucho más corta, basta con suspender el goteo endove-

noso 4 horas antes de la cirugía¹⁰⁹. Para el reinicio de la anticoagulación también se utiliza HBPM o HNF cabalgando con los AVK hasta conseguir un rango de anticoagulación adecuado.

La dosis de heparina que utilizemos en el puente dependerá de la enfermedad de base por la cual recibe el tratamiento anticoagulante. Cuando el riesgo tromboembólico es alto, superior al 10% por año, se deben utilizar dosis anticoagulantes de HBPM o HNF (Tabla 13). Con procedimientos en pacientes con menor riesgo de trombosis, pero aún significativo, se pueden usar dosis intermedias de heparina con un bajo nivel de evidencia. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes crónicamente anticoagulados

por fibrilación auricular que tienen bajo riesgo embólico, no será necesario el uso de heparinas, ya que el riesgo trombótico es menor al 4% por año y la posibilidad de un sangrado supera al riesgo de una embolia por la arritmia¹¹⁰.

En los pacientes tratados con DOACs no se recomienda el puente con heparinas, dado que la vida media corta de estos anticoagulantes es semejante a la de las HBPM y basta con suspenderlos unos días antes, según la función renal. En los casos en que se planea reiniciar la anticoagulación con DOACs, especialmente luego de cirugías con alto riesgo de sangrado, podríamos considerar el uso de HBPM en baja dosis posterior al procedimiento, por ejemplo, con enoxa-

Tabla 13 | Marcadores de riesgo tromboembólico perioperatorio y dosis de heparinas de bajo peso molecular sugerida (Modificado de Guías Argentinas de la Sociedad Argentina de Hematología)

Categoría de riesgo trombótico	Válvula cardíaca mecánica	FA	ETV
<p>Alto >10% de riesgo anual de trombosis</p> <p>Dosis plena de HBPM o de HNF</p> <p>Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Posición mitral (Star-Edwards, Bjork-Shiley) - Posición mitral y aórtica - AIT o ACV reciente (<6 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> - CHA₂DS₂VA: 6-9 - ACV o AIT reciente (<3 meses) - Enfermedad valvular reumática 	<ul style="list-style-type: none"> - ETV reciente (<3 meses) - Trombofilias de alto riesgo: deficiencia de PC, PS o antitrombina; síndrome antifosfolípido; homocigotas para factor V Leiden y protrombina G20210A; trombofilias combinadas - Cáncer activo (tratado hace < 6 meses o paliativos)
<p>Moderado 4-10% de riesgo anual de trombosis</p> <p>Considerar dosis media de HBPM</p> <p>Enoxaparina 1 mg/kg/día o 40 mg cada 12 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Válvula aórtica bivalva con otro factor de riesgo de ACV 	<ul style="list-style-type: none"> CHA₂DS₂VA: 4-5 	<ul style="list-style-type: none"> - ETV entre 3-12 meses - ETV recurrente - Trombofilias: heterocigota para factor V Leiden y protrombina G20210A
<p>Bajo <4% de riesgo anual de trombosis</p> <p>Nada o baja dosis</p> <p>Enoxaparina 40 mg/día</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Válvula aórtica bivalva sin otro factor de riesgo de ACV 	<ul style="list-style-type: none"> CHA₂DS₂VA: 2-3 (sin ACV ni AIT previo) 	<ul style="list-style-type: none"> ETV > 12 meses

FA: fibrilación auricular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; AIT: Ataque isquémico transitorio; ACV: accidente cerebro vascular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; PC: proteína C; PS: proteína S

parina 40 mg por día, puesto que, por el rápido y completo efecto anticoagulante de los directos, existe riesgo de sangrado si los instauramos precozmente luego del procedimiento.

Heparina en el embarazo

El embarazo se caracteriza por un estado protrombótico, y aproximadamente 1/1000 nacimientos pueden presentar tromboembolismo venoso (TEV), siendo éste una causa importante de morbi-mortalidad materna. El tratamiento anticoagulante o profiláctico de elección en esta población es la heparina y sus derivados, las HBPM y fondaparinux¹¹¹. Estas drogas tienen categoría “B” según la clasificación de medicamentos para riesgo obstétrico hecha por la FDA, es decir que estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados adecuados en embarazadas, y se acepta su uso en la práctica habitual. Por el contrario, los DOACs tienen categoría de riesgo “C” y presentan riesgo potencial para el feto, puesto que atraviesan la barrera placentaria y los AVK son categoría “D” que evidencia riesgo fetal demostrado en publicaciones científicas. Ni la HNF ni las HBPM atraviesan la barrera placentaria, por lo que no están asociadas con riesgos de sangrado fetal y se las considera drogas seguras durante el embarazo.

El agente de elección entre las heparinas es la HBPM, ya que comparada con HNF se asocia a menor riesgo de alergia, osteoporosis y trombocitopenia inducida por heparina. También es de más fácil administración en la dosis de profilaxis, ya que se requiere una sola administración SC al día comparado con 2 o 3 aplicaciones

de la HNF. Cuando se requiere dosis anticoagulante, la HBPM permite el uso subcutáneo ambulatorio comparado con el uso endovenoso de la HNF^{111,112}. Por otro lado, el fondaparinux debe reservarse para pacientes con alergia grave a las heparinas o con trombocitopenia inducida por heparina, ya que la experiencia en embarazo con esta droga es limitada, especialmente en el primer trimestre de embarazo^{113,114}.

Para profilaxis de ETV se recomiendan dosis bajas de HBPM y no dosis intermedia ajustada a peso, acorde a los resultados del estudio *HiLoW (Heparin in Low Weight)*¹¹⁵. Tampoco se recomiendan dosis intermedias para el tratamiento de síndrome antifosfolipídico (SAFL) obstétrico. Además, si bien las dosis intermedias no se asociaron a mayor sangrado, pueden dificultar el manejo periparto y el acceso a analgesia peridural en las pacientes embarazadas con trombo-profilaxis (Tabla 14).

En Argentina, la HBPM de elección en embarazo es enoxaparina, aunque su uso está fuera de prospecto. Otra HBPM, la bemiparina, tiene escasa evidencia de uso en embarazo, pero se ha evaluado en algunos estudios para trombo-profilaxis post parto o cesárea, comparado con enoxaparina y en mujeres con antecedentes de muerte fetal^{116,117}. No hay trabajos que evalúen la seguridad de dosis terapéutica de bemiparina en estas pacientes y no está recomendado su uso como primera alternativa en embarazo.

El dosaje de anti-Xa para monitoreo del uso de HBPM no está recomendado para el seguimiento en pacientes que utilizan dosis preventivas de ETV en el embarazo. Con dosis terapéutica de HBPM, las guías recomiendan no monitorear rutinariamente ni ajustar dosis acorde a los resul-

Tabla 14 | Dosis aceptadas de heparina de bajo peso molecular para tratamiento y profilaxis de enfermedad tromboembólica en embarazo

Dosis terapéuticas	Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas*
	Dalteparina 200 UI/kg/día o 100 UI/kg cada 12 horas
	Tinzaparina 175 UI/kg cada 24 horas
	Nadroparina 86 UI/kg cada 12 horas o 171 U/kg/día
Dosis profilácticas	Enoxaparina 40 mg cada 24 horas*
	Dalteparina 5000 UI cada 24 horas
	Tinzaparina 4500 UI cada 24 horas
	Nadroparina 2860 UI cada 24 horas

*Enoxaparina es la única heparina de bajo peso molecular disponible en Argentina

tados de anti-Xa debido a que no hay datos de estudios controlados aleatorizados que evalúen los beneficios de las dosis ajustadas en cuanto a mortalidad, síndrome post trombótico o hipertensión pulmonar crónica en esta población¹¹². Sin embargo, el dosaje de anti-Xa puede ser de utilidad en pacientes embarazadas con insuficiencia renal, pesos extremos o al momento del parto¹¹³. La única excepción para monitoreo son las pacientes con reemplazos valvulares mecánicos, donde el riesgo trombótico es muy elevado y se recomienda mantener niveles de anti-Xa entre 0.8-1.2 UI/mL a las 4-6 horas de la administración de enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas¹¹⁸.

a) Tratamiento del tromboembolismo venoso en el embarazo: La ETV puede presentarse en cualquier momento del embarazo. El riesgo está presente desde el comienzo del mismo y continúa incrementándose a lo largo de la gestación. Es 15 a 35 veces mayor comparado con una población de igual edad no embarazada. Durante el período de puerperio inmediato y hasta 6 semanas post parto, el riesgo de ETV aumenta 84 veces comparado con mujeres no parturientas y se normaliza a las 12 semanas post parto. El riesgo absoluto luego de las 6 semanas post parto es $< 1/10\ 000$, por lo que la profilaxis parece no ser necesaria entre la semana 6 y 12 en la mayoría de los pacientes⁸⁶. El 75-80% de los eventos de trombosis se presentan como trombosis venosa profunda y solo el 20-25% como embolia pulmonar. Es frecuente el compromiso de venas ilíacas y pélvicas, mayormente del lado izquierdo. El tratamiento de elección es la HBPM. La HNF endovenosa se prefiere en pacientes con insuficiencia renal, compromiso hemodinámico, o en la cercanía del momento del parto para facilitar el manejo del nacimiento. Luego del parto se puede pasar a un anticoagulante AVK ya que, a diferencia de los DOACs, no están contraindicados en la lactancia.

b) Profilaxis de tromboembolismo venoso en el embarazo: Hay tres elementos a evaluar antes de decidir si utilizar trombo profilaxis en el embarazo: El antecedente de tromboembolismo venoso previo del paciente, la presencia de una trombofilia y factores de riesgo clínicos preexistentes o asociados al embarazo:

1) ETV previo: El antecedente de tromboembolismo venoso previo es el principal factor de

riesgo para trombosis durante el embarazo. El riesgo de recurrencia depende de la causa de la trombosis previa y es de 1.1% si se asocia a un factor de riesgo no hormonal transitorio (como cirugía, trauma o inmovilidad), de 3.6% en mujeres con antecedentes de trombosis no provocada y llega al 6-10% en ETV provocada por un factor hormonal como anticonceptivos o embarazo previo¹¹¹. En el post parto el riesgo de recurrencia es de 6-15%, independientemente del factor desencadenante de la trombosis previa¹¹². La recomendación para trombo-profilaxis en embarazo en pacientes con antecedente de trombosis no provocada o relacionada a factor hormonal, es profilaxis durante todo el embarazo desde su confirmación y post parto por al menos 6 semanas^{112,113}. Si el evento previo es un factor de riesgo clínico menor o transitorio, solo se realiza tromboprofilaxis en el puerperio y por un período de 6 semanas.

2) Presencia de trombofilia: En el caso de una trombofilia hereditaria, para decidir la indicación de profilaxis en estas pacientes es importante considerar si la trombofilia es un hallazgo de laboratorio (estudios solicitados sin antecedentes de trombosis personal o familiar), si hay antecedentes familiares de primer grado con ETV y si la trombofilia es de "alto" o "bajo" riesgo (Tabla 15). Entendemos como trombofilia de alto riesgo al SAFL, al factor V de Leiden (FVL) homocigota, a la mutación de la protrombina 20210 (PT20210) homocigota, FVL heterocigota + PT20210 heterocigota, deficiencia grave de proteína C, S o antitrombina¹¹¹. En las guías internacionales hay diferencias en cuanto a que paciente con trombofilia hereditaria debe recibir trombo-profilaxis o no^{112,119}. En el SAFL podemos encontrar complicaciones placentarias o ETV en el embarazo. La profilaxis con HBPM está indicada en esta población durante todo el embarazo. Si existe antecedente de complicaciones obstétricas se asocia a aspirina. Una revisión sistemática demuestra beneficio en la tasa de nacidos vivos con HBPM en dosis de profilaxis (enoxaparina 40 mg por día), por lo que es el tratamiento de elección en este grupo de pacientes¹¹¹.

3) Factores clínicos de riesgo de ETV: A la fecha no hay scores validados que evalúen el uso de heparina como profilaxis en embarazo y si-

Tabla 15 | Recomendaciones de guías internacionales para trombopprofilaxis con heparinas en embarazo y post parto en mujeres con trombofilia hereditaria sin historia de enfermedad tromboembólica venosa*

Tipo de trombofilia	Historia familiar de ETV 1° grado	ACCP 2012		RCOG 2015		ASH 2018	
		Embarazo	Post parto	Embarazo	Post parto	Embarazo	Post parto
FVL heterocigota	No	No	No	+/-	+/-	No	No
	Sí	No	Sí	+/-	Sí	No	No
PT20210 heterocigota	No	No	No	+/-	+/-	No	No
	Sí	No	Sí	+/-	Sí	No	No
Deficiencia proteína C	No	No	No	Sí	Sí	No	No
	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Deficiencia proteína S	No	No	No	Sí	Sí	No	No
	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Deficiencia antitrombina	No	No	No	Sí	Sí	No	No
	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
FVL homocigota	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PT20210 homocigota	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí
FVL heterocigota	No	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí
	Sí	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí
+ PT20210 heterocigota							

*Adaptado de Middeldorp¹¹¹

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FVL: factor V de Leiden; PT20210: protrombina 20210; ACCP: Colegio Americano de Cirujanos Torácicos; RCOG: Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido; ASH: Sociedad Americana de Hematología

tuaciones clínicas de riesgo de ETV. La única guía que contempla estos factores es la británica RCOG¹¹⁸, donde se combinan factores clínicos preexistentes como edad, obesidad, antecedente familiar de primer grado con trombosis venosa, factores obstétricos como cesárea y preeclampsia y factores de riesgo transitorios como síndrome de hiperestimulación ovárica, inmovilidad, etc. Si el score tiene más de 4 puntos, se debería considerar tromboprofilaxis desde el inicio del embarazo. Si el puntaje es de al menos 3 puntos la trombopprofilaxis se comienza desde la semana 28 de embarazo y permanece durante el puerperio. Como factores de riesgo, el antecedente de ETV y las trombofilias de alto riesgo suman 3 puntos cada una en el marcador, la edad mayor a 35 años, el IMC > 30 kg/m² al inicio del embarazo, la historia familiar de ETV, la cesárea

previa, reposo prolongado y los embarazos múltiples, suman 2 puntos cada uno y la historia de multiparidad mayor a 3, preeclampsia, trombofilias de bajo riesgo, historia de prematuridad en embarazos previos, deshidratación y tabaquismo suman 1 punto cada uno. Este sistema de puntuación de riesgo de trombosis no tiene el consenso de otras sociedades científicas, aunque en otras guías para embarazo se reconocen factores clínicos asociados con mayor riesgo de trombosis durante esta etapa (Tabla 16).

c) Uso de heparina para prevenir complicaciones obstétricas en el embarazo: No se ha confirmado la asociación entre trombofilia hereditaria y abortos tempranos recurrentes, así como tampoco la ventaja del uso de HBPM en estas mujeres para mejorar la tasa de nacidos vivos. Recientemente se conocieron los resulta-

Tabla 16 | Factores de riesgo para tromboembolismo venoso en el embarazo

FR preexistentes OR (IC 95%)	FR asociado al embarazo OR (IC 95%)	FR transitorio OR (IC95%)
ETV previo 24.8 (17.1-36)	Hemorragia periparto (>1L) 4.1 (2.3-7.3)	Síndrome de hiperestimulación ovárica 87.3 (54.1-140.8)
Obesidad (IMC > 30) 4.4 (3.4-5.7)	Infección post parto 4.1 (2.9-5.7)	Inmovilización preparto (reposo estricto > 1 semana) o IMC > 25 62.3 (11.5-337)
Historia familiar ETV 2.2 (1.9-2.6)	Muerte fetal 6.2 (2.8-14.1)	Inmovilización preparto (reposo > 1 semana) o IMC < 25 = 7.7 (3.2-19)
Edad > 35 años 1.5 (1.1-2.2)	Preeclampsia 3.1 (1.8-5.3)	
	Embarazo múltiple 2.7 (1.6-4.5)	

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; FR: factor de riesgo

dos del estudio ALIFE-2, un trabajo prospectivo, aleatorizado, para evaluar mujeres con trombofilia hereditaria (deficiencia de AT, PC, PS, FVL o PT20210)¹¹⁴. Se incluyeron pacientes con dos o más abortos recurrentes, donde un grupo recibió tratamiento con HBPM dosis profiláctica y el otro solo medidas de cuidado habitual sin heparina. La tasa de nacidos vivos fue igual en ambos grupos (71% grupo HBPM y 72% tratamiento habitual). En consecuencia, en la actualidad no se recomienda el estudio de trombofilias hereditarias en mujeres con abortos recurrentes, ni la profilaxis con enoxaparina. Tampoco está indicada la administración de heparina en pacientes con complicaciones tardías de la placenta o pérdidas de embarazo inexplicadas¹¹¹⁻¹¹³.

d) Uso de heparina en pacientes con reemplazo valvular mecánico en el embarazo: Estas pacientes tienen alto riesgo de complicaciones trombóticas y el uso de HBPM no es tan efectivo como en el tratamiento de la ETV. Las guías del *American College of Cardiology* recomiendan utilizar HBPM o HNF en primer trimestre en pacientes que habitualmente requieran dosis de warfarina > 5 mg/día para lograr RIN óptimo, ya que en esta dosis elevada el riesgo de embriopatía supera el riesgo de trombosis¹¹⁸. Como alternativa a los AVK se sugiere HNF endovenosa dosis ajustada o HBPM ajustada a peso con controles de anti-Xa a las 4-6 horas para mantener valo-

res de 0.8 a 1.2 UI/mL. En el segundo y tercer trimestre se recomienda continuar con antagonistas de vitamina K, y rotar a HBPM o HNF a dosis ajustadas al menos una semana antes del parto para minimizar el riesgo de sangrado materno y fetal.

e) Manejo de la heparina periparto: El uso de la heparina periparto debería ser coordinado por un equipo multidisciplinario que incluya al hematólogo, obstetra y anestesista. Los objetivos son disminuir el riesgo de sangrado obstétrico y de hematoma espinal, permitir el acceso a la analgesia peridural y evitar el uso de anestesia general en esta población. Si bien el hematoma epidural en obstetricia es muy poco frecuente (menos de 1/150 000 partos) las consecuencias son graves¹²⁰. Las guías ASH 2018¹¹² recomiendan inducción del parto en pacientes que reciben dosis terapéuticas de HBPM, pero para dosis de profilaxis solo suspenderlas previo al parto. Es importante el diálogo con la familia considerando sus preferencias y educar a la paciente para que, en caso de síntomas de inicio de trabajo de parto, se omita la dosis de HBPM. Se sugiere para pacientes en plan de cesárea programada suspender la HNF en dosis profiláctica subcutánea 4 a 6 horas antes de la cirugía y en dosis terapéuticas endovenosa 4 horas previo y monitorizar con APTT antes del procedimiento. Para las HBPM en dosis de profilaxis, se sugiere suspender 12

horas antes y en dosis terapéutica suspender 24 a 48 horas previo a la cesárea. En el reinicio de anticoagulación o período post parto, la HNF en dosis profiláctica subcutánea esperar ≥ 1 hora post anestesia raquídea o remoción de catéter epidural si no hay signos de sangrado obstétrico. Para la dosis terapéutica endovenosa de HNF esperar al menos 1 hora post anestesia raquídea o remoción de catéter epidural y solo restaurar la bomba de heparina si no hay evidencias de sangrado. En el caso de HBPM en dosis profilácticas de debe esperar 12 horas post anestesia raquídea para restaurar o iniciar trombo-profilaxis y en dosis anticoagulante esperar 24 horas post anestesia raquídea para restaurar o iniciar dosis terapéuticas¹²¹.

Heparina en el paciente coronario agudo

El uso de anticoagulantes parenterales en el paciente coronario tiene por objetivo, junto con los antiagregantes, evitar la progresión a un infarto de miocardio y ayudar a limitar el daño isquémico al inhibir la activación de la trombina y formación de fibrina. La heparina comenzó a indicarse en síndrome coronario agudo en la década del 60, cuando se reconoce la importancia de la trombosis en la fisiopatología del infarto de miocardio y la angina inestable. En la década del 80, la HNF era la mejor alternativa para detener la formación de un coágulo, pero en 1996 se publicaron los primeros trabajos con HBPM liderados por el equipo de Gurfinkel de Argentina¹²². En 1996 se publicó el estudio FRISC con dalteparina¹²³ y en 1997 el estudio ESSENCE con enoxaparina en pacientes con angina inestable a una dosis de 1 mg/kg cada 12 horas durante al menos 72 horas¹²⁴. En el estudio ESSENCE la HBPM reduce los eventos isquémicos 24% comparado con la HNF, sin un aumento de los sangrados y permitiendo el manejo subcutáneo sin monitoreo de coagulación. Entre otras ventajas las HBPM pueden lograr una anticoagulación más predecible que la HNF y mayor efectividad en el paciente con angina inestable. En una serie de estudios posteriores se demostró que las HBPM reducen las complicaciones por sangrado comparado con el tratamiento tradicional con HNF¹²⁵. En otro escenario también se demuestra que la HBPM es más efectiva y segura en pacientes que requieren una angioplastia coronaria^{122,125}, pero

no todos los estudios pueden confirmarlo¹²⁶. Esta discrepancia se puede deber a diferencias en los pacientes, en el tiempo de retiro de los introductores, en la dosis de heparina y en la forma de administración (EV vs.SC)^{125,126}. La HBPM es hoy el estándar de manejo en la unidad coronaria y la HNF ha quedado reservada para el paciente que requiere una angioplastia primaria o en plan de terapia trombolítica. También se prefiere a la HNF en la cirugía de revascularización coronaria, en pacientes con alto riesgo de sangrados o en el caso de insuficiencia renal grave¹²⁷⁻¹²⁹.

La dosis de HNF en angina inestable o infarto de miocardio requiere un bolo de 60 UI/ kg (habitualmente 5000 UI) y una dosis de mantenimiento de 12 UI/kg/hora, con un máximo de 1000 UI por hora. En los pacientes sometidos a una angioplastia la dosis es de 50 a 70 UI/ kg buscando un ACT de 250 a 350 segundos. La dosis de HBPM está siempre precedida por un bolo endovenoso, en el caso de la enoxaparina de 40 mg, y luego se administra 1 mg/kg cada 12 horas subcutáneo con un máximo de 100 mg cada 12 horas por entre 2 y 8 días. En pacientes con insuficiencia renal o mayores de 75 años, esta dosis se ajusta.

La bivalirudina, un antitrombínico parenteral actualmente no disponible en Argentina, demostró una disminución significativa de las complicaciones por sangrado de 40 a 50% comparada con el uso combinado de HNF más inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa. Otro anticoagulante parenteral, el fondaparinux, redujo significativamente el sangrado comparado con enoxaparina con igual eficacia en el paciente coronario. La dosis del pentasacárido en estos casos es de 2.5 mg por día. Este dato resultó especialmente importante en la unidad coronaria por la reducción de 50% del sangrado mayor (4.1 % comparado con 2.2%), ya que la presencia de una hemorragia en un evento isquémico coronario duplica la mortalidad del paciente. El fondaparinux, en el caso de una angioplastia, requiere el uso adicional de un bolo de heparina por el riesgo aumentado de trombosis del catéter que provoca¹³⁰⁻¹³¹. El registro CRUSADE demostró que 42% de los pacientes en unidad coronaria recibieron un agente antitrombótico por encima de la dosis recomendada y esto se relacionó con mayor sangrado. Elegir el mejor tratamiento antitrombótico en el sín-

drome coronario agudo también incluye elegir el tratamiento que da menos sangrado, en la dosis correcta y ajustada al riesgo hemorrágico individual de cada caso. La recomendación de doble tratamiento antiagregante en pacientes con isquemia coronaria aguda, con o sin supra desnivel ST, aumenta el riesgo de sangrado cuando se combina con heparina, como se observó en el estudio CURE¹². Por otro lado, comparado con el clopidogrel, contamos con otros agentes antiagregantes más potentes como el prasugrel o ticagrelor que también aumentan el riesgo de

sangrado^{132,133}. En el estudio ACCOAST¹³⁴, el sangrado aumenta cuando se usa prasugrel junto con heparina previo al cateterismo, incluso con una menor dosis.

Agradecimientos: A los laboratorios Siemens Healthcare, Roche, Werfen, Medica-Tec, Gobbi Novag y Elea por haber contribuido con los fondos necesarios para esta publicación. Cabe aclarar que ninguno de los laboratorios participó del contenido ni en las recomendaciones del manuscrito.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- García DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e24S-e43S.
- Weitz DS, Weitz JI. Update on heparin: what do we need to know? *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29:199-207.
- Qiu M, Huang S, Luo C, Wu Z, Liang B, Huang H, Ci Z, Zhang D, Han L, Lin J. Pharmacological and clinical application of heparin progress: An essential drug for modern medicine. *Biomed Pharmacother* 2021; 139:111561.
- Wang P, Chi L, Zhang Z, Zhao H, Zhang F, Linhardt RJ. Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym* 2022; 295:119818.
- Mousa SA. Heparin and low molecular weight heparin in thrombosis and beyond. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:1181-6.
- Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D, et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 58-73.
- Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the new millennium. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 Suppl 1: 5-21.
- Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 313-41.
- Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21:1372-92.
- Hogwood J, Mulloy B, Lever R, Gray E, Page CP. Pharmacology of heparin and related drugs: an update. *Pharmacol Rev* 2023; 75: 328-79.
- Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1:1309-12.
- Linhardt RJ. 2003 Claude S. Hudson Award address in carbohydrate chemistry. Heparin: structure and activity. *J Med Chem* 2003; 46: 2551-64.
- Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017; 117: 437-44.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):141S-159S.
- Baluwala I, Favalaro EJ, Pasalic L. Therapeutic monitoring of unfractionated heparin - trials and tribulations. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 595-605
- Beurskens DMH, Huckriede JP, Schrijver R, Hemker HC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GAF. The anticoagulant and non anticoagulant properties of heparin. *Thromb Haemost* 2020; 120:1371-83.
- Levy JH, Sniecinski RM, Rocca B, et al. Defining heparin resistance: communication from the ISTH SSC Subcommittee of Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2023; 21: 3649-57.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e419S-e496S.
- Krishnaswamy A, Lincoff AM, Cannon CP. Bleeding complications of unfractionated heparin. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 77-84.

20. Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol* 2014; 62: 32-7.
21. Martínez-González J, Rodríguez C. New challenges for a second-generation low-molecular-weight heparin: focus on bemiparin. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 625-34.
22. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 313-41.
23. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 163: 41-53
24. Dean CL. An overview of heparin monitoring with the Anti-Xa assay. *Methods Mol Biol* 2023; 2663: 343-53.
25. Safani M, Appleby S, Chiu R, Favalaro EJ, Ferro ET, Johannes J, Shelth. Application of Anti Xa assay in monitoring unfractionated heparin therapy in contemporary antithrombotic management. *Expert Rev Hematol* 2023; 16: 1-8
26. Castellone D, Moser K, van Cot E. H47-A2. One stage prothrombin time test and activated partial thromboplastin time test, approved guideline 3rd edition. Clinical and Laboratory Standard Institute 2023. En: <https://clsi.org>; consultado febrero 2025.
27. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: issues and recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 253-60.
28. Newall F. Anti-factor Xa (anti-Xa) assay. *Methods Mol Biol* 2013; 992: 265-72.
29. Kitchen S, Theaker J, Preston FE. Monitoring unfractionated heparin therapy: relationship between eight anti-Xa assays and a protamine titration assay. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:137-44.
30. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 782-98.
31. Hollestelle MJ, van der Meer FJM, Meijer P. Quality performance for indirect Xa inhibitor monitoring in patients using international external quality data. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1921-30.
32. Adcock DM, Hoefner DM, Kottke-Marchant D, Marlar RA, Szamosi DI, Warunek DJ. H21-A5. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays: Approved guideline. 5th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. En: <https://clsi.org>; consultado enero 2025.
33. Gremillet M, Talon L, Lebreton A, Sinégre T. Monitoring heparin therapy: stability of two different anti-Xa assays using blood samples collected in citrate-containing and CTAD tubes. *Thromb J* 2023; 21:21.
34. Billoir P, Clavier T, Guilbert A, et al. Is citrate theophylline adenosine dipyridamole better than citrate to survey unfractionated heparin treatment? Has delayed centrifugation a real impact on this survey? *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48: 277-83.
35. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972; 287: 324-7.
36. Cuker A, Ptashkin B, Konkle BA, et al. Interlaboratory agreement in the monitoring of unfractionated heparin using the anti-factor Xa-correlated activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 80-6.
37. Manzato F, Mengoni A, Grilenzoni A, Lippi G. Evaluation of the activated partial thromboplastin time (APTT) sensitivity to heparin using five commercial reagents: implications for therapeutic monitoring. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 975-80.
38. Marlar RA, Gausman JN. The effect of instrumentation and laboratory site on the accuracy of the APTT-based heparin therapeutic range. *Int J Lab Hematol* 2012; 34: 614-20.
39. Lardinois B, Hardy M, Michaux I, et al. Monitoring of unfractionated heparin therapy in the intensive care unit using a point-of-care aPTT: a comparative, longitudinal observational study with laboratory-based aPTT and Anti-Xa activity measurement. *J Clin Med* 2022; 11: 1338.
40. Arachchilage DRJ, Vipond L, Laffan M. Limitations on point care APTT for monitoring of unfractionated heparin in intensive care patients. *Thromb Res* 2019; 181: 124-6.
41. Gehrie E, Laposata M. Test of the month: The chromogenic antifactor Xa assay. *Am J Hematol* 2012; 87:194-6.
42. Smahi M, De Pooter N, Hollestelle MJ, Toulon P. Monitoring unfractionated heparin therapy: Lack of standardization of anti-Xa activity reagents. *J Thromb Haemost* 2020; 18:2613-21.
43. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43:261-9.

44. Amiral J, Amiral C, Dunois C. Optimization of heparin monitoring with Anti-FXa assays and the impact of dextran sulfate for measuring all drug activity. *Biomedicine* 2021; 9:700
45. Zhu E, Yuriditsky E, Raco V, et al. Anti-factor Xa as the preferred assay to monitor heparin for the treatment of pulmonary embolism. *Int J Lab Hematol* 2024; 46: 354-61.
46. Toulon P, Smahi M, De Pooter N. APTT therapeutic range for monitoring unfractionated heparin therapy. Significant impact of the anti-Xa reagent used for correlation. *J Thromb Haemost* 2021; 19:2002-6.
47. Hardy M, Cabo J, Delière A,. Reassessment of dextran sulfate in anti-Xa assay for unfractionated heparin laboratory monitoring. *Res Pract Thromb Haemost* 2023; 7: 102257.
48. Lasne D, Toussaint-Hacquard M, Delassasseigne C, et al. Factors influencing Anti-Xa Assays: a multi-center prospective study in critically ill and noncritically ill patients receiving unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2023; 123: 1105-15.
49. Lukito P, Collecutt M, Dauer R, Morgan S, Tran H. Utilizing a hybrid anti-Xa calibration assay in unfractionated heparin (UFH) monitoring: validation of assay and its correlation with activated partial thromboplastin time (aPTT). *Pathology* 2016; 48: 501-3.
50. Cuker A, Raby A, Moffat KA, Flynn G, Crowther MA. Interlaboratory variation in heparin monitoring: Lessons from the Quality Management Program of Ontario coagulation surveys. *Thromb Haemost* 2010; 104: 837-44.
51. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 104-9.
52. Smythe MA, Koerber JM, Westley SJ, Balasubramanian M, Mattson JC. Different heparin lots: Does it matter? *Arch Pathol Lab Med* 200; 125: 1458-62.
53. Gausman JN, Marlar RA. Inaccuracy of a "spiked curve" for monitoring unfractionated heparin therapy. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 870-6.
54. Rosa CM, Burdet J, Rojas YN, Zirpoli MM. Comparación del rango terapéutico de heparina obtenido con diferentes protocolos que utilizan muestras ex vivo o muestras de plasma normal adicionadas con heparina in vitro. *Hematología* 2017; 21: 119-26.
55. Gouin-Thibault I, Mansour A, Hardy M, et al. Management of therapeutic-intensity unfractionated heparin: a narrative review on critical points. *TH Open* 2024; 8:e297-e307.
56. Zanke B, Shojanian AM. Comparison of two APTT methods of monitoring heparin therapy. APTT ratio and heparin response of pooled normal plasma. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 684-9.
57. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 861-8.
58. Frugé KS, Lee YR. Comparison of unfractionated heparin protocols using antifactor Xa monitoring or activated partial thrombin time monitoring. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72(17 Suppl 2): S90-7.
59. Hamilton LA, Abbott GV, Cooper JB. High-risk non-ST elevation acute coronary syndrome outcomes in patients treated with unfractionated heparin monitored using Anti-Xa concentrations versus activated partial thromboplastin time. *Hosp Pharm* 2013; 48: 389-95.
60. Chuliber F, Gutiérrez A, Kordys E, et al. Disponibilidad y distribución de los recursos de hemostasia y trombosis en Argentina en el año 2022. *Hematología* 2024; 28: 5-23
61. Rosborough TK. Monitoring unfractionated heparin therapy with antifactor Xa activity results in fewer monitoring tests and dosage changes than monitoring with the activated partial thromboplastin time. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 760-6.
62. Williams-Norwood T, Caswell M, Milner B, et al. Design and implementation of an Anti-factor Xa heparin monitoring protocol. *AACN Adv Crit Care* 2020; 31:129-37.
63. May JE, Siniard RC, Taylor LJ, Marques MB, Gangaraju R. From activated partial thromboplastin time to anti factor Xa and back again. *Am J Clin Pathol* 2022; 157:321-7.
64. Takemoto CM, Streiff MB, Shermock KM, et al. Activated partial thromboplastin time and anti-xa measurements in heparin monitoring: biochemical basis for discordance. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 450-6.
65. Billoir P, Elie T, Levy JH, et al. Anticoagulation monitoring with activated partial thromboplastin time and anti-Xa activity in intensive care unit patients: interest of thrombin generation assay. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 11219.
66. Safani M, Appleby S, Chiu R, et al. Application of anti-Xa assay in monitoring unfractionated heparin therapy in contemporary antithrombotic management. *Expert Rev Hematol* 2023; 16: 1-8.

67. Dingus SJ, Smith AR, Dager WE, Zochert S, Nothdurft SA, Gulseth MP. Comparison of managing factor Xa inhibitor to unfractionated heparin transitions by aPTT versus a treatment guideline utilizing heparin anti-Xa levels. *Ann Pharmacother* 2022; 56: 1289-98.
68. Arachchillage DJ, Kitchen S. Pleiotropic effects of heparin and its monitoring in the clinical practice. *Semin Thromb Hemost* 2024; 50:1153-62.
69. Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M; BCSH committee. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014 ;166: 830-41.
70. Llamas P, Santos AB, Outeiriño J, Soto C, Tomás JF. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. *Thromb Res* 2004; 114:73-4.
71. Duboscq C, Martinuzzo ME, Ceresetto J, et al. The fibrinogen prothrombin time-derived method is not useful in patients anticoagulated with low molecular weight heparins or rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2018; 16:1626-31
72. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2828-39.
73. Tripodi A. Diagnostic challenges on the laboratory detection of lupus anticoagulant. *Biomedicines* 2021; 9: 844.
74. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 809-13.
75. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2021 ;19: 892-908.
76. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:165-86.
77. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42 :1289-367.
78. Aris Cancela ME. Alteraciones de la hemostasia asociadas a los dispositivos de asistencia cardiopulmonar. Control y manejo hemostático-trombótico en adultos. *Hematología* 2016; 20: 128-32.
79. Altuna DRM. Alteraciones de la hemostasia asociadas a los dispositivos de asistencia cardiopulmonar. Control y manejo hemostático-trombótico en pediatría. *Hematología* 2016; 20: 133-9.
80. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faroni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J* 2022; 68: 303-10.
81. Zucker M, Laduca F, Owen R, et al. Point-of-Care Coagulation Testing and Anticoagulation Monitoring. Approved guideline POCT 14 2nd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. En <https://clsi.org>; consultado febrero 2025
82. Figueroa Villalba CA, Brogan TV, McMullan DM, Yalon L, Jordan DI, Chandler WL. Conversion from activated clotting time to anti-Xa heparin activity assay for heparin monitoring during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 2020; 48: e1179-e1184.
83. Liveris A, Bello RA, Friedmann P, et al. Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15: e72-9.
84. Khan J, Chandler W. Interference in the anti-Xa heparin activity assay due to hemolysis and icterus during pediatric extracorporeal life support. *Artif Organs* 2019; 43: 880-7.
85. Saifee NH, Brogan TV, McMullan DM, et al. Monitoring hemostasis during extracorporeal life support. *ASAIO J* 2020; 66:230-7.
86. Sniderman J, Monagle P, Annich GM, MacLaren G. Hematologic concerns in extracorporeal membrane oxygenation. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4: 455-68.
87. Helms J, Frere C, Thiele T, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2023; 21: 373-96.
88. Croles FN, Lukens MV, Mulder R, de Maat MPM, Mulder AB, Meijer K. Monitoring of heparins in antithrombin-deficient patients. *Thromb Res* 2019; 175: 8-12.
89. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the

- treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-12.
90. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020; 4: 4693-738.
 91. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1500-7.
 92. de Abreu M, Bluro I, Ceresetto J, et al. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. Sociedad Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Hematología. *Rev Argent Cardiol* 2024; 92: 1-48.
 93. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
 94. Falanga A, Di Nisio M, Gerotziafas G, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023; 34: 452-67.
 95. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease, 2021. En: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx;consultado; consultado diciembre 2024.
 96. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022; 23:e334-e347.
 97. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood* 2021; 5: 927-74.
 98. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
 99. Lee AY, Bauersachs R, Janas MS, et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *BMC Cancer* 2013; 13: 284.
 100. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
 101. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.
 102. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 389-96.
 103. Pina E, Antonio M, Peris J, Rosselló E, Domènech P, Peñafiel J, Tebe C. Bemiparin as a long-term treatment for venous thrombosis in cancer patients: the ELEBAMA study. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 616-20.
 104. Ozaslan E, Ozkan M, Cicin I, et al. Effectiveness and safety of LMWH treatment in patients with cancer diagnosed with non-high-risk venous thromboembolism: Turkish Observational Study (TREBECA). *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 973-9.
 105. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16:1891-4.
 106. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, et al. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) anti Xa y anti IIa. *Medicina (B Aires)* 2022; 82 (Suplemento II): 1-55.
 107. Beurskens DMH, Huckriede JP, Schrijver R, Hemker HC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GAF. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin. *Thromb Haemost* 2020; 120: 1371-83.
 108. Ceresetto JM. El multiverso de la trombocitopenia en el paciente que necesita tratamiento anticoagulante o antiagregante. Qué hacer cuando no sabemos qué hacer. *Hematología* 2023; 27:353-367.
 109. Gallo MC, Penchasky D, Beligoy L, et al. Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos. Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y Tratamiento, edición 2023: 343-50. En: sah.org.ar/guias_hematolo_2023.asp; consultado febrero 2025.
 110. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 2022; 162: e207-e243.

111. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom? *Hamostaseologie* 2022; 42: 54-64.
112. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018; 2: 3317-59.
113. De Carolis S, Di Pasquo E, Rossi E, et al. Fondaparinux in pregnancy: could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res* 2015; 135: 1049-51
114. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 92-128.
115. Bistervels IM, Buchmüller A, Wiegers HMG, et al. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study: an open-label, multicentre, randomised, controlled trial). *Lancet* 2022; 400: 1777-87.
116. Jawad AK, Alalaf SK, Ali MS, Bawadikji AA. Bemiparin as a prophylaxis after an unexplained stillbirth: open-label interventional prospective study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019. doi: 10.1177/1076029619896629.
117. Alalaf SK, Jawad AK, Muhammad PR, et al. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 72.
118. Nishimura RA, Otto CM, Bonow ROMD, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *Circulation* 2014; 129: 2440-92.
119. Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L, et al. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a April 2015. En: https://www.rcog.org.uk/media/m4mbpjwi/gtg-no37a-2015_amended-2023.pdf; consultad marzo 2025.
120. Quenby S, Booth K, Hille L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE 2.: an international open-label, randomised controlled trial) *Lancet* 2023; 402: 54-61.
121. Leffert L, Butwick A, Carvahlo B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. *Anesth Analg* 2018; 126: 928-44.
122. Gurfinkel E, Scirica BM. Low molecular weight heparins (enoxaparin. in the management of unstable angina: the TIMI studies. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *Heart* 1999; 82 (Suppl 1): I15-7.
123. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC study group). *Lancet* 1996; 347: 561-8.
124. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
125. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: Quantitative review of randomized trials. *Arch Int Med* 2007; 167: 2423-30.
126. Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G, et al. Percutaneous coronary intervention in patients receiving enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in the extract-timi 25 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2238-46.
127. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 555-61S.
128. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *New Engl J Med* 2006; 355:1006-17.
129. Gallo R, Steinhubl SR, White HD, Montalescot G; STEEPLE Investigators. Impact of anticoagulation regimens on sheath management and bleeding in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention in the STEEPLE trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 319-25.
130. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1742-51.
131. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al. Anti-thrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary

- syndromes: An individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008; 118: 2038-46.
132. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
133. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
134. Porto I, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, et al. Impact of access site on bleeding and ischemic events in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with prasugrel: the ACCOAST Access Substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 897-907.