

VASCULAR PERIFÉRICO

AVANCES EN ANTICOAGULACIÓN ORAL: DABIGATRAN

Mauricio Cordero Alfaro*

SUMMARY

Thrombotic events and different pathologies require anticoagulation for months, years and even exceptionally for life. Warfarin has been the first choice drug for this, but its therapeutic index, interactions and different effect in every patient make difficult its use. This fact cause headache to physicians and patients because require frequent lab test and medical consult. Now days, companies have been working trying to find different molecules with the same effectiveness, greater security and a simpler use than Warfarin. So direct inhibitors of Trombine with its more important molecule Dabigatran generate a promising

future for all mankind, but it is still under investigation.

Palabras claves: Anticoagulación, Tromboembolismo, trombosis venosa, warfarina, Heparina, Dabigatran, Trombina.

Key words: Anticoagulation, deep vein thrombosis, thromboembolism, Warfarin, Heparin, Dabigatran, Trombine.

INTRODUCCIÓN

Los fenómenos tromboembólicos constituyen una importante causa de morbi-mortalidad además que genera altos costos a los sistemas de salud a nivel mundial para el manejo de los eventos agudos, la prevención de los mismos y complicaciones que estos generan.

Clásicamente se ha utilizado medidas mecánicas como el uso de vendajes compresivos, ejercicios y maniobras de movilización del paciente para evitar la aparición de trombosis, además de las medidas farmacológicas, utilizando principalmente medicamentos como los inhibidores de la Vitamina K reductasa (cumarínicos) o Heparinas en sus diferentes formas (De bajo peso molecular o No fraccionadas) para lo que es profilaxis o manejo de las diferentes patologías producto de Trombosis (6). Sin embargo es ampliamente conocida las complicaciones que aparecen alrededor del uso de dichos fármacos. Debido a esto nace la necesidad de investigar y encontrar una opción alternativa a las antes

* Médico General.

citadas que faciliten el manejo de estos fenómenos sin obtener efectos contraproducentes, y que además no generen altos costos en lo que es monitorización o manejo de complicaciones. De esta manera nacen los inhibidores de directos de la trombina con su molécula líder, el dabigatran iniciando una nueva era y un futuro prometedor en el mundo del manejo de la anticoagulación (9).

EL MUNDO DE LA WARFARINA

Mediante la carboxilación de residuos de ácido glutámico en su porción aminoterminal, los factores de la coagulación (factores II, VII, IX y X y Proteínas C y S) son activados para actuar en la cascada de la coagulación. Dicha carboxilación involucra la presencia de Vitamina K (por lo que estos factores son conocidos como Vitamina K dependientes) y en dicho proceso es donde la warfarina actúa. Este medicamento inhibe a la enzima Vitamina K epóxido reductasa, evitando la carboxilación de los factores y por lo tanto la activación de los mismos. (1). Tiene una muy buena absorción por vía oral, retardada mas no disminuida por los alimentos, se une en un 97% a proteínas plasmáticas y tiene un metabolismo hepático en su totalidad, por lo que drogas que inhiban o estimulen el sistema

enzimático hepático pueden alterar su función. La dosis se titula individualmente para cada paciente hasta tener un INR aproximado de 2-3. Dicho INR debe valorarse diariamente al iniciar el tratamiento. No ejerce una anticoagulación inmediata, se debe aguardar a que los factores previamente activados culminen su vida media y sean eliminados ya que la warfarina no ejerce efecto en estos últimos.(1). Si bien ha sido un medicamento líder en los procesos de anticoagulación, la warfarina presenta un índice terapéutico estrecho, respuestas muy diferentes entre un paciente y otro, su función se puede ver afectada muy fácilmente por un amplia variedad de fármacos de uso común como AINES o antibióticos e incluso por la dieta (alimentos altos en Vitamina K como las verduras); todo esto convierte a los cumarínicos en un tratamiento riesgoso que puede traer serias consecuencias a quien hace uso de el, si no se aplica de correctamente. Por esto mismo la escogencia del paciente debe ser cuidadosa, en pacientes ampliamente entrenados sobre su uso, ordenados y cumplidos con su seguimiento y que se encuentren en pleno uso de sus facultades mentales. (1)

EL FUTURO DE LA ANTICOAGULACIÓN

El hecho de que Warfarina sea un producto con índice terapéutico tan estrecho y con respuestas tan variadas en diferentes pacientes, ha obligado al investigador a pensar en opciones alternas a este fármaco. Observaciones en sanguijuelas (*Hirudo medicinalis*) detectaron la presencia de un anticoagulante natural llamado Hirudin que se encuentra en las glándulas salivales de estos animales. Estudiando esta sustancia se detectó un potente efecto inhibidor de la trombina que hace a estos animales, organismos incomparables en el manejo de hematomas postquirúrgicos por ejemplo. Esto estimulo a buscar y generar análogos de este componente. De esta manera se obtiene el Dabigatran (Pradaxa™).(7). Constituye un medicamento vía oral que funciona como un inhibidor directo de la síntesis de trombina. Trabaja inicialmente como una prodroga que requiere activación a nivel hepático. Su absorción intestinal es pH sensible, siendo así afectada por inhibidores de la bomba de protones, los cuales la disminuyen. Se elimina por la vía renal en un 80% y no depende del sistema citocromo P 450 a nivel hepático. Tiene una cubierta de Ácido Tartárico para aumentar su absorción, sin embargo este fenómeno ha provocado intolerancia gástrica tipo dispepsia (5-10%). Se recomienda una dosis de inicio 110 mg diarios,

2 veces al día. Para pacientes con alto riesgo de sangrado, la dosis inicial es de 75 mg BID. Se ha observado interacción con amiodarona, verapamilo y quinidina. (7). Se ha probado en pacientes con fibrilación atrial, donde ha demostrado una eficacia similar a Warfarina en prevención de eventos embólicos y cerebrovasculares, pero con menor incidencia de complicaciones tipo sangrado al usar una dosis de 110 mg. Al usar dosis de 150 mg se observó menor número de eventos embólicos, pero con una cantidad semejante de sangrados que warfarina (2). También, otro grupo de investigadores decidió estudiar su desempeño en el caso de pacientes con tromboembolismo. Posterior al seguimiento de aproximadamente 2500 individuos, concluyeron que Dabigatran tiene un perfil de efectividad y seguridad semejante a warfarina, con la ventaja de que no amerita laboratorios para su seguimiento. (8). Otra investigación fue el estudio PETRO, el cual comparó el uso de Dabigatran con o sin Aspirina versus Warfarina sola en pacientes con Fibrilación atrial. Se observó que el riesgo de Hemorragia se limita a Dabigatran 300 mg más Aspirina, mientras que fenómenos tromboembólicos solamente en Dabigatran 50 mg/día sin aspirina, siendo dosis de 150 mg/día igual de seguras y eficaces que warfarina (3). Aún Dabigatran constituye un medi-

camento relativamente nuevo, todavía es sujeto de investigaciones y pasará un tiempo relativo para que su uso, difusión entre el gremio médico, certificación de efectividad y consecuente aprobación en guías de manejo internacionales sea toda una realidad.

RESUMEN

Los acontecimientos trombóticos y otras patologías requieren anticoagulación durante meses, años e incluso de por vida. La Warfarina ha sido el fármaco de primera elección para esto, pero su índice terapéutico, interacciones y efectos diferentes en cada paciente dificultan su uso. Esto constituye un dolor de cabeza para médicos y pacientes porque requieren frecuentes pruebas de laboratorio (INR) y consultas médicas. Hoy en día, las compañías han estado trabajando, intentando encontrar moléculas diferentes con la misma eficacia, mayor seguridad y un uso más simple que la warfarina. Así saltan a relucir los inhibidores directos de Trombina con dabigatrán como su molécula más importante, hecho que genera un futuro prometedor para toda la humanidad, pero que sin embargo, todavía se encuentra bajo investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arguedas Quesada, A. Warfarina. Actualización Médica Periódica 2004, edición 35. Pág. 1-11.
2. Conolly et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *n engl j med* 361; 12 *nejm.org* September 17, 2009
3. Ezekowitz, M et al. Dabigatran with or without aspirin compared with warfarin alone in patients with non valvular atrial fibrillation (PETRO study) *Am J Cardiol* 2007;100:1419-1426
4. Houston, D et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *n engl j med* 361;27
5. Houston, D et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *n engl j med* 361;12
6. Monreal Bosch, M et al. Avances en prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Aplicaciones en la práctica Clínica. *Medicine*. 2009;10(46):3047-54
7. Quesada, O. Novedades en coagulación, trombosis y Hemostasia. Nuevos anticoagulantes orales. Actualización Médica Periódica 2-2011, edición 117. Pág. 1-24.
8. Schulman, S et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *n engl j med* 361;24
9. Valerie L. Monitoring anticoagulation. *Clin Lab Med* 29 (2009)283-304
10. Wallentin, L et al. Efficacy and safety of Dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation; an analysis of RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-83.