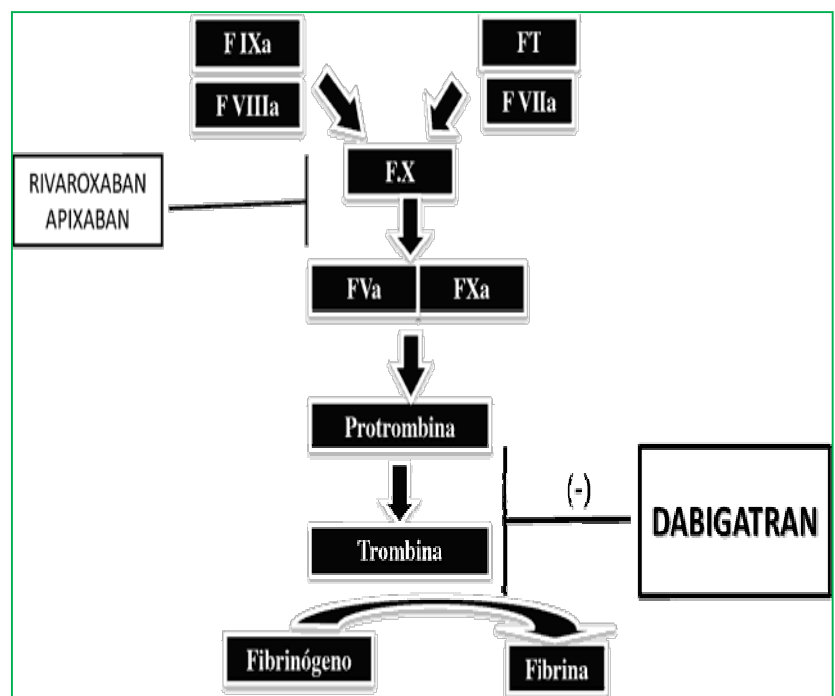


Anticoagulantes Orales

La anticoagulación oral tuvo su génesis en 1941. Karl Paul Link, de la Universidad de Wisconsin, logró aislar dicumarol desde cumarina, una molécula derivada de una planta dulce llamada "hierba del bisonte" que producía sangrado en el ganado que la comía. Este nuevo compuesto desarrollado recibió el nombre **Warfarin** (**Wisconsin Alumni Research Foundation**, y **arin de coumarin**)¹. En 1978 se describió su mecanismo de acción anticoagulante, inhibiendo la activación de la vitamina K².

Inicialmente usado como raticida, desde el año 1950 hasta la fecha, estos fármacos han sido el pilar del tratamiento anticoagulante oral, a pesar de presentar importantes limitaciones³. La principal es el estrecho rango terapéutico, requiriendo exámenes periódicos para el ajuste de la dosificación y la monitorización del efecto anticoagulante. Para ello se utiliza el INR (International Normalized Ratio), RIN en nuestro medio, considerándose apropiado en la mayoría de los casos un valor de RIN entre 2 y 3.

En las últimas décadas se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales (NACO) con farmacocinética y farmacodinamia predecible, mayor rango terapéutico y dosis fijas que no requerirían monitorización tan frecuente. Éstos se han enfocado en la inhibición específica del factor X activado (FXa) y de la trombina (IIa), enzimas claves en la vía final de la coagulación⁴. Esto es un cambio en el paradigma del tratamiento anticoagulante.



A continuación se expone una tabla con las principales características farmacológicas de cada uno de ellos^{5,6,7,8}.

	Warfarina (COUMARIN)	Acenocumarol (SINTRON)	Dabigatran (PRADAXA)	Rivaroxaban (XARELTO)	Apixaban (ELIQUIR)
Presentación (mg)	2-5 mg	1-2-3-4 mg	110-150 mg	15 – 20 mg	2,5 - 5mg
Mecanismo de Acción	Inhibe vit. K	Inhibe vit. K	Inhibe F. IIa (trombina)	Inhibe F. Xa	Inhibe F. Xa
Biodisponibilidad	>90%	>60%	3-7%	80-100%	baja
Vida Media (horas)	35 – 45	8 – 24	12 – 17	5 – 9	9 – 14
Metabolismo	Hepático	Hepático	Pro droga	Hepático	Hepático
Eliminación	Hepático	Plasmática	Renal	Hepático	Hepático
Antídoto	Vitamina K		Idarucizumab	No dispone	No dispone
Modificación de pruebas de coagulación	Aumenta RIN		Mínimo aumento en TTP	Aumenta F Xa y mínimo aumento en TTP	
IR / IH	Contraindicado en IR e IH		Requiere ajuste de dosis		Dosis habitual
Embarazo	Cat. X	Cat. X	Cat: C	Cat: C	Cat B
Lactancia	Atraviesan la leche materna. Es necesario realizar pruebas de coagulación y de vitamina K al bebé antes de aconsejar la lactancia. Durante la lactancia, se recomienda administrar al bebé 1 mg de Vit K1 a la semana.		No ha sido estudiado – usar con precaución		
Efectos adversos	Hemorragias		Función hepática anómala – Anemia – Hemorragia – Epistaxis - Hematomas		
Contraindicaciones	IR – Embarazo – ulcera pépticas - hemorragias – insuf. Hepáticas		Hepatopatías con trastornos en coagulación Hemorragias Hipersensibilidad al principio activo		
Interacciones	AINES, alopurinol, amiodarona, amoxicilina, cefalosporinas cloramfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, neomicina, tetraciclinas, clindamicina, fibratos, citalopram, fluoxetina, sertralina, estatinas, inhibidores de la bomba de protones		ketoconazol voriconazol rifampicina fenitoina	ketoconazol voriconazol lopinavir ritonavir indinavir	ketoconazol voriconazol rifampicina fenitoina antirretrovirales
Interacciones con alimentos	Alimentos ricos en vitamina K, que contraponen el efecto del anticoagulante: hígado, repollo, lechuga, espinaca, brócoli, mostaza, aceites vegetales		Se desconoce		

DOSIFICACION					
	Warfarina (COUMARIN)	Acenocumarol (SINTRON)	Dabigatrán (PRADAXA)	Rivaroxabán (XARELTO)	Apixabán (ELIQUIR)
Prevención de TVP en cx mayor		Según RIN (2 -3)	220 mg/d IR: 150 mg/d	NA	NA
Prevención de TVP en cirugía de rodilla /cadera		Según RIN (2 -3)	220 mg/d	NA	2,5 mg/12 hs
Prevención de ACV y embolia en pacientes con FA		Según RIN (2 -3)	150 mg/12 hs 110 mg/ 12 hs (en >80 años)	20 mg/d IR: 15 mg/d	5 mg /12 hs IR: 2,5 mg/12
TTO TVP y/o EP		Según RIN (2 -3)	150 mg/12 hs	15mg/ 12 hs	10 mg/12hs 7dias, luego 5 mg/12
Prevención de TVP y/o EP		Según RIN (2 -3)	150 mg/12 hs	15mg/ 12 hs	2,5 mg/12
IR: insuficiencia Renal- TVP: trombosis venosa profunda – TTO: tratamiento – EP: embolia pulmonar –ACV: accidente cerebrovascular – FA: fibrilación auricular –NA: no aplica, indicación no reconocida.					

Los NACO están mostrando una serie de ventajas de uso, respecto a los antagonistas de la vitamina K. Los ensayos clínicos disponibles muestran que estas nuevas drogas son “*al menos tan efectivas y seguras*” como los cumarínicos en el manejo de las trombosis, tanto arterial como venosa, sumado a una margen terapéutico más amplio y menos interacciones medicamentosas^{3,6}.

A pesar de las ventajas mencionadas, la carencia de métodos de monitorización del efecto en coagulación, el uso de dosis fijas o estándares en pacientes disímiles (falla renal, peso, IMC, falla hepática), la inexistencia de antídotos, sumado al costo elevado de estos medicamentos, hacen repensar aspectos acerca de la seguridad y accesibilidad de estos nuevos fármacos.

Por otro lado, no existen estudios que comparen directamente los NACO entre sí, y existen notables diferencias metodológicas entre los estudios que los comparan con los cumarínicos (grado de enmascaramiento, edad y riesgo basal de la población, calidad del control del RIN, inexistencia de métodos de monitoreo, entre otras), lo que dificulta la posibilidad de hacer comparaciones adecuadas entre ellos⁵.

Bibliografía:

1. Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. Toxicol Sci. 2002; 66: 4-6.
2. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry. 1978; 17: 1371-7
3. Berkovits A, Aizman A, Zúñiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. Rev Méd Chile [Internet]. 2011 Oct [citado 2017 Nov 06]; 39(10):1347-1355. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011001000016&lng=es.
4. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. Thromb Haemost. 2010; 104: 49-60.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Criterios y Recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos, en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento terapéutico. Noviembre 2016.
6. Ceresetto JM. Anticoagulantes orales directos y un cambio en el paradigma del monitoreo de la anticoagulación. Acta Bioquím Clín Latinoam. [Internet]. 2016 Jun [citado 2017 Nov 07]; 50(2):181-192. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572016000200003&lng=es.
7. Seguel M. Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Rev Med Clin Condes. 2015; 26(2):223-233.
8. Ordovás Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. Revisión. Farm Hosp. 2009;33(3):125-33