

# La farmacologia de la coagulació plasmàtica per via oral al segle XXI

**P**er hemostàsia entenem el conjunt de processos que succeeixen a l'organisme humà per fer front a les hemorràgies. A la sang, el procés s'inicia amb l'activació de les plaquetes i progressa a través de la coagulació plasmàtica fins a la formació del coàgul o trombe. El procés culmina amb la destrucció del trombe i la recuperació de la permeabilitat del vas mitjançant els mecanismes de fibrinòlisi. L'hemostàsia és un mecanisme defensiu que l'evolució biològica ha seleccionat i ha anat sofisticant amb múltiples mecanismes de control i regulació.

La funció protectora de l'hemostàsia s'inverteix i esdevé patològica a la trombosi quan tot aquest procés es desencadena per estímuls anòmals diferents a l'hemorràgia. Per exemple, sobre la placa d'ateroma arterial o l'estancament sanguini (estasi), ja sigui en una vena de la cama o en una aurícula cardíaca que fibril·la. La plaqueta té un paper essencial a la trombosi arterial, d'aquí l'eficàcia dels fàrmacs antiagregants plaquetaris com l'aspirina en la prevenció de la trombosi coronària. En canvi, la plaqueta té un paper més secundari en les trombosis per estasi venosa o fibril·lació auricular. En aquest tipus de patologies és on s'indica la inhibició de la coagulació plasmàtica. Revisar la farmacologia inhibidora de la coagulació plasmàtica és l'objecte d'aquest article, especialment per l'aparició recent de nous fàrmacs, amb nous mecanismes d'acció, que obren

La innovació en aquesta farmacologia té l'origen en l'estudi de l'efecte anticoagulant de la bava de la sangonera, tan emprada en la medicina precientífica

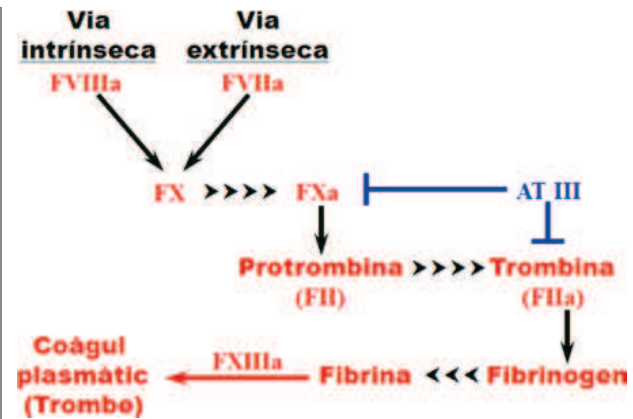
noves perspectives i la controvèrsia associada a la novetat.

La coagulació plasmàtica és essencialment un procés bioquímic, una reacció en cascada de proteòlisis selectives. Els protagonistes són un conjunt de proteïnes plasmàtiques que en el seu estat inactiu anomenem zimògens. Aquestes proteïnes, en activar-se, esdevenen enzims hidrolítics d'enllaços peptídics, és a dir, proteases. Històricament, a mesura que s'anaven identificant els elements que intervenien en la coagulació plasmàtica, s'anomenaven factors (F) i se'ls assignava un nombre romà. Per exemple, el catió càlcic (Ca<sup>++</sup>), que intervé en l'activació de la protrombina (FII), és el FIV. El fibrinogen és el FI pel seu paper central en tot el procés. Aquests factors de la coagulació plasmàtica van acabar dibuixant una estructura complexa en cascada, que hem simplificat a la

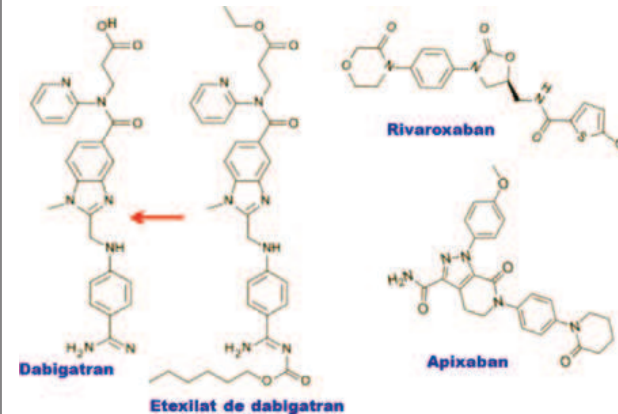
figura 1. Observem una via extrínseca, anomenada així perquè requereix un factor extravasacular procedent dels teixits o tissular. Així mateix, observem una via intrínseca que no necessita aquest factor tissular. Ambdues vies convergeixen en l'activació del FX, que és la proteasa responsable del tall i l'activació de la protrombina. El FXa és la part activa de l'anomenat complex protrombinasa que genera la trombina. Al seu torn, la trombina talla el fibrinogen i dona la fibrina, que precipita en el plasma. Addicionalment, la trombina activa per proteòlisi el FXIII. El FXIIIa intervé en la polimerització de la fibrina i l'estabilització del coàgul plasmàtic.

Bloquejar aquest procés ha estat una fita històrica de la farmacologia en el tractament i la profilaxi de la trombosi. L'any 1916 es descobreix l'heparina clàssica. L'heparina és un mucopolisacàrid o glicosaminoglic que actua sobre la proteïna antitrombina III (ATIII) i accelera unes 1.000 vegades la seva acció inhibidora del FXa i la trombina (figura 1). L'ATIII és un factor fisiològic que regula negativament la cascada de coagulació. Per tant, en estar mitjançat per ATIII, el mecanisme d'acció de l'heparina és indirecte. L'heparina de baix pes molecular i el fondaparinux són innovacions farmacològiques recents que deriven de l'heparina clàssica. Tot i que la superen en diversos aspectes, continuen actuant de forma indirecta a través d'ATIII. Amb unes eficàcies clíniques contrastades i un maneig farmacològic ben establert, la principal limitació de les heparines és el seu caràcter injectable. Aquest fet les circumscriu predominantment a indicacions agudes i a un context hospitalari. Les heparines en ser injectables queden fora de l'objectiu d'aquest article: els anticoagulants orals.

L'any 1940 es descobrien casualment les 4-hidroxicumarines, d'aquí en endavant "cumarines", per simplificar la nomenclatura. Amb les cumarines es tenia la possibilitat de bloquejar la coa-



**Figura 1: Resum esquemàtic de la cascada proteolítica de la coagulació plasmàtica.** La "a" indica la forma activa de cada factor, és a dir, la que posseeix activitat proteasa. Les fletxes negres indiquen els substrats dins de la cascada proteolítica. Els caps de fletxa indiquen el producte generat per proteòlisi. ATIII (antitrombina III) és una glicoproteïna i un element regulador de la cascada que actua inhibint l'activitat proteasa dels factors indicats. En ser generada, la fibrina deixa de ser soluble en el plasma i, amb la intervenció del FXIIIa, polimeritza tot constituint una malla o gel que és la base estructural del coàgul plasmàtic.



**Figura 2: Estructura química del rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) i etexilat de dabigatran (Pradaxa®).** A la figura s'indica el caràcter de fàrmac de Pradaxa® i el fàrmac actiu que es genera per acció d'esterases plasmàtiques i hepàtiques, el dabigatran.

gulació per via oral, és a dir, fer més factible una descoagulació plasmàtica de forma crònica i sostinguda. Fins i tot amb molts anys de durada, com és el cas del pacient amb fibril·lació auricular. Les cumarines més representatives són la warfarina sòdica (Aldocumar®) i l'acenocumarol (Sintrom®). Aquests fàrmacs són clínicament eficaços i gràcies a ells s'han previngut molts processos trombòtics, reduït la morbiditat i allargat la vida d'incomptables pacients, però també s'han caracteri-

zat per un maneig farmacològic difícil i reaccions adverses, principalment de tipus hemorràgic. El mecanisme d'acció de les cumarines és bloquejar els efectes metabòlics de la vitamina K (vitK) al fetge, concretament inhibeixen competitiu l'enzim vitK reductasa. La reducció de la vitK és necessària per modificar l'aminoàcid glutàmic (γ-carboxilació) en algunes proteïnes fabricades al fetge com ara els factors de coagulació II, VII, IX i X. Sense aquesta modificació química, aquests

factors no són funcionals i fracassa la coagulació plasmàtica. Aquest fet és important, ja que la durada dels efectes de les cumarines no ve determinada pel fàrmac i la seva vida mitjana plasmàtica (t1/2), sinó per la t1/2 dels factors de coagulació, que oscil·la d'un mínim de 6 hores (FVII) a un màxim de 60 hores (FII). La implicació òbvia és la lentitud amb què s'instaura i es recupera la coagulació plasmàtica en el pacient tractat amb cumarines. També resulta òbvia l'acció de la vitK com a antídote de les cumarines en competir per la unió a la vitK reductasa. Aquest darrer punt explica també la incertesa en el control de l'anticoagulació oral per cumarines que genera l'aportació dietètica de vitK.

Les cumarines presenten addicionalment una farmacocinètica molt poc previsible. Recordem que la farmacocinètica engloba els fenòmens d'absorció, distribució i eliminació dels fàrmacs, que esdevenen els principals condicionants de la seva posologia. Les cumarines s'absorbeixen bé per via oral, fet en què es basa la seva denominació d'anticoagulants orals. Els problemes comencen amb la seva insolubilitat plasmàtica i la vehiculació per l'albumina, que serà l'origen de sobredosi hemorràgic per interacció amb altres fàrmacs que també s'uneixin a l'albumina. Les complicacions continuen pel fet que les cumarines es metabolitzen a través de citocroms P450. Aquest fet implica interaccions medicamentoses amb molts altres fàrmacs que activen o inhibeixen aquests citocroms. És més, hi ha variabilitats individuals en la resposta a cumarines com a conseqüència dels polimorfismes genètics dels citocroms P450. La conseqüència és l'estret monitoratge a què estem obligats en el pacient que pren cumarines, és a dir, els controls analítics de la coagulació efectuats periòdicament i l'ajust de les dosis en funció dels resultats. Malgrat la llarga experiència, la dedicació del personal sanitari i el cost del monitoratge, els accidents per infradosificació o sobredosificació continuen succeint.

La innovació en aquest camp de la farmacologia té l'origen en els estudis de la sangonera (*Hirudo medicinalis*). Com el nom llatí indica, parlem del cuc emprat en la pràctica de les saginies tan freqüentment emprades en la medicina arcaica i precientífica. Cridava l'atenció l'efecte anticoagulant de la bava d'aquest anèl·lid. La recerca va demostrar que era deguda a una proteïna, la hirudina, que actuava inhibint directament la trombina. Derivats d'hirudina (hirudines) han estat obtinguts per metodologia de DNA recombinant (lepirudina, bivalirudina, etc.). Pel fet de ser peptíds, les hirudines queden circumsrites a indicacions injectables. Clínicament s'utilitzen com a substituïts de les heparines en els pacients que desenvolupen la síndrome de trombo-]]

Taula 1: Resum de les propietats farmacocinètiques dels nous anticoagulants orals			
	ETEXILAT DE DABIGATRAN	RIVAROXAVAN	APIXABAN
Absorció per via oral (biodisponibilitat)	6,5% interferida per P-gp	80% interferida per P-gp	~66% interferida per P-gp
Distribució	Unió a proteïnes plasmàtiques (35%). Permeable a placenta i glàndula mamària	Unió a proteïnes plasmàtiques (95%). Permeable a placenta i glàndula mamària	Unió a proteïnes plasmàtiques (87%). Permeable a placenta i glàndula mamària
Biotransformació (metabolització)	Profàrmac, que és bioactivat per acció d'esterases. Sense metabolisme pels citocroms P-450 (CYP)	Metabolisme parcial per CYP3A4 i CYP2J2	Metabolisme parcial per CYP3A4
Excreció	Renal (80%, en forma inalterada) Fecal (20%, format glucuronconjugat)	Renal (66%, del qual la meitat en forma inalterada)	Renal (~25%) Fecal (~70%)
t1/2 (hores)	12-14	7-13	8-13
Pauta d'administració	mid (cada 24 hores)	mid / bid	bid (cada 12 hores)

citopènia causada per heparina.

Des d'un punt de vista farmacocinètic, els pèptids, les proteïnes i altres polímers són sempre uns tipus de fàrmac pitjors que els més habituals, és a dir, molècules orgàniques de més o menys pes molecular però no polimèriques. L'especialitat de la química orgànica dedicada a la síntesi de fàrmacs s'anomena química mèdica. Aquesta especialitat química ha experimentat un gran desenvolupament en els darrers temps. A través del procediment de les llibreries químiques, per exemple, s'ha facilitat la identificació de fàrmacs que interactuen específicament amb moltes dianes biològiques. També s'ha avançat en el disseny del que anomenem pseudopèptids o peptidomimètics, és a dir, molècules amb estructures tridimensionals que imiten la disposició de les cadenes laterals dels aminoàcids en un pèptid però sense haver-hi enllaços peptídics. Recordem que aquests enllaços són els que fan susceptibles de degradació pèptid i proteïnes.

Com comentàvem abans, la trombina és una proteasa que en activar-se talla el fibrinogen i desencadena la coagulació plasmàtica (figura 1). La trombina pertany al grup de les proteases seríniques de tipus tripsina (*trypsin-like*). Això significa que posseeix una serina en el seu centre actiu que participa en la hidròlisi dels enllaços peptídics i que talla els seus substrats de forma similar a la tripsina, és a dir, després de residus bàsics, de tipus lisina i arginina. Aquest perfil era prometedora a l'hora de buscar i aconseguir inhibidors no peptídics amb interès farmacològic i terapèutic. Els primers inhibidors que van arribar al mercat van ser argatroban i melagatran. Actualment comercialitzats amb les mateixes indicacions que els derivats d'hirudina i el mateix inconvenient, l'administració forçada per via injectable. El següent pas era obvi: aconseguir fàrmacs semblants que es poguessin administrar per via oral. El primer a ser efectiu per via oral va ser el ximelagatran, però la seva toxicitat hepàtica en va forçar la retirada del mercat. Finalment, arriba al mercat el peptidomimètic etexilat de dabigatran (Pradaxa®), amb el qual disposem ja d'un inhibidor directe i competitiu de la trombina, biodisponible per via oral i sense toxicitat hepàtica (figura 2). Altres productes similars continuen en desenvolupament, per exemple l'AZD0837 ha entrat a la fase III.

El FX és tan central en el procés de coagulació com la mateixa trombina (figura 1). També és una proteasa serínica de tipus tripsina, però mostra més especificitat per la seqüència de tall que la trombina. A més, difereix de la trombina per una menor implicació en altres funcions, tant dins com fora de la coagulació plasmàtica. En altres paraules, el FX és menys pleomòrfic.

**Taula 2: Comparació dels anticoagulants orals davant un perfil ideal, que s'ha efectuat a partir de l'experiència clínica amb les cumarines**

	CUMARINES	ETEXILAT DE DABIGATRAN	RIVAROXBAN	APIXABAN
Inici ràpid d'acció	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Fi ràpid de l'acció	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Reversibilitat	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Proporcionalitat directa entre dosi i efecte	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Absència del monitoratge analític del tractament	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Absència d'ajustos freqüents de les dosis	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Interaccions alimentàries	MOLTES	POQUES	POQUES	POQUES
Interaccions medicamentoses	MOLTES	POQUES	POQUES	POQUES
Antídote	SÍ	NO	NO	NO

En conseqüència, inhibidors directes del FXa administrables per via oral resultaven tant o més prometedors que els de la trombina. Peptidomimètics inhibidors directes i competitius del FXa són també una realitat. Concretament, el rivaroxaban (Xarelto®) i l'apixaban (Eliquis®) ja estan comercialitzats (figura 2). Fàrmacs semblants com l'edoxaban, el betrixaban, YM150 i TAK-442 els segueixen per ordre de major a menor desenvolupament.

En resum, no hi ha dubte de la innovació farmacològica que suposen Pradaxa®, Xarelto® i Eliquis® en el mercat dels nous anticoagulants orals. Presenten un mecanisme d'acció nou i innovador que acabem d'explicar. Breument, la inhibició directa i competitiva de la trombina o el FXa. Aquest mecanisme permet una proporcionalitat directa entre les concentracions plasmàtiques del fàrmac i l'efecte aconseguit, és a dir, el grau de descoagulació plasmàtica. Per tant, deixa de ser necessari efectuar monitoritzacions i ajustos de les dosis al llarg del tractament. S'han descrit reaccions adverses menors (anorèxia, vòmit, etc.) i s'ha descartat en tots el risc d'hepatotoxicitat present al ximelagatran. Tots són a la fase IV o de farmacovigilància, que s'inicia després de la comercialització d'un fàrmac. Fins ara no s'han comunicat reaccions adverses a aquests fàrmacs que no s'haguessin previst prèviament.

Fins aquí ens hem centrat en el mecanisme d'acció i els efectes d'aquests nous fàrmacs, això és l'enfocament farmacodinàmic. Ens manca l'enfocament farmacocinètic, que com hem vist a les cumarines és un aspecte determinant de la utilització dels fàrmacs. En la taula 1 hem mirat de resumir les propietats farmacocinètiques d'aquests tres nous fàrmacs. Pel que fa a l'etexilat de dabigatran, el més destacable és el seu caràcter de profàrmac. Dabigatran és

la molècula activa que inhibeix selectivament i competitiva la trombina (figura 2). La modificació química en etexilat de dabigatran va ser necessària per fer possible l'absorció per via oral, que continua sent només d'un 6,5% (taula 1). Una vegada absorbit, les estereses hepàtiques i plasmàtiques el converteixen ràpidament i completa en dabigatran. Aquest processament és un fet important que no té repercussions en la utilització clínica de l'etexilat de dabigatran. Els problemes d'absorció no es van presentar en el rivaroxaban i l'apixaban, que mostren per via oral una acceptable biodisponibilitat (taula 1). D'altra banda, els tres fàrmacs comparteixen l'obstacle de la glicoproteïna P (P-gp) en la seva absorció intestinal. P-gp és caracteritzada per la seva funció ATP-dependent de bombeig de xenobòtics cap a l'exterior de les cèl·lules. Per xenobòtics entenem les molècules que són completament alienes a una cèl·lula com ara molts fàrmacs. P-gp és també coneguda com la proteïna MDR (Multi-Drug Resistance) pel fet que l'excés en la seva expressió és una estratègia dels tumors per esdevenir resistents a la quimioteràpia. La P-gp si que tindrà repercussions pràctiques sobre els nous anticoagulants orals en forma d'interaccions medicamentoses. Concretament, fàrmacs inhibidors de P-gp (verapamil, amiodarona, ciclosporina, eritromicina, ketoconazole, tamoxifen, etc.) causaran que les dosis estàndards dels nous anticoagulants orals esdevinguin sobredosis. Al contrari, inductors de P-gp (rifampicines, fenotiazines, retinoides, el pericó/herba de Sant Joan, etc.) provocarien la infradosificació.

Quant a la distribució (taula 1), és destacable que la permeabilitat de la placenta i l'arribada a la llet materna els contraindica en la lactància i la gestació. Igualment, la interacció a l'albumina predisposa a interaccions

medicamentoses en el rivaroxaban i l'apixaban. Aquests dos fàrmacs són a la vegada els que tenen potencials interaccions medicamentoses pel seu metabolisme (taula 1). Els inhibidors dels citocroms P450 com, per exemple, els antimicòtics azòlics, macròlids o el ritonavir, produïrien sobredosificació i risc d'hemorràgia. Contràriament, els activadors dels citocroms P450, com diversos antiepilèptics, la rifampicina o el pericó, generarien infradosificació i risc de trombosi. Fixem-nos en l'existència de dobles interaccions amb P-gp i P450, en cas del ketoconazole, rifampicina o pericó. Aquests fàrmacs serien els més perillosos en associació a rivaroxaban i apixaban. Finalment, quant a l'excreció (taula 1), hem d'estar atents a la funció renal pel que fa sobretot a dabigatran i rivaroxaban.

Després d'explicar l'origen i les propietats farmacològiques d'aquests nous anticoagulants orals, mirarem de respondre a la pregunta clau: són els inhibidors directes de la trombina i el FXa els anticoagulants orals del segle XXI? En altres paraules: substituiran i, per tant, deixaran obsoletes les cumarines? De moment, no hi ha una resposta clara o contundent. Podriem distingir tres punts de vista o enfocaments: el farmacològic, el clínic i l'econòmic, que generen controvèrsia i debat.

El punt de vista farmacològic és el dels autors d'aquest article, és a dir, investigadors experimentals i docents universitaris de farmacologia. Des d'aquest punt de vista, no hi ha dubte del valor innovador de l'etexilat de dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) i apixaban (Eliquis®). No hi ha dubte de l'avenç conceptual i de disseny que aquests fàrmacs suposen. De fet, ja fa més o menys uns 5 anys que hem anat introduint aquest tema en forma de perspectiva als estudiants de Medicina de Lleida. L'estudi i l'experiència clínica amb les cumarines havia permès definir un perfil més o menys

ideal per a un anticoagulant oral. Com hem sintetitzat a la taula 2, els nous anticoagulants s'apropen molt a aquest perfil ideal. Alguns desavantatges, com la manca d'antídote, es veuen minimitzats per la reversibilitat i rapidesa en la desaparició de l'efecte anticoagulant. Malgrat tot, la innovació científica i intel·lectual no és garantia de l'èxit terapèutic i comercial d'un nou medicament. L'experiència assistencial, el punt de vista clínic, resulta habitualment molt més determinant.

Al nostre país, la indicació profilàctica de tromboembolismes venosos en el postoperatori d'artroplasties de genoll i maluc està autoritzada en els tres fàrmacs. En canvi, l'ús terapèutic a la fibril·lació auricular només figura, de moment, al prospecte de l'etexilat de dabigatran. Altres indicacions són possibles i hi ha en curs múltiples assaigs clínics patrocinats per les empreses farmacèutiques que han desenvolupat aquests tres fàrmacs (taula 3). Les especialitats mèdiques de cardiologia i hematologia estan directament implicades en aquest tema. Per tant, en un futur article seria interessant recollir les opinions i els coneixements d'aquests professionals clínics.

Finalment, ens queda el punt de vista econòmic, que és també un determinant important de l'èxit comercial dels medicaments. Els nous fàrmacs, com aquests nous anticoagulants orals, tenen preus molt alts a causa d'un valor afegit (*know-how*) molt elevat, és a dir, el valor derivat de la sofisticació i la complexitat en la recerca i el desenvolupament d'avui en dia a la indústria farmacèutica. Aquests preus poden ser prohibitius per a sistemes nacionals de salut com el del nostre país. Per tant, fàrmacs innovadors poden fracassar en un marc de crisi econòmica i restriccions pressupostàries com l'actual. No és fàcil arribar a conclusions en aquest tema. En els darrers anys s'ha anat desenvolupant dins de la farmacologia

la disciplina de la farmacoeconomia, que estudia científicament els aspectes econòmics dels fàrmacs (anàlisis de tipus cost-eficàcia, cost-benefici, etc.). Aplicant-ho al tema que ens ocupa, estimem que el cost diari d'un tractament amb l'etexilat de dabigatran (Pradaxa®) és un ordre de magnitud (unes deu vegades) més car que l'equivalent amb acenocumarol (Sintrom®). Si es compara el cost anual (inclòs el cost del seguiment analític del Sintrom®, etc.), s'estima que el tractament amb Pradaxa® és només el doble de car que amb Sintrom®. En els assaigs clínics, Pradaxa® només ha demostrat ser equivalent (no inferior) a Sintrom®. Per tant, la discussió i el debat queden oberts. No hi ha dubte de l'aposta de la indústria farmacèutica per aquests fàrmacs. Aposta que es tradueix en un car i ambiciós ventall d'estudis clínics (taula 3). Només si s'aconsegueix demostrar la superioritat clínica respecte a les cumarines, creiem que la duplicació del cost seria assumible políticament en el context de la crisi actual.

**Judit Ribas i Fortuny**  
Prof. lectora de Farmacologia  
**Jacint Boix i Torras**  
Prof. titular de Farmacologia  
Universitat de Lleida

NOTA: Els autors d'aquest article declaren no tenir cap conflicte d'interessos.

**BIBLIOGRAFIA**

Giorgi MA, Arazi HC, González CD, Di Girolamo G. Changing anticoagulant paradigms for atrial fibrillation: dabigatran, apixaban and rivaroxaban. Expert Opin. Pharmacother 2011; 12: 567-577.  
Eriksson BJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral Factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. Annu. Rev. Med 2011; 62: 41-57.

**Taula 3: Noms en clau dels assaigs clínics (fase III) ja efectuats o en curs amb els nous anticoagulants orals. Adaptat de B.I. Eriksson et al. (2011)**

INDICACIÓ	ETEXILAT DE DABIGATRAN ACABATS (ANY, EN CURS (SENSE ANY)	RIVAROXBAN ACABATS (ANY, EN CURS (SENSE ANY)	APIXABAN ACABATS (ANY, EN CURS (SENSE ANY)
Artroplàstia de genoll	RE-NOVATE (2007) RE-NOVATE II (2010)	RECORD1 (2008) RECORD2 (2008)	ADVANCE-3 (2010)
Artroplàstia de maluc	RE-MODEL (2007) RE-MOBILIZE (2009)	RECORD3 (2008) RECORD4 (2009)	ADVANCE-1 (2009) ADVANCE-2 (2010)
Pacients mèdics aguts		MAGELLAN	ADOPT
Tractament del tromboembolisme venós	RE-COVER (2009) RE-COVER II	EINSTEIN-DVT (2010) EINSTEIN-PE	AMPLIFY
Prevenió secundària del tromboembolisme venós	RE-MEDY RE-SONATE	EINSTEIN-EXT (2009)	AMPLIFY-EXT
Fibril·lació auricular	RE-LY (2009) RE-LYABLE	ROCKET-AF (2011)	AVERRÖES (2010) ARISTOTLE(2011)
Síndromes coronaris aguts		ATLAS ACS-TIMI 51	APPRAISE-2