
EDITORIAL

¿Son mejores los nuevos anticoagulantes?

Durante más de 50 años, la heparina y la warfarina han constituido prácticamente las únicas herramientas para prevenir y combatir los fenómenos trombóticos.

La **heparina** es un polisacárido de alto peso molecular que consiste de disacáridos sulfatados que se repiten de manera variable, por lo que su peso molecular varía entre 3 y 40 Kd. El gran tamaño y otras características, no permiten su utilización por vía gastrointestinal y es necesario administrarla por vía endovenosa, en el caso de la heparina no fraccionada (HNF) o subcutánea en el caso de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Para que estos agentes puedan actuar, deben unirse previamente a la antitrombina III (ATIII), por lo cual son inhibidores indirectos. La HNF requiere de hospitalización para su administración, ya que se debe inyectar frecuentemente o por infusión continua y necesita un control muy cercano del tiempo de tromboplastina parcial (TTP), pues no solamente inhibe a la trombina sino a una serie de factores de la cascada de coagulación, con importante riesgo de hemorragia. En contraste, las HBPM dirigen su acción inhibitoria al Factor Xa y por lo tanto el riesgo de hemorragia es menor, no requieren de controles de laboratorio y se pueden administrar de forma ambulatoria, por lo que su desarrollo ha constituido un gran avance en anticoagulación; sin embargo, su uso es más de tipo preventivo, especialmente previo a intervenciones quirúrgicas o en aquellos casos donde está contraindicada la warfarina, puesto que en el tratamiento agudo de las trombosis, el medicamento de elección es la hepa-

rina sin fraccionar. Ambos tipos de heparina pueden inducir trombocitopenia y trombocitopenia y trombosis, además su uso prolongado favorece el desarrollo de osteoporosis y fracturas.

La **warfarina** es un derivado de la cumarina que ejerce su acción anticoagulante al interferir en el metabolismo de la vitamina K y de esta forma inhibir la γ carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X y de los anticoagulantes naturales proteínas C, S y Z. Al no producirse la carboxilación, estos factores no se pueden unir a los fosfolípidos de superficie y por lo tanto son inactivos. Se administra por vía oral, pero su efecto anticoagulante no se produce hasta pasados 3 a 5 días, cuando se hayan reemplazado los factores dependientes de vitamina K que ya estaban carboxilados. Por esta razón, en los casos de trombosis, una vez conseguida la anticoagulación con heparina, para pasar a la vía oral con warfarina, se administran los dos medicamentos hasta obtener la prolongación deseada del tiempo de protrombina y entonces se retira la heparina. Constituye el tratamiento de elección para la anticoagulación prolongada, como es el caso de la fibrilación auricular, las prótesis valvulares, las trombofilias congénitas y el síndrome antifosfolípido. Tiene la ventaja de poderse usar de manera ambulatoria y ser de bajo costo. Su principal inconveniente, es la dificultad que puede encontrar el clínico para alcanzar el rango terapéutico ideal, puesto que su efecto puede ser modificado por el contenido de vitamina K de los alimentos y algunos medicamentos o por el contrario,

otras drogas como las tetraciclinas, que reducen el catabolismo de la warfarina con aumento de su efecto anticoagulante. Por esta razón, se requiere el control frecuente del INR que es la razón entre el tiempo de protrombina normal y el del paciente anticoagulado, elevada a un factor (ISI) establecido para cada lote de tromboplastina.

Aparte del riesgo hemorrágico el uso de la warfarina y otros cumarínicos puede tener el efecto contrario cuando inadvertidamente se utilizan en un paciente con deficiencia de proteína C. Esta proteína se inactiva antes que los factores de la coagulación cuando se utilizan inhibidores de la vitamina K y al perderse su efecto anticoagulante natural, se incrementa la coagulación con consiguiente trombosis y necrosis. Otro efecto negativo cuando se administran en las primeras semanas del embarazo, es el teratogénico. También pueden ocasionar trombocitopenia a largo plazo, así como fracturas.

La búsqueda de nuevos anticoagulantes que ofrecieran ventajas sobre los ya establecidos, alcanzó su apogeo en la última década y así aparecieron los inhibidores directos e indirectos del FXa y de la trombina, inhibidores del Factor tisular/FVIIa, FIXa, agentes moduladores de la trombolisis endógena inducida por trombina (TAFI), inhibidores del FXIIIa y del PAI-1 y se volvieron a investigar las posibilidades de la hirudina y de otras proteínas extraídas de insectos y parásitos.

Los **inhibidores del FXa** pueden ser de acción directa, o actuar una vez unidos a la AT III. El agente de este grupo que ha cumplido con los ensayos clínicos previos para poderlo ofrecer al mercado, es el **fondaparinux**. Este es un pentasacárido sintético, copiado del pentasacárido de la heparina, por lo tanto es de acción indirecta porque necesita unirse a la ATIII. Se administra por vía subcutánea, con buena biodisponibilidad y rápida acción antitrombótica y tiene una vida media entre 12 y 21 horas, por ello es

suficiente con una dosis diaria. Al unirse en más del 94% a la ATIII, no hay mucho riesgo de interacción con otras drogas. Se utiliza principalmente en cirugía ortopédica y los estudios clínicos aparentemente arrojan menor frecuencia de sangrado que cuando se utilizan HBPM. Dada su excreción a través del riñón, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. Hay algunas buenas experiencias con su uso en casos de trombocitopenia inducida por heparina (TPIH).

Han surgido también inhibidores directos e indirectos del FXa que se administran por vía oral y que son prometedores, pero no han cumplido las fases necesarias para que su uso clínico sea aprobado.

Entre los **inhibidores de la trombina**, se han desarrollado derivados naturales, sintéticos y recombinantes de la **hirudina**. Son inhibidores bivalentes directos que bloquean la trombina en su sitio activo y en el exosítio, y pueden inactivar la trombina dentro del coágulo, pero en el caso de la hirudina sintética, una vez unida a la trombina, puede ser separada por acción de la trombina residual y se restaura la acción de la trombina que había sido bloqueada. Tienen la ventaja de no ser inhibidos por los anticoagulantes naturales, no son afectados por la síntesis de otros factores de la coagulación y no inducen respuesta inmunológica o hemorrágica, aunque tienen el inconveniente de su corta media vida biológica y requieren de inyecciones frecuentes. El **argatrobán**, el **megalatroan** y su forma oral el **ximegalatroan** son univalentes y sólo bloquean la trombina en su sitio activo pero tampoco impiden completamente su generación. A su vez alteran la agregación plaquetaria inducida por esta enzima. El megalatroan y el ximegalatroan han sido indicados en la prevención de tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica con buenos resultados, sin embargo, no han sido aprobados en los Estados Unidos, aunque sí en Francia, por haberse relacionado con au-

mento de enfermedad coronaria y posible toxicidad hepática con el uso a largo plazo. El **argatroban** es un anticoagulante sintético muy potente y especialmente útil en los casos de TIPH que aún requieren anticoagulación. Se utiliza por vía endovenosa, principalmente durante las intervenciones coronarias percutáneas. Se controla mediante el tiempo de tromboplastina parcial, aunque el tiempo de coagulación con ecarina parece ser más confiable para este fin; su uso, así como el de la hirudina ha sido aprobado para el tratamiento de la TIPH y cirugía ortopédica.

En el presente, se está trabajando arduamente en la preparación de HBPM unidas a diferentes sustancias químicas que faciliten su absorción, tales como el ácido deoxicólico al que se añade dimetil-sulfóxido para aumentar la biodisponibilidad, o

con heparina no fraccionada y una mezcla de un poliéster y polimetacrilato policatiónico o N-(2-hydroxybenzoyl amino caprilato (SNAC). Estas heparinas conjugadas todavía se encuentran en periodo experimental. Se espera que el desarrollo de una heparina oral, efectiva y segura, constituirá un gran avance en anticoagulación, evitará los inconvenientes de los ajustes del INR como en el caso de los cumarínicos y las inyecciones como en el caso de las HBPM, aunque dada la tecnología que requiere su preparación, es dudoso que sea más económica.

En conclusión, son muchos los preparados que existen con acción anticoagulante, algunos muy prometedores, pero hasta ahora, la heparina y la warfarina se mantienen como las mejores opciones terapéuticas.

María Díez-Ewald

Are new anticoagulants better?

For more than fifty years, heparin and warfarin have been the main tools used for the prevention and treatment of thrombotic phenomena. However, they present several limitations. In the case of unfractionated heparin, the need for hospitalization; in the case of warfarin, difficult management and frequent laboratory monitoring of coagulation; and in the case of low molecular weight heparins, the need for frequent injections. The risk of hemorrhage is another concern.

For all the above reasons, new anticoagulants have been developed, directed against the majority of coagulation factors. Some of these can cause toxicity, or adverse cardiovascular effects, and only a few have been approved for clinical use. Of those approved, Fondaparinux, an inhibitor of FXa is utilized mainly in orthopedic surgery, Hirudin derivatives are strong antithrombins which are very useful in the treatment of patients with heparin induced thrombocytopenia, and Argatroban, also a thrombin inhibitor is mainly used during percutaneous cardiac interventions.

At present, researchers are working on the development of oral heparins, by combining them with chemical substances that permit their gastrointestinal absorption. Once fully developed, theoretically, these would be a great advance in anticoagulation therapy.

1. Meyer-Michel Gerotziapas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb. Res.* 2003; 109: 1-11.

2. **Viles-Gonzalez JF, Gaztanaga J, Zafar UM, Fuster V, Badimon JJ.** Clinical and experimental experience with FXa inhibitors. *Am J Cardiovas Drugs.* 2004; 4: 379-384.
3. **Di Nissio M, Middeldorp S, Buller HR.** Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1028-1040.
4. **Turpie AG.** Oral, direct FXa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 109: 1-11.
5. **Hoffart V, Lamprecht A, Maicent P, Lecompte T, Vigueron C, Ubrich N.** Oral availability of a low weight heparin using a polymeric delivery system. *J Controlled Release.* 2006; 113: 38-42.
6. **Kim SK, Vaishali B, Lee E, Lee S, Lee Y, Kumar TS, Moon HT, Byun Y.** Oral delivery of chemical conjugates of heparin and deoxycholic acid in aqueous formulation. *Thromb Res.* 2006; 117:419-427.
7. **Lee DY, Lee J, Lee S, Kim SK, Byun Y.** Liphophilic complexation of heparin based on bile acid for oral delivery. *J Controlled Release.* 2007; 123:39-45.