

**Seminarios de diabetes**

# Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización

## *Oral anticoagulant treatment: initiation, adjustment and use precautions*

M. Carrasco Expósito

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

### Resumen

Los fármacos con actividad anticoagulante oral aprobados hasta el día de hoy precisan de un especial manejo por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Corresponden al grupo de los dicumarínicos, cuyo mecanismo de acción resulta de la interferencia en el metabolismo de los factores vitamina K-dependientes. Existen guías de grupos de expertos con el objetivo de facilitar unas normas para mejorar la seguridad de este tratamiento, dadas las dificultades inherentes a sus características. El futuro se espera prometedor con nuevos antitrombóticos, algunos de ellos ya aprobados para otras indicaciones, con un mejor perfil farmacológico que los diferencia de los dicumarínicos, especialmente porque no precisan controles analíticos y por la práctica ausencia de interacciones farmacológicas.

**Palabras clave:** anticoagulantes orales, dicumarínicos, acenocumarol, warfarina.

### Abstract

The drugs with oral anticoagulant activity which up to today are approved are drugs that require special handling due to their characteristics pharmacokinetics and pharmacodynamics. They correspond to the dicoumarin group, whose mechanism of action is interfering with the metabolism of vitamin K-dependent factors. There are experts groups' guidelines with the objective of providing standards to improve safety of this treatment given the difficulties inherent in its characteristics. The future expects to be promising waiting for new anti-thrombotic, some of them already approved for other indications, with a better pharmacological profile different to dicoumarin drugs, especially because they don't require follow-up analytical controls and the practical absence of drug interactions.

**Keywords:** oral anticoagulant, dicoumarin, acenocoumarol, warfarin.

### Introducción

En España existen, hasta el momento, dos tipos de anticoagulantes orales comercializados con indicación para tratamiento anticoagulante que son, concretamente, fármacos antivitaminas K (AVK): acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®). Su descubrimiento se remonta al año 1922, a raíz de la observación, en Canadá, de una nueva enfermedad que afectaba al ganado vacuno y que causaba su muerte por hemorragias. Pero no fue hasta el año 1941 cuando estos fármacos se introdujeron en la práctica clínica como prevención del infarto agudo de miocardio<sup>1</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en interferir en el metabolismo de la vitamina K, con el resultado de una disminución plasmática de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes (factores II, VII, IX y X) y de dos inhibidores naturales de la

coagulación, las proteínas S y C<sup>2</sup>. Su metabolización es a través de la enzima CYP2C9 del sistema del citocromo P450.

Tanto el acenocumarol como la warfarina son fármacos derivados de la 4-hidroxycumarina, y las diferencias entre ambos son básicamente farmacocinéticas y farmacodinámicas, siendo la semivida de la warfarina más larga que la del acenocumarol (29-45 horas frente a 0,5-9 horas)<sup>3</sup>. La warfarina es el fármaco más utilizado en los países anglosajones, mientras que el acenocumarol es el más utilizado en el resto. Esto hace que la bibliografía médica haga referencia, en su mayor parte, a la warfarina.

Existen múltiples estudios que comparan ambos fármacos, con resultados dispares. En general, se considera a la warfarina un fármaco más estable, precisando menos controles, especialmente en tratamientos de larga duración<sup>4</sup>, aunque existen estudios que no consiguen demostrarlo<sup>5</sup>.

### Inicio y ajustes

Ya en los inicios del uso de los anticoagulantes se observó que eran fármacos que precisan de un control exhaustivo por presentar mucha variabilidad entre individuos y en diferentes circunstancias que afectan al paciente, que son las que determinan el estrecho margen terapéutico que ofrecen. En los últimos años se ha postulado la existencia de factores genéticos que pueden expli-

Fecha de recepción: 23 de noviembre de 2009  
Fecha de aceptación: 27 de noviembre de 2009

#### Correspondencia:

M. Carrasco Expósito. Unidad de Trombosis y Hemostasia.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Quintí, 89. 08025 Barcelona.  
Correo electrónico: mcarrascoe@santpau.cat

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

AVK: fármacos antivitaminas K; INR: ratio internacional normalizada;  
ISI: índice de sensibilidad internacional.

car, en parte, las variabilidades en requerimientos de dosis. Concretamente se trata de dos variantes alélicas de la enzima CYP2C9 (2C9\*2 y 2C9\*3) y de la isoenzima VKOR 1 (vitamina K oxidoreductasa). Incluso se han llegado a postular algoritmos terapéuticos basándose en farmacogenómica y en la información clínica de los datos antropométricos de cada paciente (peso, talla, edad, etnia). Según estos estudios, aplicando estos algoritmos se benefician, sobre todo, aquellos pacientes que van a precisar dosis en valores extremos (inferiores a 21 mg/sem o superiores a 49 mg/sem de warfarina)<sup>6</sup>.

Entre las causas no genéticas relacionadas con la variabilidad intraindividual destacan: a) faltas de cumplimiento o error de dosificación<sup>7</sup>; b) modificaciones de tratamientos farmacológicos, o productos de herboristería u homeoterapia; c) cambios de alimentación; y d) enfermedades médicas intercurrentes, u otras comorbilidades<sup>8</sup>.

La forma de monitorizar el tratamiento con AVK es a través de la ratio internacional normalizada (INR), que no es más que una forma de estandarización del tiempo de protrombina a través de una fórmula matemática que tiene en cuenta el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina utilizada como reactivo para realizar el tiempo de protrombina, así como el tiempo de protrombina del paciente y de un plasma control<sup>9</sup>.

Los rangos terapéuticos de INR óptimos para cada paciente dependen de la patología por la que se indica el tratamiento con AVK. Estos rangos pueden también modificarse de forma individual y a criterio médico, dependiendo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas (tabla 1). Hay que tener en cuenta que un uso terapéutico efectivo y seguro es aquel que tiene una intensidad de anticoagulación adecuada y el que mantiene durante la mayor parte del tiempo una INR dentro del margen terapéutico. Este último aspecto ha sido demostrado en los estudios realizados en pacientes sometidos a autocontrol domiciliario y que realizan controles semanales, con lo que se consigue estar más tiempo en rango terapéutico, disminuyendo las complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas<sup>10</sup>. Hay que tener en cuenta que existen contraindicaciones absolutas y relativas para la anticoagulación (tabla 2) atendiendo, en su mayoría, a un potencial riesgo hemorrágico, y que es preciso confirmar objetivamente el diagnóstico por el cual se inicia la anticoagulación.

Tras la administración de AVK, el efecto empieza a aparecer a partir de 2-3 días, dependiendo de la dosis administrada, ya que puede ser que esta dosis sea infraterapéutica y no se consiga la modificación de la INR. La dosis oscila entre 2-4 mg/día de acenocumarol o 5-10 mg/día de warfarina<sup>11</sup>. Varios estudios concluyen que, con la edad, aumenta la sensibilidad a la warfarina, reduciéndose así la dosis necesaria<sup>12</sup>. De igual manera, precisan dosis menores: a) los pacientes con alteración hepática por incapacidad para sintetizar proteínas; b) los pacientes con insuficiencia cardíaca por congestión hepática; c) si existe malnutrición o déficit de absorción de vitamina K, y d) los pacientes con riesgo hemorrágico añadido. Si tuviéramos en cuenta el rol de la farmacogenética, los pacientes con las variantes alélicas CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 serían los que precisa-

**Tabla 1. Márgenes terapéuticos (INR óptimas de AVK para cada paciente en función de la patología)**

	INR
<b>Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar</b>	
Tratamiento y prevención secundaria	2-3
<b>Prótesis valvulares mecánicas</b>	
Aórtica sin factores de riesgo	2-3
Aórtica con factores de riesgo	2,5-3,5
Mitral	2,5-3,5
<b>Prótesis valvulares biológicas</b>	
Mitral y aórtica sin factores de riesgo (3 meses)	2-3
Mitral y aórtica con factores de riesgo	2-3
<b>Fibrilación auricular</b>	2-3
<b>Trombosis mural</b>	2-3

AVK: fármacos antivitaminas K; INR: ratio internacional normalizada.

**Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas para la anticoagulación**

Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diátesis hemorrágica grave</li> <li>• Procesos hemorrágicos activos: úlcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada</li> <li>• Hipertensión arterial grave no controlada</li> <li>• Hemorragia intracraneal reciente</li> <li>• Aneurisma intracerebral</li> <li>• Gestación: primer y tercer trimestre</li> </ul>
Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopatía hemorrágica</li> <li>• Úlcus gastroduodenal activo</li> <li>• Mala absorción intestinal</li> <li>• Alcoholismo activo</li> <li>• Imposibilidad de seguir el tratamiento correctamente</li> <li>• Epilepsia</li> <li>• Pericarditis con derrame</li> </ul>

rían menos dosis, y los pacientes con la variante VKORC1 (isoenzima 1) presentarían resistencia a la terapia con AVK y precisarían mayores dosis<sup>6</sup>.

De ninguna manera está justificada una dosis de carga excesiva, ya que esto provocaría un «desequilibrio» a favor de los factores trombóticos y en detrimento de los antitrombóticos. Es decir, causaría una disminución de la proteína C (factor protector de trombosis), con una semivida corta (6 horas) respecto a otros factores de la coagulación con semividas más largas (factor II, 60 horas; factor X, 72 horas; factor IX, 24 horas). Este aspecto ha sido demostrado en estudios con animales, donde se observa que la reducción del factor VII, que influye en el valor de la INR, no representa una adecuada anticoagulación<sup>13</sup>. En caso de precisar anticoagular de manera urgente al paciente, lo que se hará es añadir heparina, ya sea heparina no fraccionada o heparina de bajo

peso molecular, por lo menos los 3 primeros días o hasta conseguir una INR terapéutica<sup>14</sup>.

El primer control se realizará al tercer-cuarto día del inicio del tratamiento. A partir de ahí, los controles sucesivos se irán prolongando en el tiempo, siempre y cuando el resultado de la INR esté en el margen terapéutico. Como norma general se realizará un control INR cada 4-6 semanas, modificando las dosis de tratamiento basándose en los resultados del mismo<sup>15-17</sup>.

Respecto al manejo de la anticoagulación en el periodo periintervención quirúrgica, no existen estudios aleatorizados respecto a la seguridad o eficacia de las «terapias puente». Como recomendación se acepta la no necesidad de suspender el tratamiento anticoagulante en caso de extracciones dentales, e incluso en cirugía dermatológica menor<sup>18,19</sup>. En caso de necesidad de discontinuar el tratamiento con AVK, y sobre todo en pacientes de alto riesgo tromboembólico, se recomienda considerar la administración de heparina en dosis profilácticas<sup>15-17,20</sup>.

Otro punto a tener en cuenta en el manejo de los fármacos AVK es qué hacer en caso de sangrado o de anticoagulación excesiva. La forma más rápida de revertir el efecto anticoagulante, en el caso de un paciente con un problema hemorrágico vital, es administrar concentrados de complejos protrombóticos, preferiblemente (antes que plasma fresco congelado), junto con vitamina K. Siempre teniendo en cuenta el posible potencial protrombótico de estos fármacos debido a que se administran factores activados de la coagulación sanguínea. En caso de que el sangrado no sea vital, se valorará administrar vitamina K oral o intravenosa, en dosis de entre 5 y 10 mg<sup>21</sup>.

## Nuevos anticoagulantes orales

La industria farmacéutica ha concentrado en los últimos años parte de sus esfuerzos en encontrar fármacos con efecto anticoagulante que puedan sustituir a los AVK. Existen varios fármacos en fase de investigación con distintas dianas respecto a la cascada de la coagulación. Pero la realidad es que actualmente existen, aprobados por la Agencia Española del Medicamento y comercializados en España, tan sólo dos fármacos con actividad anticoagulante oral, cuya única indicación aprobada en este momento es para la profilaxis tromboembólica en cirugía mayor traumática, concretamente en prótesis total de cadera y prótesis de rodilla. Se trata del dabigatrán etexilato (Pradaxa<sup>®</sup>) y el rivaroxabán (Xarelto<sup>®</sup>).

El dabigatrán etexilato es un inhibidor directo, muy específico y reversible de la trombina, que se presenta en forma de profármaco y que, a través de diferentes esterasas, se transforma a nivel gastrointestinal en su forma activa. Su metabolismo es a nivel hepático, no interviniendo el sistema del citocromo P450. Por ello presenta pocas interacciones farmacológicas. La interacción farmacológica más significativa es con la amiodarona, debido a que este antiarrítmico inhibe a la glicoproteína P, transportadora del dabigatrán. Su eliminación es renal en su mayor parte (80%), y el resto por vía biliar. Por este motivo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Actualmente este fármaco está indicado para la profi-

laxis tromboembólica en cirugía traumatológica mayor, basándose en los resultados de no inferioridad de tres estudios fase III multicéntricos y doble ciego que comparaban dabigatrán y enoxaparina. El primero es el estudio RE-MODEL, que incluyó a 2.101 pacientes candidatos a prótesis total de rodilla, obteniéndose un resultado de eficacia del 37,7% respecto al criterio principal (enfermedad tromboembólica venosa o mortalidad de cualquier causa) con enoxaparina frente a un 36,4% en el grupo de dabigatrán 220 mg/día. El segundo estudio es el estudio RE-NOVATE, realizado en 3.494 pacientes sometidos a prótesis de cadera con unos resultados similares. El tercer estudio es el REMOBILIZE, realizado en centros de Estados Unidos. Otros estudios todavía abiertos abarcan ámbitos como el tratamiento de la trombosis venosa, el tromboembolismo pulmonar y su prevención secundaria, y el síndrome coronario agudo. El último ensayo clínico publicado ha sido el estudio RE-LY, donde se compara el tratamiento a largo plazo para la profilaxis tromboembólica con warfarina frente a dabigatrán, con resultados prometedores, mayor eficacia y menos episodios hemorrágicos<sup>22-25</sup>.

Respecto al rivaroxabán, se trata de un inhibidor directo y muy selectivo del factor Xa. Su eliminación es en un 66% a nivel renal, y el resto por vía intestinal, a través de las heces. La eliminación intestinal se ve influida por la glicoproteína P. Su metabolismo hepático es a través de mecanismos independientes del citocromo P450. Por todo ello, muestra escasa interacción con fármacos, excepto aquellos que inhiben a la glicoproteína P. La dosis seleccionada de rivaroxabán para los ensayos clínicos fase III fue de 10 mg/día. La eficacia y seguridad del fármaco se demostró en los estudios del programa RECORD, donde se comparó rivaroxabán con enoxaparina en pacientes sometidos a prótesis total de cadera (RECORD 1 y 2) y rodilla (RECORD 3), demostrándose que era superior a la enoxaparina en la prevención de tromboembolismos venosos, con las mismas complicaciones hemorrágicas<sup>26,27</sup>.

No disponemos de datos que demuestren cuál de estos fármacos es mejor, ya que no hay un estudio que los compare. De momento, y sobre todo en indicaciones de tratamiento anticoagulante, el gran problema es la ausencia de un antídoto eficaz. Y aunque *a priori* no hacen falta controles biológicos, tampoco existe ningún método de laboratorio estandarizado para el control de estos fármacos.

Existen otros fármacos en fase de estudio, con diferentes dianas terapéuticas: a) inhibidores indirectos del factor Xa, como el idraparinux (un fármaco derivado del fondaparinux, con una larga semivida y de administración subcutánea semanal) y el idraparinux biotinado; b) inhibidores directos del factor Xa, como el apixabán, activo por vía oral y con una eliminación mayoritaria intestinal; c) inhibidores indirectos de la trombina, como el odiparcil, fármaco de administración oral constituido por glicosaminoglicanos del tipo sulfato de dermatán, y d) inhibidores directos de la trombina, como el flovagatrán (que como ventaja presenta la eliminación no renal) y el pegmusirudín (una hirudina recombinante y unida a dos moléculas de polietilenglicol, de administración subcutánea) (figura 1).

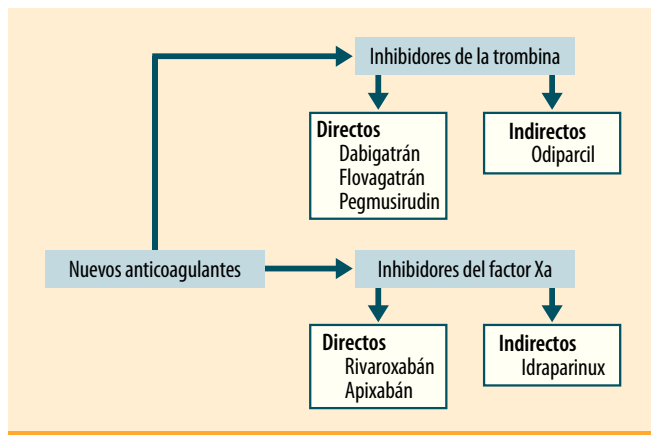


Figura 1. Nuevos anticoagulantes

## Conclusiones

El descubrimiento de los AVK fue un gran avance en la medicina, y durante muchas décadas han evitado muertes y comorbilidades. No obstante, es verdad que se trata de un grupo de fármacos con un perfil farmacocinético y farmacodinámico poco adecuado, por lo que es necesario un control riguroso en su dosificación y con múltiples factores que les afectan y que deben ser tenidos siempre en cuenta. No hay que olvidar tampoco el riesgo hemorrágico añadido que tienen estos pacientes, aunque por otro lado es ampliamente superado por las ventajas que manifiestan en la prevención de episodios tromboembólicos. Actualmente existe la esperanza de que, del amplio número de fármacos que están siendo ensayados con actividad anticoagulante, alguno de ellos tenga las características necesarias para poder sustituir a los actuales fármacos anticoagulantes. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

La doctora Marina Carrasco Expósito manifiesta no tener conflicto de intereses alguno en el desarrollo del presente escrito.

## Consideraciones prácticas

- Los medicamentos con acción anticoagulante (los fármacos antivitaminas K acenocumarol [Sintrom®] y warfarina [Aldocumar®]) precisan de un control exhaustivo por la gran variabilidad interindividual e intraindividual que presentan. Su efecto empieza a partir del segundo-tercer día, dependiendo de la dosis administrada.
- Si se precisa anticoagular a un paciente de manera urgente hay que añadir heparina los 3 primeros días, y el primer control analítico se realizará al tercer-cuarto día del inicio del tratamiento.
- Fármacos como dabigatrán y rivaroxabán parecen presentar mayor eficacia y menos episodios hemorrágicos. Sin embargo, actualmente dabigatrán tiene aprobado su uso solamente en la profilaxis tromboembólica en cirugía mayor traumatológica (prótesis de cadera y rodilla).

## Bibliografía

1. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959;19:97-107.
2. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thromb Res*. 1987;45:783-90.
3. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1227-46.
4. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocumarol). *Thromb Haemost*. 1994;71:188-91.
5. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost*. 1998;80:899-902.
6. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360:753-64.
7. Bates DW, Cullen DJ, Laird NM, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274:29-34.
8. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy—Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268-78.
9. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. *Arch Intern Med*. 1994;154:282-8.
10. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:1-10.
11. Harrison L, Johnston M, Massocotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1997;126:133-5.
12. James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol*. 1992;45:704-6.
13. Zevelin A, Roa LVM, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *J Clin Invest*. 1993;92:2131-40.
14. Gisbert J. Drug therapy: management of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1996;335:1816-28.
15. Protocols per al control del tractament anticoagulant oral. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. 1998. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/protao.pdf>
16. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol*. 2006;132:277-85.
17. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol*. 1998;101(2):374-87.
18. Ward BB, Smith MH. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1454-60.
19. Otley CC, Fewkes JL, Frank W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*. 1996;132:161-6.
20. Dunn A, Turpie A. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. *Arch Intern Med*. 2003;163:901-8.
21. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002;108:25-30.
22. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008;68:1699-709.
23. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-NOVATE study group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double blind, non inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949-56.
24. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-85.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigator. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
26. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. RECORD-1 study group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-75.
27. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-86.