

Sobre qué factores actúan ?

En qué se diferencian de los antivitamina-K ?

La figura 6 muestra los nuevos anticoagulantes orales directos ya en el mercado o en proceso de investigación clínica.

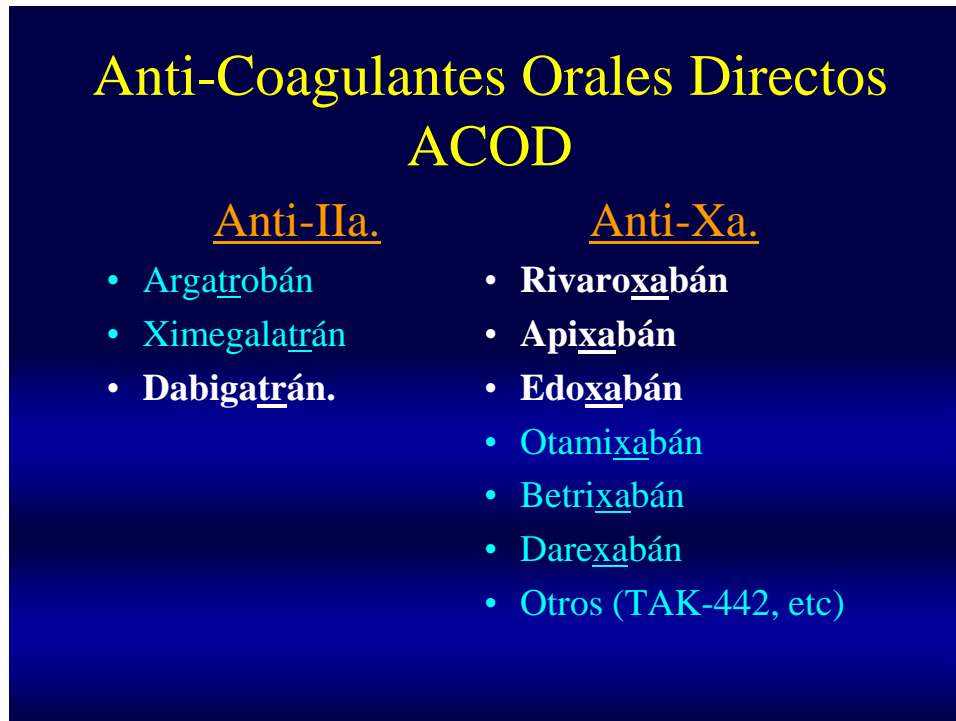


Figura 6.

Son de dos tipos. Los inhibidores directos de la trombina (Factor IIa) y los inhibidores directos del Factor Xa.

Si se fijan, en el nombre molecular de los anti-IIa, están siempre las letras tr o sea que son agentes antitrobina, mientras que en los anti-Xa, figura en su nombre molecular las letras xa, es decir (Xa, el factor inhibido). El único inconveniente o excepción a esta regla nemotécnica aplicable a todos, es que en el nombre comercial del dabigatrán (Pradaxa) también hay una x y una a.

A los efectos de esta presentación solo nos referiremos al dabigatrán, como agente anti-IIa disponible comercialmente (su antecesor, ximelagatrán, fue retirado del mercado en 2006 por toxicidad hepática), y a rivaroxabán, apixabán y edoxabán, como agentes anti-Xa, ya disponibles en muchos países. Los demás ACOD conocidos, están en fase de investigación clínica.

Repasaremos antes de nada el esquema clásico de la cascada de la coagulación con activación secuencial de los factores de coagulación. Se muestra el sitio de acción tanto de la warfarina como las de los anticoagulantes orales directos (Fig 7).

Los agentes dicumarínicos como la warfarina inhiben el metabolismo de la vitamina K, interfiriendo con la síntesis funcional de los factores II (protrombina),

VII, IX y X (factores procoagulantes vitamina-K-dependientes), por lo que su efecto terapéutico se alcanza cuando el nivel de esos factores disminuye en sangre y no pueden ser reemplazados por una producción hepática suficiente. Como esos cuatro factores intervienen tanto en la vía intrínseca como en la extrínseca del mecanismo de coagulación, sus cambios alteran varias de las pruebas usuales de laboratorio como el tiempo parcial activado de tromboplastina (aPTT), como el tiempo de protrombina (PT), aunque solo éste último se usa para el monitoreo de su efecto terapéutico.

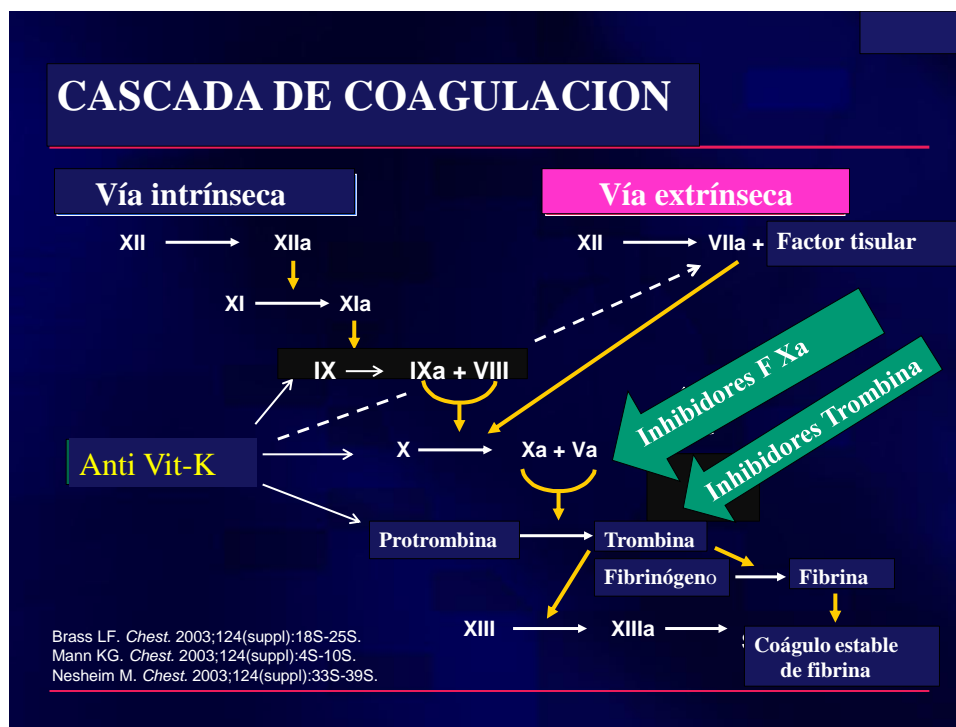


Figura 7.

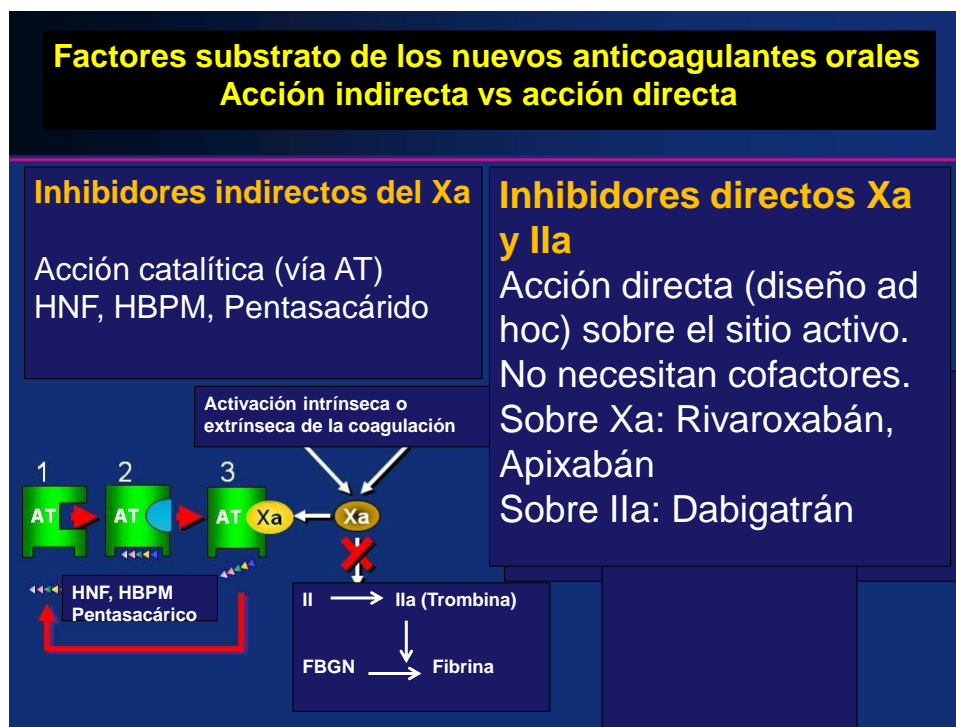
Los inhibidores directos del factor X, interfieren con la vía común de la coagulación, y los de la trombina con la vía final de la transformación del fibrinógeno en fibrina que polimeriza para formar el coágulo hemostático o trombotico. La trombina también activa el factor XIII, que va a estabilizar la malla de fibrina.

La figura 8 muestra la diferente forma de acción de los inhibidores de los factores de coagulación, directos o indirectos, más usados.

Las heparinas, tanto la no-fraccionada como las de bajo peso molecular, incluyendo los pentasacáridos, requieren la interacción con un cofactor plasmático, la antitrombina, para ejercer su efecto antitrombotico. La trombina tiene tres dominios para su acción. Uno, el catalítico, proteasa de serina para actuar sobre el

fibrinógeno, un exosito 1, por el que se une a sus substratos, y otro exosito 2, que sirve como sitio de unión al complejo heparina-antitrombina. Cuando los niveles de antitrombina son bajos, el efecto anticoagulante o antitrombótico de las heparinas, disminuye.

Los inhibidores directos, tanto de trombina (FIIa, “gatranes”), como del Factor Xa (FXa, “xabanes”), son pequeñas moléculas no-peptídicas, (dabigatrán PM 628 Da, rivaroxabán PM 436 Da), diseñadas específicamente, *ad hoc*, para bloquear únicamente el sitio catalítico, activo, de esas enzimas, es decir que no necesitan cofactores para ejercer su efecto antitrombótico, y lo pueden ejercer tanto si los factores activados están libres como si están unidos al coágulo o trombo.



Además, en el caso de los inhibidores directos de la trombina, no son neutralizados por el Factor Plaquetario-4, por lo que no se complican con el síndrome trombótico inmunológico de la trombocitopenia inducida por heparina.

Hay que recordar que una molécula de FXa puede generar 1000 moléculas de trombina (gran efecto trombogénico), aunque carece del efecto activador de la trombina sobre las plaquetas a través de sus interacciones con los receptores plaquetarios activados por proteasa (PAR 1 y 4). Este efecto sobre coagulación y sobre plaquetas, sugiere que los inhibidores de la trombina tendrían mayor efecto antitrombótico, lo que no siempre se refleja en su eficacia clínica.

En la figura 9 se muestran las propiedades comparativas de la warfarina y las de los ACOD, y se señalan en color naranja lo que puede ser una ventaja.

Resumiendo, el efecto anticoagulante de los dicumarínicos es de inicio lento, ya que se obtiene por disminución progresiva de los factores vitamina-K-dependientes (II, VII, IX y X) por interferencia con su síntesis, por lo que si se desea un efecto antitrombótico inmediato, requieren una terapia antitrombótica puente, usualmente heparinas, hasta que se alcanza su nivel terapéutico. Por el contrario, los ACOD tienen efecto anticoagulante muy rápido, en pocas horas, lo que puede hacer innecesaria la terapia-puente.

La dosis de warfarina es muy variable según el paciente lo que requiere monitoreo frecuente y ajuste de dosis, mientras que los ACOD se usan habitualmente en dosis fijas.

La dieta y el tipo de alimentos, pueden modificar el efecto anticoagulante de los cumarínicos, mientras no tienen prácticamente ningún efecto sobre los ACOD.

	Warfarina	ACOD
Inicio	Lento	Rápido ✓
Dosis	Variable	Fija ✓
Efecto dieta	Si	No ✓
Interacción <small>drogas</small>	Muchas	Pocas ✓
Monitoreo	Si	No ✓
½ vida	Larga	Corta ✓
Antídoto/específico	Sí ✓	Con matices (?)
Función renal	Afecta + ✓	Afecta +++
Precio	Inferior (?) ✓	Muy superior

Figura 9.

Como mencionamos antes, los antivitaminas-K presentan interacciones con muchos otros medicamentos que después se mencionarán, lo que supone una vigilancia especial para evitar sobredosis bien sea de ellos o de otro medicamento que se administre simultáneamente.

Curiosamente, en los casos investigados por sobredosis en un centro de investigación en tóxicos y venenos, la sobreingesta de agentes anti-Xa (al menos para rivaroxabán y apixabán), bien sea accidental o con propósitos suicidas, no produjo hemorragias fatales, aunque sí alteraciones serias de la coagulación y, en

algunos, daño hepático consecucional. Con las sobredosis de warfarina o el anti-lla, dabigatrán, existe la posibilidad de sangramientos graves ¹.

Por supuesto que los cumarínicos requieren un monitoreo frecuente con el PT (INR) cada 2-4 semanas, para ajustar dosis o detectar cambios, mientras que los ACOD, hasta ahora, se usan clínicamente sin necesidad de monitoreo. Más adelante comentaremos si esto debiera cambiar para su mejor manejo y fuera conveniente no ya un monitoreo continuo y regular, pero sí al menos puntual en ciertas situaciones.

La vida media de los cumarínicos es larga, por lo que su efecto anticoagulante persiste durante 3-5 días una vez suspendida la droga, mientras es muy corta para los ACOD (rápido on/off). Esto que parece una ventaja para los ACOD, veremos más adelante que también pudiera ser desventajoso en casos de omisión u olvido de recibir la dosis del medicamento.

En caso de sobredosis o de complicaciones hemorrágicas, los dicumarínicos tienen antídoto específico como es la administración de vitamina-K o en casos de urgencia la transfusión de factores vitamina-K dependientes, bajo la forma de plasma fresco congelado o concentrados comerciales de esos factores.

Para los ACOD, no se dispone actualmente en el mercado de antídotos específicos de forma universal, aunque, como luego comentaremos, existen varios en desarrollo muy avanzado y alguno de ellos, ya disponible comercialmente aunque no en forma universal en todos los países.

Un aspecto importante que puede modular el tratamiento con los ACOD, es que se afecta de forma importante con la función renal, cosa que no es crucial para el tratamiento con warfarina, aún en pacientes con nefropatía crónica avanzada ².

Los estudios en animales muestran toxicidad reproductiva al menos para dabigatrán y rivaroxabán, por lo que no se recomiendan en embarazo y, dada la ausencia de datos, tampoco durante la lactancia materna. Tampoco hay experiencia en niños por lo que, en ellos, no deberían indicarse.

No se ha demostrado hasta ahora, que alguno de los ACOD en uso clínico actual (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) induzcan o estén asociados con daño hepático ³.

Por último el costo de la warfarina es significativamente más bajo que el de los ACOD, aún incluyendo el costo del monitoreo (INR). Claro que hay aspectos imposibles de calcular en esta relación costo/beneficio. Si con los ACOD evitamos un ictus, cuanto ahorramos ?

Bibliografía Capítulo 2.

¹ Spiller HA, Mowry JB, Aleguas A, Griffith JRC, Goetz R, Ryan M, et al. An observational study of the factor XA inhibitors rivaroxaban and apixaban as reported to eight poison centers. *Ann Emerg Med* 2015; DOI:10.1016/j.annemergmed.2015.07.014.

² Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Spaak J, Lindhagen L, Edfors R , et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*, 2014;311:919-928

³ Caldeira D, Barra M, Santos AT, Abreu D d, Pinto FJ, Ferreira JJ, et al. Risk of Drug-induced Liver Injury With the New Oral Anticoagulants. Systematic Review and Meta-analysis. *Heart*. 2014;100:550-556.