

PRESENTE Y FUTURO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

SUSANA S. MESCHENGIESER, PATRICIA CASAIS, ANALIA SANCHEZ LUCEROS, MARIA ANGELA LAZZARI

Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Resumen El número de pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral se ha incrementado notablemente en los últimos años al incorporarse la población de pacientes con fibrilación auricular crónica. Su manejo se ha facilitado al contar actualmente con reactivos comerciales sensibles y calibrados. No obstante este avance, las complicaciones hemorrágicas siguen siendo uno de los peligros de este tratamiento. En nuestra experiencia las hemorragias mayores se correlacionan sobre todo con la intensidad de la anticoagulación y la duración del tratamiento. También la variabilidad del RIN (Razón Internacional Normalizada) (la desviación del RIN del rango deseado) puede asociarse con mayor sangrado. La necesidad de ajustar la dosis con pruebas de laboratorio, los controles frecuentes, la interacción con otras medicaciones, la estrecha ventana terapéutica y la alta variación en la relación dosis-respuesta hacen surgir la necesidad de nuevos agentes antitrombóticos, igualmente eficaces, pero que permitan prescindir del ajuste por el laboratorio. Inhibidores de trombina de bajo peso molecular disponibles por vía oral están actualmente en período de prueba y constituirían una alternativa al tratamiento con antagonistas de vitamina K.

Abstract *The present and future of oral anticoagulants.* The number of patients under oral anticoagulant therapy has markedly increased lately, mainly due to those with chronic atrial fibrillation. Progress has been made in the control of oral anticoagulation because sensitive and calibrated commercial reagents for prothrombin time have become available. But bleeding is still a problem in these patients. In our experience, the intensity and the duration of the anticoagulant therapy are the most important risk factors for bleeding. The deviation of INR (International Normalized Ratio) can also be associated with higher risk for bleeding. The limitations of oral anticoagulant therapy include frequent laboratory controls for dose adjustment, drug interactions, narrow therapeutic range and the high variability in patient response. These limitations prompted the development of new antithrombotic agents. A number of low molecular weight active site inhibitors of thrombin are being developed and one of them is orally bioavailable, and could become an alternative to vitamin K antagonists.

Key words: oral anticoagulation, bleeding, thrombosis

En la década del 70 la anticoagulación oral era una situación temida por la mayoría de los clínicos y cardiólogos por el riesgo de sangrado y limitada a pacientes de muy alto riesgo trombotico, sobre todo luego de una complicación embólica, o sea que era utilizada como prevención secundaria.

Los pacientes derivados para el tratamiento tenían como patología de base valvulopatías mitrales con isquemia cerebral, trombosis venosas profundas o embolias de pulmón o algún accidente cerebral asociado a cardiopatía embolígena. Los pacientes con prótesis valvulares mecánicas operados en el exterior con necesidad de anticoagulación crónica eran poco numerosos y fueron los que motivaron la creación de clínicas de seguimiento de anticoagulación oral. Al comenzar la

cirugía cardiovascular con recambio valvular en el país este tipo de paciente constituyó el sector más numeroso de los centros de anticoagulación.

Las razones por las que este tratamiento era tan difícil deben atribuirse a dos factores: 1) la carencia de reactivos comerciales sensibles para la determinación del tiempo de protrombina, que estuvieran calibrados contra un patrón internacional y 2) la falta de definición con respecto a la intensidad de anticoagulación necesaria en cada patología.

El Servicio de Hemostasia del Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R. Castex preparaba reactivos "caseros" que eran calibrados contra un patrón británico (BCT) enviado desde Manchester¹. Estos reactivos eran sensibles y permitían un ajuste de la dosis mucho más eficiente que los comerciales y de esta manera se evitaban los accidentes hemorrágicos. Los otros pocos centros especializados en el control de anticoagulación también utilizaban reactivos preparados en cada laboratorio. Estas dificultades se fueron alla-

nando con el paso del tiempo al aparecer un Patrón Internacional de Referencia, contra el cual cada centro podía calibrar sus propios reactivos².

En la década del 80 se adoptó el RIN (Razón Internacional Normalizada)³ que es una forma de expresar la concentración de protrombina de manera que los resultados de reactivos con diferente sensibilidad puedan ser comparados y expresados en un lenguaje uniforme.

En la década del 90 se comenzó a disponer de reactivos comerciales sensibles y ya no hubo necesidad de reactivos propios. Esto permitió ofrecer el beneficio de la anticoagulación oral a mayor número de pacientes y en diferentes centros. Al mismo tiempo la población de pacientes anticoagulados ha ido cambiando, la proporción de los pacientes con prótesis valvulares ha ido disminuyendo y aquellos con fibrilación auricular crónica han ido aumentando⁴.

A pesar de estos avances persisten algunas dificultades que son inherentes al tratamiento.

Las mayores limitaciones del tratamiento anticoagulante oral radican en que requiere: 1) tests de laboratorio frecuentes, 2) consultas frecuentes, 3) restricciones en cuanto a la dieta, ingesta de alcohol, procedimientos dentales y 4) cooperación.

¿Cuáles son los logros en el terreno de la anticoagulación al momento actual?

Riesgo de trombosis

La intensidad del tratamiento anticoagulante fue definida para las distintas indicaciones terapéuticas, pero el grupo de pacientes con prótesis valvulares mecánicas es el de mayor controversia y el que ha sufrido más cambios en el rango terapéutico. Se acepta como ideal un rango terapéutico de 2 a 3 para pacientes con cardiopatías embolígenas y trombosis venosas profundas o embolias de pulmón^{5, 6}. En cambio para prótesis valvulares mecánicas la definición del rango terapéutico depende del modelo valvular y su antigüedad y de la asociación con otros factores de riesgo como alteraciones del ritmo cardíaco (fibrilación auricular) y diámetro de la aurícula izquierda.

En la década del 80 el rango terapéutico para prótesis valvulares mecánicas fue aumentado dada la alta frecuencia de embolias⁷. Al mejorar el diseño y los materiales de las prótesis, la intensidad pudo ser reducida con disminución del riesgo de sangrado⁸.

En 1988 evaluamos 2 esquemas terapéuticos en pacientes con prótesis valvulares mecánicas: 1) RIN 2.5-3.5 más aspirina 100 mg/día versus, 2) RIN 3.5-4.5⁹. Las prótesis eran en su mayoría antiguas. Al cabo de 4 años no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a complicaciones embólicas y hemorrágicas. Si bien el valor medio del RIN fue el de-

seado en cada grupo, los pacientes estuvieron sólo un 50% del tiempo dentro del rango esperado en el grupo de menor intensidad. En el grupo con RIN deseado más alto se observó mayor desviación por encima y por debajo del objetivo y aunque el número de hemorragias no fue significativamente mayor, se vio una tendencia a mayor sangrado que se asoció a esta variabilidad del RIN.

Cuando las prótesis mecánicas son más modernas es posible reducir la intensidad de la anticoagulación. En 1995 iniciamos un nuevo protocolo en pacientes con prótesis valvulares mecánicas de reciente colocación (intervalo menor a 6 meses entre la cirugía y el ingreso a protocolo) y comparamos una misma intensidad de anticoagulación (RIN 2.4-3.6) con o sin asociación con bajas dosis de aspirina (100 mg/día). En una evaluación preliminar vimos que el comportamiento de ambos grupos en cuanto a embolias o hemorragias era similar pero que los pacientes con prótesis mitral son los de mayor riesgo embólico y requieren mayor intensidad de anticoagulación a pesar de tener modelos de válvulas más nuevos¹⁰.

Creemos que en el futuro los pacientes con esta patología deberán ser estratificados en su riesgo embólico (según posición y modelo de válvula, tipo de ritmo cardíaco, diámetro de cavidades cardíacas, edad y asociación con factores predisponentes de sangrado) y según todos estos factores se definirá la intensidad de la anticoagulación.

Riesgo de sangrado

Recientemente hemos tratado de definir nuestros factores de riesgo de sangrado. La variabilidad del RIN mide la desviación de esta determinación del rango deseado a lo largo del tiempo. Se midió la variabilidad del RIN en 810 pacientes seguidos en nuestro servicio. De ellos 60 eran estables y tenían una variabilidad media de 0.35 ± 0.15 . En cambio aquellos con complicaciones hemorrágicas tenían una variabilidad más alta: 1.04 ± 0.74 . El riesgo de sangrado aumentó a medida que se incrementa la variabilidad. (Tabla 1). El monitoreo de la

TABLA 1.- Anticoagulación oral crónica. Riesgo de sangrado según la variabilidad del RIN

Variabilidad	Riesgo
0.55 (25 percentilo)	1
0.78 (50 percentilo)	2.31
1.12 (75 percentilo)	3.14

p = 0.03044

TABLA 2.— Riesgo de sangrado según intensidad de anticoagulación

Rango RIN	Seguimiento (años)	Incidencia (episodios/100 años pac)
2-2.9	707	1.13
3-3.9	550	0.55
4-4.9	309	0.65
5-5.9	134	0.75
6-6.9	47	2.10
7-7.9	13	17.32
8-8.9	9	11.24

variabilidad del RIN resulta útil para detectar pacientes con riesgo de hemorragia pero no de embolismo¹¹.

Otros grupos han establecido que la edad (mayor de 70 años) es un factor independiente de sangrado¹². En nuestra experiencia la edad no resultó un factor de riesgo aunque tal vez nuestra población no incluyó suficiente número de pacientes mayores de 70 años.

La duración del tratamiento anticoagulante mostró una relación inversa con el riesgo de sangrado mayor en algunos estudios¹³ mientras que en otros centros se demostró que el riesgo de sangrado se relaciona directamente con la duración del tratamiento anticoagulante^{14, 15}. Con respecto a la duración del tratamiento en nuestro estudio, a mayor exposición al tratamiento mayor riesgo.

El determinante más importante de sangrado ha sido la intensidad de la anticoagulación. Con RIN mayor de 6 el riesgo de sangrado mayor se incrementa significativamente (Tabla 2).

En aproximadamente la mitad de los casos de hemorragia se detectó patología subyacente. En conclusión, los factores más significativos como determinantes de hemorragia han sido la intensidad de la anticoagulación y la duración de la misma¹⁶.

Anticoagulación y embarazo

El uso de los anticoagulantes orales en el embarazo ha sido un tema conflictivo dados los riesgos de embriopatía atribuidos a la warfarina cuando la paciente ha estado expuesta entre la 6° y 12° semana de gestación. La sustitución por heparina en el 1° trimestre evitaría tales riesgos, pero la eficacia de la heparina subcutánea en pacientes de alto riesgo tromboembólico ha sido cuestionada en diferentes centros.

En pacientes con prótesis valvulares mecánicas hemos utilizado en el 1° trimestre de embarazo desde el momento del diagnóstico, heparina standard no fraccionada (12 500 U subcutáneas cada 12 hs en forma inicial) ajustando la dosis según prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado a las 4 hs de la admi-

nistración y comparamos este régimen con la continuidad de la anticoagulación oral con acenocumarol en aquellas pacientes en las que el diagnóstico tardío de embarazo no permitió el pasaje a heparina. De los 61 embarazos que continuaron con acenocumarol en el 1° trimestre, 75% (46/61) llegaron a término comparados con el 81% (25/31) de aquellos que pasaron a heparina subcutánea. Hubo mayor incidencia de episodios embólicos (isquemia cerebral transitoria) en el período asociado a la heparina (4.92/100 meses paciente) que en el período bajo anticoagulación oral (0.33/100 meses paciente). La anticoagulación oral con acenocumarol sigue siendo más efectiva y segura en el embarazo en pacientes con prótesis valvulares mecánicas y la ausencia de malformaciones avalaría su uso¹⁷. Recientemente hemos podido utilizar heparina de bajo peso molecular (dalteparina) en pacientes similares con buen resultado¹⁸. Este tipo de heparina ofrece mayor biodisponibilidad y efecto más predecible y por esa razón sería más ventajosa que las no fraccionadas.

Autocontrol del tiempo de protrombina

La calidad de vida de los pacientes anticoagulados ha sido mejorada en algunos grupos muy selectos que pueden acceder al autocontrol del tiempo de protrombina (Tabla 3). Existen equipos como Coagu Check, Pro TIME Monitor y Coumatrak entre otros, que permiten controles más frecuentes, evitan la obtención de sangre venosa ya que utilizan sangre capilar, tienen buena correlación con los métodos estándar de laboratorio y los pacientes están entrenados para autodosificarse^{19, 20}. Esto ha resultado especialmente útil en el grupo pediátrico; en Canadá la experiencia ha sido exitosa²¹. El costo del equipo y el entrenamiento requerido hacen que esta posibilidad se restrinja a un pequeño número de pacientes en nuestro medio.

Nuevos agentes terapéuticos

La estrecha ventana terapéutica y la alta variabilidad de la relación dosis-respuesta de los anticoagulantes²² actuales, hace surgir la necesidad de nuevos agentes

TABLA 3.— Autocontrol del tiempo de protrombina

Monitores portátiles de tiempo de protrombina: (Coagu Check, Pro TIME Monitor, Coumatrak)	
1	Sangre capilar
1	Buena correlación con métodos estándar de laboratorio
1	Auto dosificación
1	Permite controles más frecuentes

antitrombóticos que sean tan o más eficaces que los actuales pero que no requieran ajuste de la dosis de acuerdo a los resultados de laboratorio y que puedan administrarse por vía oral.

Han surgido muchas alternativas para la heparina tratando de inactivar el factor Xa unido a plaquetas y la trombina unida a fibrina, que serían los probables factores de fracaso del tratamiento actual, pero todas son de uso endovenoso.

Recientemente se ha desarrollado un inhibidor de trombina por vía oral que sería una alternativa a los antagonistas de la vitamina K. El megalatran y su forma oral, el H376/95, son inhibidores competitivos y reversibles de la trombina²³. Se ha visto que el compuesto oral se metaboliza a megalatran *in vivo*, logra rápidamente un nivel estable con una vida media de 3 hs y una biodisponibilidad del 20 al 25% ya que no se une a proteínas plasmáticas ni a células endoteliales. Tiene buena tolerancia y escasas complicaciones hemorrágicas, siendo la más frecuente la hematuria microscópica y la presencia de sangre oculta en 2 al 3% de pacientes. Esta droga está siendo probada en distintos protocolos clínicos y su mayor ventaja estaría en que no requiere ajuste de dosis por medio de pruebas de laboratorio como los antagonistas de la vitamina K.

Probablemente uno de los problemas más importantes de los anticoagulantes orales sea la dificultad en mantener un efecto terapéutico estable²³. La generación de nuevos anticoagulantes de efecto más estable sin requerimiento de ajuste de laboratorio cambiará la perspectiva de este tratamiento en la próxima década.

Bibliografía

1. Poller L. Progress in standardization in anticoagulant control. *Hematol Rev* 1987; 1: 225-41.
2. International Committee for Standardization in Haematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985; 53: 155-6.
3. Poller L. A simple nomogram for the derivation of international normalised ratios for the standardization of prothrombin time. *Thromb Haemost* 1988; 60: 18-20.
4. Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579S-89S.
5. Salem DN, Servine HJ, Pauber SG, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1998; 114: 590S-601S.
6. Hull RD, Delmore TJ, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 189-94.
7. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428-32.
8. Acar J, lung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 92: 2107-12.
9. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontrouth JP, et al. Low intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 910-6.
10. Meschengieser SS, Casais P, Sánchez Luceros A, et al. Oral anticoagulation with and without aspirin in prosthetic heart valves. *Thromb Haemost* 1999; (Suppl): 198.
11. Casais P, Sánchez Luceros A, Meschengieser SS, et al. INR variability in anticoagulation with acenocoumarol: is it useful for identifying patients at risk of bleeding and thrombosis? *Haematologica* 1999; 84: 753-4.
12. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. On behalf of the Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-8.
13. Fihn SD, Callhan CM, Martin DC, et al. Risk factors of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.
14. Laundjerg J, Egeblad H, Heaf J, et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991; 229: 351-5.
15. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1998; 114: 511S-23S.
16. Meschengieser S, Sánchez Luceros A, Casais P, et al. Frequency of bleeding with different anticoagulant intensities. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 3): 424.
17. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, et al. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999; 82: 23-6.
18. Meschengieser SS, Salviú J, Lazzari MA. Low molecular weight heparin (LMWH) in pregnant patients with prosthetic heart valves. *Thromb Haemost* 1999 (Suppl): 184 (578).
19. Anderson D, Harrison L, Hirsh L. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1441-7.
20. Ansell J, Becker D, Andrew M, et al. Accurate and precise prothrombin time measurement in a multicenter anticoagulation trial employing patient self-testing. *Blood* 1995; 86 (Suppl 1): 864a.
21. Kaatz AA, White RH, Hill J, et al. Accuracy of laboratory and portable monitor international normalized ratio determinations. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1861-7.
22. Hirsch J, Weitz JI. New antithrombotic agents. *Lancet* 1999; 353: 1431-6.
23. Shulman S. Oral anticoagulation -how intense and for how long? *J Intern Med* 1999; 245: 365-6.