

Farmacología de la anticoagulación

Bajo el término **anticoagulante** se incluye un grupo de compuestos, de distinto origen y mecanismo de acción, que ejercen un efecto inhibidor sobre el mecanismo de la coagulación, impidiendo así la formación o la acción de la trombina, responsable de la activación del fibrinógeno a fibrina, y así prevenir la formación patológica de trombos en pacientes en situación de riesgo, o prevenir la extensión de un trombo o la embolización en aquellos en los que se ha desarrollado una trombosis.

Las peculiaridades de los anticoagulantes y los riesgos que conlleva su empleo inadecuado hacen de los **pacientes anticoagulados** un grupo de especial consideración en los distintos **Servicios Asistenciales Farmacéuticos**, para los que el conocimiento de la farmacología de estos medicamentos es esencial.

Las características más adecuadas del **anticoagulante ideal** son la **efectividad**, preferiblemente con acción sobre el sitio patológico de la formación del trombo; la **seguridad**, susceptible de usarse durante el embarazo y con un margen terapéutico amplio (que no requiera monitorización de rutina) y fácilmente reversible; unas buenas **características farmacocinéticas**, que permitan una buena biodisponibilidad oral, un rápido inicio de acción y una semivida de eliminación que permita una única administración diaria, de forma que se facilite su uso a largo plazo en profilaxis; un **mecanismo de acción** independiente de vitamina K y del sistema citocromo P-450, dificultando así la aparición de interacciones; un bajo coste y la disponibilidad de un antídoto.

Se clasifican atendiendo a si actúan de forma indirecta, interaccionando con proteínas u otras rutas bioquímicas, o de forma directa, al interactuar con elementos de la propia cascada de coagulación.

- **Inhibidores indirectos:** interactúan con otras proteínas o actúan en otras vías metabólicas (a través de la antitrombina o del cofactor de heparina II), alterando el funcionamiento de la cascada de la coagulación

- *Heparina no fraccionada* (HNF): heparina sódica y cálcica
- *Heparinas de bajo peso molecular* (HBPM): bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina, tinzaparina.
- *Heparinas modificadas*: fondaparinux, hidraparinux, idrabiotaparinux
- *Antivitaminas K*, impiden la síntesis hepática de los factores de la coagulación vitamina K dependientes. Los más conocidos son los derivados cumáricos: warfarina, acenocumarol

- **Inhibidores directos:** por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación

- *Antitrombina III*, proteína de origen extractivo o recombinante
- *Inhibidores directos de la trombina*
 - Derivados de la hirudina: desirudina, lepirudina, bivalirudina
 - Péptidos sintéticos: dabigatran etexilato, argatrobán
- *Inhibidores directos del factor Xa*: rivaroxabán, apixabán, edoxabán
- *Moduladores de la vía de la proteína C*. Proteína C humana

El efecto anticoagulante de la **heparina** se relaciona con la presencia de un pentasacárido, que interacciona con la antitrombina III (AT), uno de los principales inhibidores de las serinproteasas de la cascada de la coagulación, modificando su conformación y aumentando su capacidad para inactivar factores de coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa. Para la inactivación del factor Xa (relacionada con la acción antitrombótica) basta con la formación del complejo AT-Hepa-

rina, sin embargo, la inactivación de la trombina (relacionada con la acción anticoagulante) exige la formación de un complejo ternario (AT-Heparina-Trombina), para lo cual la cadena de heparina debe tener al menos 18 monosacáridos, entre los que debe incluirse el pentasacárido activador de la AT. Entre las HBPM, sólo entre el 25 y 50% de las cadenas cumplen esta condición; esta es la razón de que la HNF inactive por igual al factor Xa y a la trombina, mientras que las HBPM inactivan preferentemente al factor Xa. Este hecho se planteó como una ventaja de las HBPM, ya que al presentar menos efecto anticoagulante, presentarían menor riesgo de hemorragias, sin embargo, las diferencias con la HNF en cuanto a eficacia o incidencia de episodios hemorrágicos son mínimas. Por el contrario, si presentan un mejor perfil farmacocinético.

La HNF es el anticoagulante de elección cuando se precisa una acción rápida y de corta duración, por ejemplo en los síndromes coronarios agudos, la hemodiálisis, o en procedimientos que requieren circulación extracorpórea. Las HBPM y fondaparinux, más previstas y de más larga duración de acción, se emplean en la profilaxis y tratamiento inicial del tromboembolismo venoso. La hemorragia es el principal riesgo del empleo de heparina, especialmente la HNF, con la que puede observarse en el 2-5% de los pacientes. Suele observarse a nivel gastrointestinal, muscular y retroperitoneal. El riesgo de hemorragia es mayor en pacientes ancianos o con insuficiencia renal, en los que la eliminación está disminuida, y en caso de administración conjunta con otros fármacos que inhibían la hemostasia o patologías con un riesgo alto de sangrado (por ejemplo, neoplasias malignas). El riesgo

de hemorragias es menor con las HBPM por su menor efecto sobre la trombina.

Los **antivitamina K (AVK)** son productos sintéticos derivados de la 4-hidroxicumarina, cuyo núcleo presenta analogía con la vitamina K. Compiten con la vitamina K en el mecanismo de activación hepática de los factores de coagulación, impidiendo así la síntesis de factores activos. En concreto, bloquean la acción de una reductasa que transforma la vitamina K₁ epóxido (inactiva) en una forma hidroquinona (activa) en los microsomas hepáticos.

Los AVK han sido hasta ahora los únicos medicamentos de elección cuando se requería un tratamiento anticoagulante a largo plazo, por ejemplo en la profilaxis de fenómenos trombóticos en pacientes de riesgo, y siguen manteniendo una posición preponderante. La complicación más frecuente de los anticoagulantes cumarínicos son las hemorragias (habitualmente nasales, orofaríngeas y del tracto gastrointestinal y urinario); su aparición se relaciona tanto con el efecto alcanzado como con factores predisponentes. También pueden dar lugar a reacciones de hipersensibilidad y alteraciones digestivas (disminución del apetito, náuseas y vómitos). Una de sus complicaciones más graves, si bien muy poco frecuente, es la denominada necrosis cutánea, que suele aparecer a los 3-8 días de tratamiento. Por otro lado, dado su pequeño tamaño molecular y solubilidad en lípidos, atraviesan la barrera placentaria, por lo que deben evitarse durante el embarazo ya que tienen efectos teratogénicos.

Los **inhibidores directos de la trombina** impiden la fragmentación del fibrinógeno en monómeros de fibrina e inhiben la activación plaquetaria inducida por fibrina; se introdujeron en primer lugar en terapéutica los **hirudoides**, análogos de origen recombinante de la hirudina, presente en la saliva de las sanguisueñas (*Hirudo officinalis*). Aunque ha habido varios fármacos comercializados de

esta familia (desirudina, lepirudina), actualmente sólo está comercializada en España la **bivalirudina**. Más recientemente se han comercializado otros **inhibidores sintéticos de la trombina**. Dabigatrán es un peptidomimético inhibidor de la trombina, que emula parte de la estructura del fibrinógeno, específicamente la zona sobre la que actúa la trombina, facilitando la transformación en fibrina. Argatrobán es asimismo un derivado semisintético, de administración parenteral, que bloquea el centro activo de la trombina.

Bivalirudina y argatrobán son una alternativa en caso de trombocitopenia inducida por heparina y pueden ser utilizados como fármacos de primera línea en la prevención del TEV en cirugía de cadera y rodilla o intervención coronaria percutánea (bivalirudina). El principal efecto adverso de los inhibidores directos de la trombina es la hemorragia. En el caso de bivalirudina, de administración parenteral, hemorragias menores, disminución de hemoglobina y equimosis. Con argatrobán un 38,9% de los pacientes puede presentar hemorragias leves y un 5,5 graves. Con dabigatrán pueden observarse epistaxis y hemorragias gastrointestinales. En cuanto a efectos adversos diferentes, con dabigatrán es frecuente el dolor abdominal, diarrea, dispepsia y náuseas. Las náuseas pueden aparecer igualmente con argatrobán.

Actualmente se dispone de dos fármacos **Inhibidores directos y selectivos del factor Xa, rivaroxabán y apixabán**. La estructura de ambos emula un pequeño péptido que es capaz de actuar como falso sustrato competitivo para el centro enzimático activo del factor Xa, al que se une con elevada afinidad provocando su bloqueo de forma reversible. El factor Xa ocupa una posición crítica en el proceso de coagulación, convirtiendo la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). Una molécula de factor Xa cataliza la formación de aproximadamente 1.000 moléculas de trombina. De esta manera, la inhibición del factor Xa es susceptible de prevenir de forma eficaz los trombos arteriales ricos en plaquetas y los trombos venosos ricos en fibrina. Por otro lado, la inhibición selectiva del factor Xa puede inhibir la formación de trombina, pero permitiendo al mismo tiempo que la trombina previamente formada efectúe sus funciones normales en la hemostasia. La inhibición de rivaroxabán y apixabán sobre el Factor Xa tiene carácter competitivo y reversible, siendo unas 10.000 veces más selectivos frente al Factor Xa que frente a otros enzimas de tipo serinproteasa humanos.

Se utilizan en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera, prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión edad > 75 años, diabetes, ictus o ataque isquémico transitorio previo; asimismo, también están indicadas en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y en la embolia pulmonar, y la prevención de sus recurrencias.

Rivaroxabán y apixabán presentan un perfil similar de efectos adversos, consecuencia de su acción sobre la cascada de coagulación (hemorragia, epistaxis, hematomas), en ambos casos ambos comparables con enoxaparina, con la excepción de la cirugía de rodilla en la que el riesgo de sangrado es significativamente menor con los inhibidores directos y selectivos del factor Xa. Otros efectos adversos frecuentes observados, distintos del sangrado, fueron, con apixabán, náuseas, estreñimiento, vómitos, edema periférico, hipotensión y mareos, todos ellos con una menor incidencia que con enoxaparina. En el caso de rivaroxabán se han observado igualmente molestias digestivas, anemia e incremento de los niveles plasmáticos de transaminasas, de carácter generalmente leve y transitorio.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	9:00-19:00 h., de lunes a viernes
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾ :		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾ :		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h / V: 9:00-14:00

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7. ^o - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	http://formacion.portalfarma.com

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (Programa completo)</i>	14/9/15 - 15/12/15	25/1/16	25/7/16
<i>Fundamentos del Medicamento</i>			
<i>Farmacia asistencial a pacientes anticoagulados</i>	16/11/15 - 1/2/16	8/2/16	8/4/16
<i>Investigación en farmacia asistencial (2^a edición)</i>	Cerrado	4/5/15	4/2/16
<i>Búsqueda de información en Bot PLUS 2.0 y Bot PLUS 2.0 App</i>	Cerrado	21/9/15	21/12/15
<i>Búsqueda de información en Bot PLUS 2.0 y Bot PLUS 2.0 App (2^a edición)</i>	15/10/15 - 11/1/26	18/1/16	18/4/16
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación (2^a edición)</i>	1/12/15 - 7/3/16	14/3/16	16/5/16

CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Farmacovigilancia</i>	13,8
<i>Investigación en farmacia asistencial</i>	13,2
<i>Búsqueda de información en Bot PLUS 2.0 y Bot PLUS 2.0 App</i>	Pendiente
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación</i>	3,0
<i>Farmacia Asistencial a Pacientes Anticoagulados</i>	Pendiente
<i>Fundamentos del Medicamento</i>	Pendiente

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.