

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUIPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Historia de los anticoagulantes y su uso clínico en el presente

History of anticoagulants and their clinical use in the present



¹Dr. Daniel Molina Castaño

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0409-5839>

²Dra. Marilyn Campos Quesada

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-6222-3769>

³Dr. Alberto Núñez Guerrero

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3611-3600>

RECIBIDO
22/12/2019

CORREGIDO
10/1/2020

ACEPTADO
25/1/2020

RESUMEN

Los anticoagulantes orales clásicos fueron de uso exclusivo por más de 65 años, es conocida la eficacia con la que cuentan para tratar eventos tromboembólicos y sus complicaciones, sumado a esto cuentan con otras ventajas, como el bajo costo económico y la disponibilidad de antidotos, sin embargo, cuentan con una amplia variedad de limitaciones y efectos secundarios, debido a esto y la prevalencia de enfermedades tromboembólicas en la creciente población geriátrica se desarrollan los nuevos anticoagulantes orales, creados para reforzar las limitaciones y disminuir los efectos adversos que presentaban los anticoagulantes clásicos, estos fármacos alcanzaron su mayor auge con la aprobación de antidotos como el idarucizumab un anticuerpo monoclonal que inhibe el dabigatran y el andexanet alfa un fármaco con potencial de revertir los efectos de los inhibidores directos e indirectos del factor Xa.

PALABRAS CLAVE: anticoagulantes; warfarina; síndrome coronario agudo; tromboembolismo; accidente cerebrovascular; fibrilación atrial.

ABSTRACT

The classic oral anticoagulants were exclusively used for more than 65 years, the effectiveness they have to treat thromboembolic events and their complications is known, in addition to this they have other advantages, such as low economic cost and the availability of antidotes, However, they have a wide variety of limitations and side effects, due to this and the prevalence of

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16131](#)
damo_rfl@hotmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16060](#)
marilyncampos94@hotmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16141](#)
anunezq94@gmail.com



thromboembolic diseases in the growing geriatric population, new oral anticoagulants are developed, created to reinforce the limitations and reduce the adverse effects of classic anticoagulants, these drugs reached their peak with the approval of antidotes such as idarucizumab a monoclonal antibody that inhibits dabigatran and andexanet alfa a drug with the potential to reverse the effects of direct and indirect factor Xa inhibitors.

KEYWORDS: anticoagulants; warfarin; acute coronary syndrome; thromboembolism; stroke; atrial fibrillation.

INTRODUCCIÓN

La primera causa de muerte a nivel mundial se atribuye a las enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, entre otras, por lo que toma relevancia el conocimiento acerca de medicamentos que pueden hacer frente a dichas patologías, entre ellos, los anticoagulantes.

Comúnmente y a lo largo de muchos años, se ha hecho uso de anticoagulantes en el manejo agudo de algunas enfermedades de origen cardiovascular, con medicamentos que tienen más de medio siglo desde su descubrimiento como la heparina y warfarina. Sin embargo, con el advenimiento de nuevos anticoagulantes orales y desarrollo de antidotos para los mismos, los abordajes de tales patologías ciertamente difieren al período previo a la existencia de estos últimos debido a más y mejores elecciones de tratamiento en la actualidad, lo que representa menor contrariedad al poseer un aumento de opciones terapéuticas con diferentes características (en ocasiones más favorables) con respecto a los previamente existentes.

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es facilitar una guía en cuanto al manejo farmacológico anticoagulante de algunas de las

patologías cardiovasculares más prevalentes en el presente, así como actualizaciones referentes a nuevos anticoagulantes orales, respectivos antidotos y su utilidad clínica.

METODO

Para la realización de este artículo de revisión, la búsqueda y localización de información se realizó a través de buscadores como Google Scholar, la revista The New England Journal of Medicine, capítulos de los libros Harrison de Medicina Interna, Braunwald de Cardiología y de las guías más recientes y actualizadas de la Sociedad Europea de Cardiología, las cuales se descargaron en el sitio web de la revista española de cardiología. Los artículos que se utilizaron no fueron mayor a 5 años de antigüedad, utilizando los siguientes términos para búsqueda: anticoagulantes, nuevos anticoagulantes, uso clínico anticoagulantes, historia warfarina y de heparina.

HISTORIA DE LA HEPARINA

Diferentes personalidades estuvieron involucradas en el descubrimiento y

nacimiento del primer medicamento anticoagulante, el cual yace en los años de las dos primeras décadas del siglo XX, y que, a pesar de haber cumplido más de 100 años de historia, es aún ampliamente usado como inhibidor de la vía común de la cascada de coagulación. El estudiante medicina, Jay McLean, trabajó en la Universidad de John Hopkins (Baltimore, EE.UU.) bajo la tutela de James Howell, cuando, el primero, fue encargado de realizar estudios sobre propiedades tromboplásticas de sustancias como cefalina, lecitina y esfingomiolina, con el fin de describir actividades procoagulantes, sin embargo, dicha investigación sufrió un giro de 180° al encontrar actividad anticoagulante de las sustancias mencionadas. La campanada tomó lugar en febrero del año 1916, cuando Jay McLean halla que el heparanfósforo, sustraído de hígado canino, pierde su capacidad procoagulante y se tornaba en una sustancia con actividad anticoagulante, dando paso a la heparina, nombre basado en la palabra griega "hepar" cuyo significado es hígado (1-4).

James Howell hace entrega a una firma farmacéutica de Baltimore lo referente al aislamiento de la heparina, sin embargo, dicha firma no logró producirla con una pureza superior al 1-2% y, aunado a esto, era una sustancia muy tóxica, por lo que no se concibe su comercialización. Distintas figuras tomaron parte en el tratamiento de purificación de la heparina, algunos de ellos fueron individuos como Charles Best, médico canadiense, quien inició el desarrollo de heparina no fraccionada (HNF) en 1920, además, Arthur Charles y David Scott de la Universidad de Toronto, quienes en

1933 consolidan un método de purificación a partir de tejido pulmonar vacuno; por lo tanto, a partir de esta época se documenta su buena tolerancia en humanos y queda instaurado su uso como anticoagulante (1-3,5).

Por otro lado, la pionera de la síntesis de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) fue el Instituto Choay en Francia a finales de la década del 60 cuando encontraron que una parte de la molécula de la heparina era necesaria para la inhibición del factor Xa, sin embargo, su comercialización se estableció 20 años más tarde. Se emplearon varias técnicas para obtener estos fármacos, siendo la despolimerización de la heparina sódica el procedimiento para la obtención de la enoxaparina.

En 1982, esta última, fue utilizada como profilaxis para Tromboembolia venoso (TEV) por Kakkar, y luego de varios ensayos clínicos fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos con sus siglas en inglés FDA en 1993 para Rhone Poulenc Rorer (1,2,5).

HISTORIA DE LA WARFARINA

La historia remonta a inicios del siglo XX, durante la gran depresión, cuando agricultores del norte de Estados Unidos importan desde Europa *Melilotus alba* y *Melilotus officinalis* mejor conocido como falso trébol dulce para proveer abundante alimentación al ganado, sin embargo, la introducción de esta planta trajo consigo una serie de muertes por causas hemorrágicas en el ganado vacuno (1,6-8).

Estos sucesos captaron la atención por

la alarmante situación económica que atravesaba la nación en esa época (1,8). Entre 1922 y 1924 Frank Schoefield, veterinario canadiense, describe una enfermedad en la cual los tiempos de coagulación se encontraban prolongados y se lograba una resolución de esta al retirar la exposición al trébol dulce o transfundir sangre a los animales enfermos.

A pesar de este descubrimiento, las muertes por causas hemorrágicas persistían y continuaba sin encontrarse una solución. Fue entonces que la Universidad de Wisconsin contrata al agrónomo Karl Link, quien, junto a un equipo, logran detectar el gen del agente hemorrágico al microscopio de un trébol rancio.

Para 1940 aíslan la 3,3-metilen-4-hydroxicumarina, mejor conocido como dicumarol. Link hace de conocimiento público que la cumarina, por sí sola, no posee efectos hemorrágicos, sin embargo, estas al descomponerse adquirían un forraje mohoso en el cual la cumarina se oxidaba y junto con el formaldehído y otra cumarina, formaba el dicumarol (1,6,8). En 1941 "Wisconsin Alumni Research Foundation" obtiene la licencia de esta última y se logra aislar a gran escala esta molécula bajo el nombre de warfarina aludiendo al laboratorio.

En sus inicios fue usada para tratar plagas de roedores y luego de su éxito como raticida, Link, propuso que fuera usada en humanos, así, en 1955 fue introducida para uso en humanos.

La confianza y seguridad de su uso se logró luego de que se utilizara en el presidente #34 de los Estados Unidos de Norteamérica, Dwight Eisenhower (1,7,8).

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

La necesidad de expandir el conocimiento acerca de nuevas alternativas de fármacos con propiedades anticoagulantes era una prioridad debido a la alta incidencia de fibrilación atrial y fenómenos tromboembólicos en la creciente población geriátrica (9).

Los fármacos antagonistas de vitamina K, han estado disponibles para uso clínico por más de medio siglo, son medicamentos muy efectivos en reducir complicaciones tromboembólicas y su uso ha aumentado con el mejor conocimiento clínico, estos se caracterizan por ser terapias muy efectivas y continúan siendo tratamientos de primera línea en patologías específicas (10), sin embargo, tienen rango terapéutico muy estrecho, por lo que requieren de una estricta vigilancia del International Normalized Ratio (INR), frecuente ajuste de dosis debido a su inicio de acción lento y farmacodinamia impredecible, gran variabilidad inter e intraindividual, múltiples interacciones con otros fármacos y alimenticias; aunado a esto, aumenta el riesgo de sufrir hemorragias, incluso con INR dentro del rango terapéutico deseado (9,10).

La complicación más temida es la hemorragia intracraneal, representando el 0,2% de riesgo anual, además se han descrito efectos secundarios fuera del blanco, como alopecia y calcificación arterial (9,11).

Fue hasta el 2015 que 4 nuevos fármacos se aceptaron como alternativas terapéuticas a los antagonistas de vitamina K, estos fueron creados para

que actuaran estratégicamente sobre puntos clave de la cascada de la coagulación, por ejemplo, el dabigatran, es una droga que actúa inhibiendo la trombina a diferencia del apixaban, endoxaban y rivaroxaban que inhiben el factor Xa donde inicia la vía común de la coagulación (12).

Ventajas

Estos nuevos anticoagulantes orales mostraron múltiples ventajas sobre los antagonistas de vitamina K, reforzando las limitaciones que presentaban estos últimos en rangos de seguridad y en otros aspectos importantes como los siguientes (13):

- Ventana terapéutica mayor
- Inicio de acción más rápido
- Vida media más corta, en rangos de 7 a 14 horas en personas sin comorbilidades
- No necesitan monitoreo rutinario de laboratorio
- Escasas interacciones medicamentosas o alimentarias
- Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) no mostraron inferioridad en comparación con antagonistas de vitamina K en la prevención y tratamiento de trombosis, por el contrario, en algunas ocasiones fueron superiores
- Se redujo el riesgo de sangrado mayor en un 28% y 50% en sangrados intracraneales, y otros catalogados como fatales

El uso clínico de estos fármacos en la actualidad es cada vez mayor, debido a sus efectos predecibles y la eficacia comprobada como tratamiento preventivo en eventos tromboembólicos y en manejo agudo de síndromes coronarios,

no obstante, cabe mencionar que no son efectivos en pacientes con prótesis valvular mecánica y no son seguros en aquellos que requieran terapia de reemplazo renal, pacientes con sangrados significativos activos y hepatopatías con coagulopatías. También se recomienda no utilizarse en conjunto con otros fármacos anticoagulantes, inhibidores plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos (9,13). A pesar de ser una nueva clase de fármacos con un aparente futuro promisorio y que parecían brindar una amplia gama de beneficios en comparación con los previamente existentes, en un inicio hubo cierto grado de rechazo y desconfianza sobre su uso clínico, tanto en usuarios como en personal de la salud debido a la falta de un antídoto en el mercado (7,9,13).

En consecuencia, muchos médicos se abstendrían de utilizarlos, principalmente en casos donde era necesario someter al paciente a tratamientos invasivos, estos preferían continuar haciendo uso de la Warfarina, que, si bien es cierto, esta cuenta con antídotos disponibles como lo son: la vitamina K (oral y endovenosa), el plasma fresco congelado y concentrados del complejo de protrombina, sin embargo, se ha visto que a pesar de esto, los pacientes con sangrados masivos relacionados al uso de estos fármacos tienen un pronóstico poco favorable, alcanzando incluso una mortalidad del 10% en los siguientes 90 días y en pacientes con hemorragia intracraneal quienes asocian comorbilidades preexistentes la mortalidad asciende hasta un 50% (9,12).

USOS CLÍNICOS DE LOS ANTICOAGULANTES

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLISMO PULMONAR

La anticoagulación es un aspecto fundamental en la prevención de la formación de trombos y su recurrencia en estos pacientes. Existen 3 abordajes distintos (14):

1. Clásico: Se inicia con anticoagulación parenteral (HNF, HBMP, fondaparinux) en transición con monoterapia a warfarina. Esta estrategia es cada vez menos frecuente.
2. Tratamiento parenteral haciendo transición después de 5 días a un nuevo anticoagulante oral (dabigatran o endoxaban).
3. Monoterapia con un anticoagulante oral sin tratamiento parenteral. Esta estrategia en la actualidad es más favorable dado su perfil de seguridad, dosificación y ventajas de seguimiento en el tiempo. Las desventajas de dicho esquema es el costo, y contraindicación en ERC avanzada.

Medicamentos y posología

- Heparina no fraccionada: no disuelve directamente el trombo, previene su formación. La dosis usual inicial en pacientes con riesgo hemorrágico moderado es de 80 unidades/Kg seguida por una infusión continua a 18 unidades/Kg/h, con un objetivo de TTPa de 1,5-2,5 veces el valor control (11,14). Uno de sus aspectos favorables es su vida media corta para aquellos pacientes que requieran un abordaje quirúrgico.

- Heparina de bajo peso molecular: dado que muestran menor acoplamiento a proteínas plasmáticas y células endoteliales, este fármaco presenta una mayor biodisponibilidad, una concentración sanguínea más predecible y una sobredosis prolongada en comparación con la HNF (14). Los casos que requieren vigilancia son los pacientes obesos y aquellos con nefropatía crónica (11). Una población especial que hay que tener en cuenta al momento de anticoagular por trombosis venosa profunda son las pacientes gestantes, en quienes, usar la heparina de bajo peso molecular, puede sobrellevar un aumento en el riesgo de ocasionar un hematoma epidural cuando intraparto es anestesiada por vía epidural, por lo que se recomienda suspender durante al menos 24 horas previo a la canalización del catéter epidural (15).
- Warfarina: la dosis habitual de inicio es de 5mg/día, sin embargo, su efecto pleno tarda de 5 a 7 días en ser establecido. Su efecto en monoterapia puede exacerbar la hipercoagulabilidad, aumentando la recidiva de trombosis, por lo que se solapa con un anticoagulante parenteral durante al menos los primeros 5 días de anticoagulación, la meta de INR es un rango entre 2 y 3.
Las desventajas contribuyen a su dificultad de mantener un control terapéutico óptimo y por lo tanto predispone a hemorragias (siendo la principal causa de consulta de efecto adverso) (11,14).

- Nuevos anticoagulantes orales: se caracterizan por presentar un inicio de acción rápido, además de lograr un nivel sistémico adecuado a las pocas horas de haber sido administrado (14). En cuanto al lapso del tratamiento anticoagulante, se recomienda usualmente una duración mínima de 3 meses, sin embargo, el tratamiento se debe individualizar para cada paciente de acuerdo a las comorbilidades subyacentes (11,14,16).

En pacientes con una probabilidad intermedia o alta de embolia pulmonar (EP), se debe iniciar anticoagulación parenteral sin demora mientras se esperan los resultados diagnósticos; si se optó por un anticoagulante parenteral, es preferible el uso de HBPM o fondaparinux sobre la HNF por presentar menor riesgo de inducir un sangrado mayor y trombocitopenia inducida por heparina. En caso de optar por un anticoagulante oral y el paciente es elegible para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO), se recomienda su uso sobre los antagonistas de la vitamina K.

Asimismo, si el paciente usa un antagonista de la vitamina K, se puede traslapar a un NACO una vez que el INR se encuentre dentro del rango óptimo ya antes especificado. No se recomienda el uso de este último en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa, embarazo y lactancia, o síndrome antifosfolípido". La HNF se recomienda en aquellos pacientes que se someterán a reperfusión inmediata, presentan una insuficiencia renal severa, u obesidad severa (16).

Los antagonistas de vitamina K se deben iniciar en conjunto con los

anticoagulantes parenterales (estos últimos se deben suspender cuando el INR permanece entre 2-3 por 3 días).

SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

El interés de la administración de la anticoagulación en este síndrome radica en la prevención de sus complicaciones (TVP, EP, embolia cerebral, entre otros), dado que permite el mantenimiento y establecimiento de permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto (independientemente de si se decide utilizar fibrinolítico) (17).

En la práctica clínica el anticoagulante estándar es la HNF (18). Cuando se administra con fibrinolíticos se inicia con una embolada 60 U/Kg hasta 4000 U, seguidas de una infusión inicial 12 U/Kg (hasta 1000 U/H) durante 48 horas (17,18). La guía de la Sociedad Española de Cardiología (ESC) 2017 recomienda la administración de anticoagulante en aquellos pacientes que son tratados con líticas hasta la revascularización o la duración de su estancia hospitalaria hasta 8 días (19). En dicho caso se prefiere la enoxaparina intravenosa (IV), la dosis debe ser ajustada por edad, peso y aclaramiento de creatinina, seguida 15 minutos por inyección subcutánea (SC) de hasta 8 días o hasta revascularización. En aquellos pacientes tratados con estreptoquinasa, se recomienda fondaparinux con una dosis inicial IV, seguida de una dosis SC a las 24 horas (17-19).

En la anticoagulación complementaria para una intervención coronaria primaria, las opciones terapéuticas incluyen HNF, enoxaparina y bivalirudina; este último se recomienda en pacientes con

trombocitopenia inducida por heparina durante dicha intervención. El fondaparinux fue asociado en intervención coronaria percutánea (ICP) primaria con daño potencial en el estudio de la Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) por lo que no se recomienda (19).

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La anticoagulación es de suma importancia ya que disminuye los eventos isquémicos relacionados a la formación de trombos, el mecanismo de dichos fármacos es inhibir la generación y/o actividad de la trombina. Hay seguridad y se ha demostrado que el uso conjunto de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes tiene un mejor efecto que el uso de cualquiera de estos dos últimos por separado.

Medicamentos y posología (20):

- Heparina no fraccionada (HNF): previo a una intervención coronaria percutánea (ICP), se indican 60-70 UI/Kg IV en bolo (máximo 5000 UI) seguido de una infusión de 12-15 UI/Kg/h hasta un máximo de 1000 UI/h. Durante una ICP se indican 70-100 UI/Kg IV en pacientes no anticoagulados; en pacientes con uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide) se reduce la dosis a 50-70 UI/Kg. No es necesario hacer modificaciones de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Enoxaparina: se indica 1 mg/Kg subcutáneo dos veces al día. En pacientes con una tasa de filtración

glomerular entre 15-29 mL/min/1.73m², se reduce la frecuencia de la dosis a una vez al día. Este medicamento está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular menor a 15 mL/min/1.73m².

- Fondaparinux: se utilizan 2.5 mg subcutáneo dos veces al día. No se recomienda el uso de este medicamento si la tasa de filtración glomerular es menor a 20 mL/min/1.73m².
- Bivalirudina: se usa una dosis de carga de 0.75 mg/Kg IV, seguido de una infusión a 1.75 mg/Kg/h hasta por 4 horas. La dosis de infusión se disminuye a 1.4 mg/Kg/h si la tasa de filtración glomerular es mayor o igual a 30 mL/min/1.73m² y menor o igual a 60mL/min/1.73m².

FIBRILACIÓN ATRIAL (FA)

Una de las complicaciones más frecuentes de la FA, es el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico.

El tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) puede prevenir la mayoría de los ACV isquémicos a los pacientes con FA y prolongarles la vida. Sin embargo, sigue siendo frecuente la infrautilización o suspensión prematura de ACO, a pesar de que el riesgo de ACV sin ACO excede al riesgo de sangrado, incluso en pacientes de edad avanzada, pacientes con frecuentes caídas o con disfunción cognitiva (21).

La escala más empleada para determinar el uso de ACO en pacientes con FA es la CHA₂DS₂-VASc, donde una puntuación ≥2 en varones y ≥3 en mujeres son pacientes que se benefician del uso de ACO. Las puntuaciones 1 y 2

respectivamente en ambos grupos, pueden beneficiarse del uso de ACO, aunque se recomienda individualizar cada paciente (21,22). El ácido acetilsalicílico (AAS) no previene de manera eficaz las complicaciones tromboembólicas en la FA como los anticoagulantes, por lo que se si plantea utilizarlo de manera profiláctica, debe ser en aquellos pacientes que presenten el riesgo más bajo de complicación tromboembólicas (es decir, aquellos con un $CHA_2DS_2-VASc = 0$) (18,19).

La warfarina y otros antagonistas de la vitamina K (AVK) son ampliamente utilizados en pacientes con FA en todo el mundo. (21) Una de las limitantes de su uso es el estrecho rango terapéutico de INR, donde una disminución o aumento en dicho rango, aumenta el riesgo de ACV isquémico o de sangrado, respectivamente (21,22). La relación entre beneficio y riesgo de la warfarina es más favorable que en el uso de AAS en pacientes con edad avanzada, por lo que la edad no es una contraindicación para el uso de warfarina en pacientes con FA (22). Actualmente, los AVK son el único tratamiento probadamente seguro en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica. Los NACOs son una alternativa a los AVK en la prevención de ACV en pacientes con FA. Estos medicamentos presentan varias superioridades en comparación con la warfarina, siendo una de las principales el régimen de dosis fijas que elimina la necesidad de una prueba de laboratorio para su monitorización, como el INR (21,22).

A pesar de esto, también presentan una serie de inconvenientes, como: mayor costo, más efectos gastrointestinales, una ausencia de análisis de laboratorio

que permita observar el cumplimiento del tratamiento, y dosificación 2 veces al día.

Si se va a iniciar anticoagulación oral en pacientes con FA y son candidatos para NACOs, como dabigatrán (150 mg dos veces al día), rivaroxabán (20 mg al día) o apixabán (5 mg dos veces al día), estos fármacos se prefieren por encima de un AVK (22). Este tratamiento se puede considerar en aquellos pacientes tratados con warfarina que no logren un rango terapéutico óptimo a pesar de una buena adherencia, o preferencia del paciente, siempre que no presente contraindicación para NACOs (22,23).

Como se ha mencionado previamente, los NACOs, en este caso el rivaroxabán, tienen ventajas sobre los AVK, esta afirmación queda sustentada en una revisión que esclarece lo siguiente: Los anticoagulantes nuevos pueden proveer ventajas sobre los antagonistas de vitamina K. Rivaroxaban, un inhibidor del factor Xa oral, ha estado asociado con un riesgo menor de ACV y embolismo sistémico en comparación con antagonistas de vitamina K en pacientes con fibrilación atrial no valvular, con tasas similares de sangrado mayor pero tasas significativamente menores de hemorragia intracraneal y sangrado fatal (24).

SURGIMIENTO DE LOS ANTÍDOTOS

Debido al uso cada vez mayor de los nuevos anticoagulantes ha crecido la necesidad de crear agentes farmacológicos con potencial de reversibilidad rápida y que ofrezcan capacidad neutralizadora completa para restaurar la hemostasia de manera efectiva (12). Estudios clínicos

analizaron varios posibles agentes, entre ellos los concentrados del complejo de protrombina activado o factor VIIa recombinante, sin embargo, no tuvo el éxito esperado y no se logró probar un beneficio en la hemostasia de estos pacientes, por el contrario, aumentaba el riesgo de trombosis. En 2015 se obtuvo la licencia del idarucizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la trombina en su sitio de acción, revertiendo el efecto del dabigatrán (9).

Mediante el estudio RE-VERSE AD se logra demostrar el beneficio clínico de este anticuerpo, esta investigación contó con 503 pacientes los cuales recibían tratamiento con dabigatrán y padecían hemorragias severas o requerían procedimientos invasivos de urgencia y a su vez eran portadores de tiempos de trombina basales prolongados, una sola dosis de 5g de idarucizumab revertía en 98% de los pacientes el efecto anticoagulante de forma rápida, completa y duradera, por 24 horas aproximadamente (24), esto significó un avance para el uso clínico futuro de los NACOs que su principal defecto era la falta de antídoto, sin embargo, los otros anticoagulantes orales directos de esta clase no se beneficiaron, esto debido a su diferente mecanismo de acción, lo que incitó el interés de la comunidad de investigación médica a continuar la búsqueda de un antídoto para los fármacos restantes (9).

Es así como se desarrolla el andexanet alfa, una forma inactiva recombinante de factor Xa humano con potencial de revertir los efectos de los inhibidores directos e indirectos del factor Xa (rivaroxabán, apixaban, endoxaban y heparinas de bajo peso molecular)(9,25);

demostrando su eficacia en pacientes con sangrados severos, asociados al uso de estos fármacos, el andexanet mostró una reversibilidad rápida y se asoció a escasos efectos secundarios graves, logrando una hemostasia efectiva en el 79% de los pacientes posterior a 12 horas de infusión.

La forma de administración es en bolo por un periodo de 15 a 30 minutos, seguido por 2 horas de infusión, la posología de este fármaco varía según el anticoagulante que se quiera revertir. A pesar de contar con un buen margen de seguridad se registraron eventos tromboticos en 18% de los pacientes y 15% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento (25).

CONCLUSIONES

Los anticoagulantes, tanto orales como parenterales, son fármacos imprescindibles para el abordaje óptimo de enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas como las descritas en la presente revisión debido a su contexto fisiopatológico. La importancia de mantener la permeabilidad vascular con el uso de medicamentos anticoagulantes yace sobre el prevenir complicaciones asociadas a la oclusión vascular y el daño ocasionado a la zona anatómica que dicho vaso irriga con una consecuente disfuncionalidad de la misma (síndrome coronario agudo); imperiosamente destacar que el uso de los mismos es individualizado para cada paciente dependiendo de la patología a abordar y sus comorbilidades.

Los nuevos anticoagulantes orales demuestran un futuro promisorio en el ámbito de la farmacología cardiovascular debido a sus numerosas ventajas sobre

los anticoagulantes previos, sobre todo en comparación con la warfarina. A pesar de esto, aún tienen ciertas limitaciones en escenarios clínicos específicos como en pacientes que cuentan con prótesis valvular mecánica y en aquellos que serán sometidos a terapia de reemplazo renal. Dada la gran cantidad de anticoagulantes establecidos para uso clínico en la actualidad, así como

constantes primicias en el área, no es insólito especular novedades en un futuro cercano, que, comparado a los actuales, mejoren sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con menos restricciones clínicas y de la mano con antidotos específicos o empíricos que no restrinjan su utilidad debido a faltante de los mismos.

REFERENCIAS

1. Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. SAH [Internet]. 2018 [citado 16 Dic 2019]; 22 (1): 95-102. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol22/n1/15-vol22-n1.pdf>
2. Pereyra R.C. La Heparina el antitrombótico universal cumple un siglo salvando vidas humanas. Rev. Soc. Peruana Med. Interna [Internet]. 2016 [citado 24 Ene 2020]; 29(3): 86-88. Disponible en: http://medicinainterna.net.pe/images/REVISTAS/2016/revista_03/editorial.pdf
3. Singh D. 100 Years of Heparin (1916-2016): Saga of Joys and Tears. *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;3(4):128. <https://doi.org/10.4103/0972-0820.191492>
4. Harenberg J. Past, present, and future perspectives of heparins in clinical settings and the role of impaired renal function. *International Journal of Cardiology*. 2016 06;212:S10-S13. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(16\)12003-0](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(16)12003-0)
5. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Dec;14(12):2329-2338. <https://doi.org/10.1111/jth.13555>
6. Van Gorp R, Schurgers L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015 Nov 17;7(11):9538-9557. <https://doi.org/10.3390/nu7115479>
7. Shehab A, Elnour AA, Bhagavathula AS, Erkekoglu P, Hamad F, Al Nuaimi S, Al Shamsi A, Mukhtar I, Ali AbdElrazek AM, Al Suwaidi A, Mandil MA, Baraka M, Sadik A, Saraan K, Al Kalbani NM, Mahmood AA, Barqawi Y, Al Hajjar M, Shehab OA, Al Amoodi A, Asim S, Abdulla R, Giraud CS, Ahmed EM, Shaaban ZA, Eltayeb AEYA. Novel oral anticoagulants and the 73rd anniversary of historical warfarin. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2016 01;28(1):31-45. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2015.05.003>
8. Ramachandran S, Pitchai S. Story of warfarin: From rat poison to lifesaving drug. *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;5(3):174. https://doi.org/10.4103/ijves.ijves_49_18
9. Hunt BJ, Levi M. Engineering Reversal — Finding an Antidote for Direct Oral Anticoagulants. *New England Journal of Medicine*. 2016 09 22;375(12):1185-1186. <https://doi.org/10.1056/nejme1610510>
10. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Revista chilena de cardiología*. 2017 Dec;36(3):254-263. <https://doi.org/10.4067/s0718-85602017000300254>
11. Goldhaber Samuel Z. Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. En: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol2. 20va ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 1910-1916.

12. Bauer KA. Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 19 Dic 2019];373:569-571. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1506600>
13. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonist in the prevention treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015 [citado 24 Ene 2020];11:967-977. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485791/>
14. Goldhaber SZ. Embolia Pulmonar. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editores. *Braunwald tratado de cardiología*. Vol 2. 10a ed. España: Elsevier; 2016. p.1664-1679.
15. Barbieri RL, Repke JT. Trastornos médicos durante el embarazo. En: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol2. 20va ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 3440-3446.
16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *EHJ*. 2019;0(0):1-61 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
17. Mega JL, Morrow DA. Infarto de miocardio con elevación del ST: tratamiento. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editores. *Braunwald tratado de cardiología*. Vol 2. 10a ed. España: Elsevier; 2016. p.1095-1154
18. Antman EM, Loscalzo J. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST. En: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol2. 20va ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 1872-1885.
19. Borja I, Stefan J, Stefan A, Antunes M, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 16 Oct 2019];70(12): 1082.e1-e61. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893217306693>
20. Barrabés J. Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*. 2015 Dec;68(12):1061-1067. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.001>
21. Corrección en el artículo de Kirchhof et al. «Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS». *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50.e1-e84. *Revista Española de Cardiología*. 2017 Nov;70(11):1031. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.07.028>
22. Morady F, Zipes DP. Fibrilación auricular: clínicas, mecanismos y tratamiento. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editores. *Braunwald tratado de cardiología*. Vol 1. 10a ed. España: Elsevier; 2016. p.798-820.
23. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611594>
24. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam C, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017 08 03;377(5):431-441. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>
25. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J,

Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2016 09 22;375(12):1131-1141. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607887>