



RETO TERAPEUTICO, LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PRACTICA MÉDICA.

Luis Dulcey¹, Raiomondo. Caltagironne¹, Héctor Moreno¹, Cesar León¹, William Gonzales¹, Rodolfo Martheyn¹, Belkis Menoni¹, Jonathan Pineda¹, José Sampayo¹

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

Correspondencia: Avenida Tulio Febres Cordero, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Los Andes Mérida Venezuela

Email: luismedintcol@gmail.com

RESUMEN

La medicina en Venezuela enfrenta tiempos difíciles por la actual crisis sin embargo ello no es excusa para estar a la vanguardia del conocimiento siendo el tema de anticoagulación uno de los más importantes en los últimos tiempos. En la actualidad disponemos de nuevos agentes denominados anticoagulantes orales directos ACOD, ello genera un paradigma ya que algunos colegas continúan con los esquemas de anticoagulación tradicional y otros optan por estos nuevos agentes, se genera un conflicto entre los tradicionales y estas nuevas moléculas para los facultativos que a diario tratan a los millones de pacientes que reciben a diario estas medicaciones bien sea como tratamiento o para evitar la recurrencia de eventos tromboembolicos. Es entonces que se ha planteado si ha llegado el fin de la terapéutica con heparinas o cumarínicos, ello ha generado una gran controversia y existen hoy día muchas dudas al respecto que no han sido respondidas en los estudios realizados hasta el momento, es por ello que la amplia experiencia que se ha tenido con los agentes tradicionales por



múltiples décadas hace que los galenos sean precavidos y no se atrevan a cambiar dicha terapia aunque si bien es cierto todo apunta a ese destino.

PALABRAS CLAVE: ACOD, anticoagulación, dosis, esquemas, indicaciones, estudios.

THERAPEUTIC CHALLENGE THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN MEDICAL PRACTICE.

ABSTRACT

Venezuelans Medicine faces difficult times because of the current crisis, however, it is not an excuse to be at the forefront of knowledge, and the topic of anticoagulation is one of the most important in recent times. At present we have new agents called new anticoagulants oral NACO, this generates a paradigm since some colleagues continue with the traditional anticoagulation schemes and others opt for these new agents, a conflict between the traditional and these new molecules for the facultative what daily treat millions of patients who receive these medications daily either as a treatment or to prevent the recurrence of thromboembolic events. It is then that it has been considered if the end of therapeutics with heparins or coumarins has come, this has generated a great controversy and there are many questions about this topic that have not been answered in the studies, it is for that reason that the extensive experience that has had with the traditional agents by multiple decades

makes the doctors are cautious and do not dare to change the therapy, although everything points to that destination.

KEYWORDS: NACO, anticoagulation, dose, schemes, indications, studies.

INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales se han usado por múltiples décadas bien sea como agentes profilácticos o como tratamiento del evento tromboembólico arterial o venoso agudo, muchos son los factores de riesgo que predisponen a dichos eventos como lo son; cirugía en su fase de post-operatorio, inmovilización prolongada, y estados trombofílicos, presencia de anticoagulante lúpico, hemoglobinuria paroxística nocturna, algunas subcategorías de hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica, acv cardioembólico por fibrilación auricular, entre otros como lo demostró el presente estudio (1). A pesar de que los nuevos anticoagulantes se usan con mucha frecuencia, los anticoagulantes clásicos como la heparina no fraccionada o la bivalirudina, se siguen usando con vigencia en muchas situaciones clínicas, por ejemplo, en

intervenciones percutáneas coronarias asociadas en estos casos a agentes antiplaquetarios (2). Estos nuevos agentes anticoagulantes orales surgieron en respuesta a la búsqueda de un agente ideal después de que la warfarina fue el único agente disponible. Los inhibidores del factor X activado como el rivaroxabán y apixabán así como el endoxaban (este último no será revisado en este artículo) y el inhibidor de trombina dabigatrán etexilato ya están aprobados en diversos países incluidos Venezuela. Estos fármacos están indicados en la trombopprofilaxis luego de cirugía de rodilla y cadera, en la prevención del accidente cerebrovascular de origen cardioembólico de los pacientes con FA no valvular, así como el embolismo sistémico y en la profilaxis con los pacientes en riesgo, así como el tratamiento del tromboembolismo venoso y arterial. La

aprobación de los inhibidores se dio luego de que estos mostraron eficacia y seguridad al compararse con warfarina y enoxaparina en pacientes ambulatorios u hospitalizados. Un interesante metaanálisis en clínicas de anticoagulación realizado por el Dr. Baker y colaboradores en el 2008 (3) mostró que los pacientes solo logran estar el 63% del tiempo con el INR en el rango terapéutico. Es por ello que se ha generado una gran controversia en cuanto a la utilidad de Warfarina como anticoagulante, asimismo en la terapia anticoagulante las heparinas han jugado un papel fundamental con el inconveniente de ser parenterales bien sean intravenosas o subcutáneas lo cual incomoda principalmente a los pacientes. Fue solo hasta años recientes cuando se introdujeron los anticoagulantes orales directos (AOD), los cuales se ajustan mejor a las características que debe tener un anticoagulante ideal como se presentó en la revisión del Dr. Eikelboom en el año 2010 (4), entre las ventajas que presentan estos últimos figuran las siguientes:

- Inicio rápido de acción
- Efecto predecible
- Poca variabilidad interindividual que elimina la necesidad de la monitorización frecuente
- Menos interacciones medicamentosas

Pero, al igual que en la warfarina, el sangrado es el principal evento adverso. A pesar de que la warfarina está en la cumbre de los medicamentos con eventos adversos más graves por su estrecho margen terapéutico y de que los AOD han mostrado ser costo efectivos con limitaciones para su adquisición en nuestro país, algunos clínicos persisten escépticos sobre el uso de estos últimos dado que preocupa la ausencia de un antídoto y la no disponibilidad de una prueba que permita medir el efecto anticoagulante. El objetivo terapéutico de un agente anticoagulante es evitar la trombosis que produciría la interrupción del flujo sanguíneo en la zona irrigada por el vaso trombosado, pero al mismo tiempo mantener una hemostasia

eficiente, o al menos suficiente para evitar complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento. Es decir, que se produzca el efecto terapéutico, disociándolo del efecto anticoagulante excesivo que sería el sangrado, ello es difícil de lograr con Warfarina cuyo margen terapéutico es muy estrecho. Cabe resaltar las características que definen un anticoagulante ideal:

- Efectividad preferiblemente con acción sobre el sitio patológico de la formación del trombo.
- Seguridad, con pérdida de toxicidad.
- Biodisponibilidad oral para su uso a largo plazo
- Mecanismo independiente de la vitamina K y del sistema del citocromo P450.
- Amplia ventana terapéutica.
- Fácil reversibilidad.
- Seguridad en el embarazo.
- Bajo coste.
- Vida media larga para profilaxis.

En la vida real ningún agente complementa todas las características señaladas y es fundamental que el clínico elija un agente que se ajuste a las características de su paciente. Sin embargo son muchas las preocupaciones que invaden al médico y al paciente a la hora de seleccionar un agente anticoagulante, entre ellos los costos e inconvenientes del monitoreo del PT o tiempo de Protrombina con resultados a veces muy distintos en laboratorios diferentes, las interacciones con alimentos, con otros medicamentos o con productos de origen vegetal, problemas para el paciente si programa un viaje, preocupación con otros procedimientos como extracciones dentales o cualquiera que genere sangrado incluidas las cirugías. Para el médico tratante la mayor preocupación es la hipercoagulabilidad transitoria los primeros días de tratamiento ameritando terapia parenteral con heparinas, todos y cada uno de estos inconvenientes han sido validados por diversos autores (5). A pesar de todo ello la prescripción de los agentes anticoagulantes se sigue haciendo hoy día



ya que están demostrados los efectos benéficos de la anticoagulación siempre y cuando este bien indicada y que el médico que la indique conozca las características del agente prescrito así como poder contar con la colaboración del paciente en cuanto al monitoreo y participación activa siguiendo al pie de la letra las recomendaciones que le señale su médico tratante, siendo esta última la de mayor complejidad en este proceso. Una población cardiológica cada vez mayor y con riesgo tromboembólico significativo, son los adultos con cardiopatías congénitas que han sido ya tratados con corrección quirúrgica. Muchos de estos pacientes requerirán tratamiento anticoagulante oral a largo plazo, aunque las pautas para su uso no han sido convenientemente estudiadas (6). Es por ello que se han generado escalas para determinar indicaciones de terapia anticoagulante así como para evaluar sus riesgos siendo

múltiples, pero no será el objetivo de esta revisión analizarlas. La warfarina continúa siendo el anticoagulante oral más usado, pero los problemas mencionados y bien conocidos por los clínicos, además de la evidencia de no inferioridad en las indicaciones aprobadas y ausencia de monitorización, han permitido que el uso de los AOD sea cada vez más frecuente a pesar del relativo alto costo y la falta de disponibilidad en nuestra nación. El aumento en la prescripción de los AOD es un reto para el médico, que va desde la dosificación y los cambios entre anticoagulantes hasta el tratamiento perioperatorio. Es necesario conocer las características de cada uno de estos agentes así como su perfil farmacocinético y farmacodinámico, dosis, indicaciones, antídotos así como una serie de particularidades que se resumen a continuación en la siguiente tabla demostrativa.

Tabla 1. Características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los anticoagulantes orales

Características	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Sitio de acción	Factores II, VII, IX y X, proteínas C y S.	Trombina	Xa	Xa
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Eliminación Renal %	0	80	66	25
Eliminación por Hemodiálisis	No	Si	No	No
Unión a proteínas	97%	35%	92-95%	87%
Vida media horas	40	14-17	5.8-9.2 Sanos 11-13 Ancianos	8-15
Interacción con los alimentos	Si	No	No	No

Como podemos apreciar cada uno de estos medicamentos presentan una serie de características diferenciales entre unos y otros. El objetivo de este artículo es ofrecer una actualización a los clínicos sobre el uso de los Anticoagulantes Orales Directos disponibles: rivaroxabán, apixabán y dabigatrán etexilato. Se presentaran la farmacología y las indicaciones de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos fase III que permitieron su aprobación, así como

Recibido:25/01/2019
Aceptado:13/02/2019

dosificación, contraindicaciones, reacciones adversas, cambio entre anticoagulantes, uso perioperatorio, algunas consideraciones prácticas y antidotos estos últimos no disponibles en muchos países no siendo la excepción Venezuela. Inhibidores de factor Xa, los medicamentos activos que se revisaran a continuación rivaroxabán y apixabán actúan como antagonistas competitivos y reversibles del sitio activado del factor X; estos no han mostrado efecto en otras fases



de la coagulación como la agregación plaquetaria, tampoco en la proteína C activada, ni en los factores II, VIIa y IXa, por lo que a diferencia de la warfarina no requieren terapia parenteral previa para su uso lo cual facilita su prescripción en diversas indicaciones. Rivaroxabán fue el primer AOD aprobado para uso clínico (7), alcanza su concentración máxima en 3 a 4 horas, con una biodisponibilidad cercana al 80% luego de su administración y cerca del 92% de unión a proteínas plasmáticas especialmente a la albumina con una vida media estimada de entre 5.8 y 9.2 horas, su metabolización es a través del citocromo P450 3A4, los inhibidores fuertes de la glicoproteína P aumentan de forma considerable su biodisponibilidad. Este es eliminado en un 66% por la vía renal y el porcentaje restante en heces. En cuanto a los compromisos renal y hepático, el compromiso moderado de la función renal afecta ligeramente su vida media, pero si la tasa de filtración glomerular (TFG) se compromete y es menor a 30mL/min/1.73m², se ha evidenciado un aumento significativo de la inhibición de

la actividad del factor Xa. El compromiso hepático leve evaluado por la escala Child-Pugh A o el peso corporal menor de 50 kilos o mayor de 120 kilos no afectan la farmacocinética o farmacodinamia, pero con un compromiso hepático más avanzado Child-Pugh B y C sí se afectan (8). El tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y la prueba anti-factor Xa esta última no disponible de forma rutinaria se prolongan de forma dependiente de la dosis, siendo máxima a las 1 a 4 horas luego de su administración, permaneciendo elevadas luego de 12 horas de suspender el tratamiento siendo interesante destacar que no se altera el tiempo de sangrado; ninguno de los anteriores ha permitido realizar una monitorización adecuada del medicamento. Se indica en Tromboprofilaxis. La cirugía ortopédica otorga un riesgo mayor de trombosis venosa profunda, detectándose esta por venografía hasta en un 51% de los pacientes que no reciben dicha tromboprofilaxis y aun así hasta en un 15%



de los que reciben heparina posterior al procedimiento. Dado el inconveniente para el paciente que plantea la aplicación subcutánea de heparina, se encontró un escenario clínico acorde para probar la eficacia y seguridad siempre y cuando el paciente tolerase la vía oral: los RECORD son un conjunto de cuatro estudios donde se evaluó el rivaroxabán luego de una cirugía ortopédica mayor (9). Siendo el primero realizado en pacientes con artroplastia total de cadera denominado estudio RECORD1 comparó rivaroxabán a una dosis de 10mg/día, iniciado 6-8 horas luego del acto quirúrgico, con enoxaparina sódica 40mg/día subcutáneo iniciada 12 horas antes de la intervención y continuada 6-8 horas después durante 35 días. La incidencia de TVP sintomática o asintomática, el tromboembolismo pulmonar no fatal o la muerte por cualquier causa a los 36 días fue menor en el grupo de rivaroxabán (1.1% vs. 3.7%; $p < 0.001$ para mostrar una superioridad) y la frecuencia de sangrado importante no fue distinta entre los dos grupos (rivaroxabán 0.3% vs. enoxaparina 0.1%;

Recibido: 25/01/2019
Aceptado: 13/02/2019

$p = 0.18$). El sangrado importante se definió como todo sangrado fatal; que ocurre en sitio crítico como; cerebro, ocular, retroperitoneo o espinal; que requirió cirugía; o que este genere una disminución de 2g/dL en la hemoglobina. El estudio RECORD2, por su parte, comparó a rivaroxabán durante 35 días, con un esquema corto de enoxaparina de 10 a 14 días. El rivaroxabán mostró disminución del mismo desenlace primario al día 30 a 42 (2% vs. 9.3%; $p < 0.0001$), sin diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor ($< 0.1\%$ para ambos) existiendo el sesgo de que la terapia con rivaroxaban fue de mayor duración. Fibrilación auricular. La fibrilación auricular no valvular (FANV), que está definida como la ausencia de estenosis o insuficiencia mitral reumática, prótesis valvular o reparo de válvula mitral, representa un riesgo importante de ataque cerebrovascular isquémico cardioembólico que la warfarina ha demostrado reducir en un porcentaje de hasta en un 60%. Sin embargo, el 40% de los pacientes con FANV y riesgo de ACV

no reciben warfarina por el riesgo significativo de sangrado o problemas con la monitorización, motivo por el cual algunos reciben ácido acetilsalicílico (AAS). El estudio ROCKET-AF realizado por (10) comparó rivaroxabán con warfarina en pacientes con FANV y un puntaje CHADS₂ ≥ 2 durante un seguimiento de un año y 225 días. La dosis de rivaroxabán fue de 20mg/día o 15mg/día con TFG entre 30-49mL/min/1.73m². A pesar de que aumentó la incidencia anual de sangrado gástrico con rivaroxabán (3.2% vs. 2.2%; p<0.001), el sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante no fue diferente entre ambos grupos (14.9% vs. 14.5%; p=0.44); adicionalmente, mostró reducción de la hemorragia intracraneal (0.5% vs. 0.7%; p=0.02) y fatal (0.2% vs. 0.5%; p=0.003) este último el evento adverso más catastrófico. Tromboembolismo venoso. En el TEV, que incluye TVP y TEP, el pilar fundamental del tratamiento es la anticoagulación, cuya terapia convencional consiste en enoxaparina

1mg/kg SC c/12 horas durante al menos cinco días iniciada junto a warfarina manteniendo un INR 2-3, la cual se continúa de forma prolongada. Los estudios de rivaroxabán en TVP y TEP agudos utilizaron dosis de 15mg c/12 horas por tres semanas seguido de 20mg/día como mantenimiento. El estudio de mayor envergadura denominado EINSTEIN, que fue aleatorizado y abierto en paciente con TVP sintomática aguda, comparó rivaroxabán con la terapia convencional durante 3, 6 y 12 meses. El desenlace primario el cual fue TVP, TEP fatal y TEP no fatal evidenció no inferioridad del rivaroxabán (2.1% vs. 3%; p<0.001). La incidencia de sangrado mayor o sangrado clínicamente relevante ocurrió en 8.1% en cada grupo (p=0.77) y el resultado clínico neto, desenlace primario de eficacia y sangrado mayor, mostró superioridad para rivaroxabán (2.9% vs. 4.2%; p=0.03). En una siguiente fase de seguimiento, en pacientes que ya habían recibido warfarina o rivaroxabán durante 6 o 12 meses como tratamiento de TVP sintomática o TEP y en quienes había

equilibrio en la relación riesgo-beneficio sobre la necesidad de continuar anticoagulación, se comparó de manera aleatorizada y doble ciego, en el estudio denominado EINSTEIN-Extensión, rivaroxabán a una dosis de 20mg/día con placebo durante tiempos de 6 y 12 meses. El rivaroxabán fue superior para el mismo desenlace primario (1.3% vs. 7.1%; $p<0.001$), sin aumentar la frecuencia de sangrado mayor porcentajes de (0.7% vs. 0%; $p=0.11$), aunque este aumentó la incidencia de sangrado no importante clínicamente relevante (5.4% vs. 1.2%) generando alerta en los realizadores del estudio. El desenlace clínico neto favoreció al rivaroxabán sobre tratamiento convencional con unos porcentajes de (2% vs. 7.1%; valor de $p<0.001$), por lo que la relación costo-beneficio es aceptable. En pacientes con TEP sintomático, el estudio EINSTEIN PE, aleatorizado y abierto comparó rivaroxabán con el esquema convencional durante 3, 6 o 12 meses. El desenlace primario, TEV sintomático recurrente, mostró no inferioridad con el rivaroxabán (2.1% vs. 1.8%; $p=0.003$), sin

Recibido:25/01/2019
Aceptado:13/02/2019

diferencias en la frecuencia de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (10.3% vs. 11.4%; $p=0.23$).

Apixabán

El apixabán se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad cercana del 50%, este alcanza la concentración máxima en tres horas, el 87% se une a proteínas plasmáticas sobre todo albumina, mostrando una vida media que oscila de 8 a 15 horas, siendo metabolizado por la enzima CYP 3A4, con una eliminación del 25% por orina y el restante en heces; además, prolonga el TP y el TPTa dependiente de concentración pero ello no permite una monitorización adecuada de su efecto terapéutico. Las pruebas anti-factor Xa muestran una relación linear según concentraciones de apixabán, pero también falta estandarización y disponibilidad para que esta pueda usarse como método de monitorización de su efecto terapéutico. Esta indicado en tromboprolifaxis. Luego de artroplastia de rodilla y cadera se realizaron tres ensayos clínicos



aleatorizados doble ciego denominados ADVANCE siendo el primero realizado por (11). La dosis utilizada fue de 2.5mg c/12 horas. Se excluyeron pacientes con TFG <30mL/min/1.73m² y el desenlace de eficacia primaria fue: TVP, TEP no fatal y muerte por cualquier causa con el detalle a destacar que se usaron dosis de HNF según esquemas Europeos. El ADVANCE-1 en pacientes con reemplazo total de rodillas analizo apixabán vs enoxaparina 30mg SC c/12 horas, reiniciada 12-24 horas pos cirugía, continuados por unos 10-14 días. Aunque en el desenlace primario el apixabán no encontró el criterio estadístico para no inferioridad con unos porcentajes de (9% vs. 8.8%; p=0.06), este particularmente presentó menor sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante (2.9% vs. 4.3%; p=0.03). Entonces, dadas las ventajas del apixabán con respecto al sangrado, el balance riesgo beneficio lo favoreció. En este mismo escenario, el siguiente estudio el ADVANCE-2 con dosis anglosajonas como los que usamos para Enoxaparina en nuestro país,

Recibido:25/01/2019
Aceptado:13/02/2019

comparó el apixabán con enoxaparina 40mg SC c/día iniciada 12 horas antes del procedimiento por 10-14 días y este a diferencia del anterior mostró no inferioridad en el mismo desenlace primario (15% vs. 24%; p<0.0001) y la incidencia de sangrado —mayor o clínicamente relevante— no fue diferente (3.5% vs. 4.8%; p=0.09). El ADVANCE-3 comparó apixabán con enoxaparina 40mg SC c/día en pacientes con la particularidad de no ser rodilla si no artroplastia total de cadera durante 35 días, el cual mostró ser superior en la reducción del desenlace primario (1.4% vs. 3.9%; p<0.001).

Fibrilación auricular. En vista de que rivaroxaban fue eficaz en esta indicación se planteó el uso del apixabán en FANV esto se evaluó en dos estudios aleatorizados y doble ciego; la dosis fue de 5mg c/12 horas o 2.5mg c/12 horas cuando existían al menos dos de los siguientes criterios: edad mayor de 80 años, peso menor de 60kg o creatinina mayor a 1.5mg/dL. Se excluyeron pacientes con un

funcionalismo renal menor a 25mL/min/1.73m². El primero fue el AVERROES donde se comparó apixabán con AAS en dosis de 81-324mg/día en mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo para ACV (CHADS₂ ≥1 punto o enfermedad arterial periférica) y en quienes el tratamiento con warfarina había fallado o se consideraba inapropiado por sangrado previo. La incidencia anual del resultado primario ACV o embolia sistémica fue menor en el grupo de apixabán con porcentajes de (1.6% vs. 3.7%; p<0.001), sin diferencias en mortalidad ni en el sangrado mayor (1.4% vs. 1.2%; p=0.57); además, disminuyó el riesgo anual de una primera hospitalización atribuible a causas cardiovasculares (12.6% vs. 15.9%; p<0.001). Este estudio terminó prematuramente dado el beneficio con apixabán a los 1.1 años de seguimiento. El siguiente estudio ARISTOTLE, realizado por (12) con un seguimiento de 2 años superior al anterior en cuanto al tiempo, comparó apixabán con warfarina (INR 2-3) en pacientes con un factor de riesgo para

ACV (CHADS₂ ≥1 punto). El apixabán redujo la incidencia anual de ACV isquémico o hemorrágico (1.27% vs. 1.6%; p=0.01 para superioridad), el riesgo de muerte por cualquier causa en 11%, la incidencia anual de sangrado mayor (2.13% vs. 3.09%; p<0.001) y el riesgo de sangrado intracraneal se redujo de forma importante en un 49%. Tromboembolismo venoso. El estudio AMPLIFY realizado por (13) comparó en pacientes con TEV agudo apixabán 10mg c/12 horas por siete días inicialmente seguido de una dosis de 5mg c/12 horas con terapia convencional durante un periodo de seis meses. Este medicamento mostró no inferioridad en el desenlace de TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV (2.3% vs. 2.7%; p<0.001) y obtuvo superioridad en la incidencia de sangrado importante (0.6% vs. 1.8%; p<0.001) y en el desenlace conjunto de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante. En los pacientes que ya habían completado 6-12 meses de terapia anticoagulante por TEV y en los que había duda si continuar o suspender la anticoagulación, el estudio aleatorizado



doble ciego AMPLIFY-EXT comparó apixabán 2.5 o 5mg c/12 horas, contra placebo durante 12 meses. La diferencia en sangrado mayor no fue estadísticamente significativa, pero el riesgo de sangrado no mayor clínicamente relevante fue más frecuente con la dosis de 5mg. Interacciones de los inhibidores del factor Xa. Está contraindicado el tratamiento con apixabán o rivaroxabán en pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP 3A4 y Gp-P como los antimicóticos azoles (ketoconazol, itraconazol) e inhibidores de proteasa (ritonavir) o inductores fuertes de estas enzimas como rifampicina. Merece precaución el uso concomitante con medicamentos que solo inhiben la CYP 3A4 macrólidos e inhibidores de proteasa (atazanavir) o la inducen fenitoína, carbamazepina, fenobarbital. Dabigatrán etexilato es la prodroga del dabigatrán, inhibidor reversible y específico de la trombina. Los ensayos del tiempo de trombina (TT) y tiempo de ecarina (ECT), que evalúan la actividad de la trombina, evidencian un comportamiento dosis dependiente sin embargo no tiene utilidad

Recibido: 25/01/2019
Aceptado: 13/02/2019

para monitorizar su actividad terapéutica. El dabigatrán se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad oral del 6.5%, alcanza la concentración a las 2 horas, tiene una vida media de 14-17 horas. La variabilidad farmacocinética intraindividual e interindividual en mayores de 65 años sanos es baja, lo que indica un margen terapéutico amplio. El dabigatrán etexilato pasa a dabigatrán por medio de esterasas, sin reacciones con la CYP450, características que le confieren a diferencia de los anteriores AOD pocas interacciones medicamentosas y poca variación interindividual. La farmacodinamia y farmacocinética en pacientes con enfermedad hepática (Child-Pugh B) no se afecta significativamente y la eliminación es 80% renal. Luego de una dosis de 150mg, se presenta un aumento de la concentración plasmática de dabigatrán proporcional al deterioro de la función renal, comparado con personas sanas como se apreció en el estudio de (14). Tromboprolifaxis. El estudio denominado RE-NOVATE I comparó, en artroplastia total de cadera, dabigatrán con una dosis

inicial de 150mg/día y 220mg/ día 1-4 horas después del procedimiento frente a enoxaparina 40mg/día SC por 33 días para puntos primarios y secundarios. El dabigatrán mostró no inferioridad para ambas dosis en la reducción del riesgo de TEV (150mg 8.6%, $p<0.001$; 220mg 6.0%, $p<0.001$ vs. enoxaparina 6.7%) y todas las causas de mortalidad pero no mostro diferencia en la incidencia de sangrado mayor (150mg, 1.3%, $p<0.6$; 220mg 2.0%, $p<0.44$ vs. enoxaparina 1.6%). Se encontró que 33 días de dabigatrán, comparado con 7 días, reduce el riesgo de TEV en un 50%. Hallazgos similares se encontraron en el siguiente estudio RE-NOVATE II, donde se comparó dabigatrán 220mg/día frente a enoxaparina, sin evidenciar diferencias en el desenlace de eficacia primario ni en los eventos de sangrado mayor. Como desenlace secundario, se evaluó TVP proximal y TEP no fatal y se encontró menor incidencia en el grupo de dabigatrán (2.2% vs. 4.2%; $p=0.03$). Luego de artroplastia de rodilla, el estudio RE-MODEL comparó dabigatrán 75 o

110mg iniciado 1-4 horas después del procedimiento, seguido de 150mg/día y 220mg/día, respectivamente, frente a enoxaparina iniciada la noche anterior a la cirugía y continuada durante 6-10 días. El resultado primario a los tres meses evidenció no inferioridad para TEV (150mg 40.5%, $p<0.017$; 220mg 36.4%, $p<0.0003$ vs. enoxaparina 37.7%) sin diferencias en los eventos de sangrado mayor (150mg 1.3%, $p<1.0$; 220mg 1.5%, $p<0.82$ vs. enoxaparina 1.3%). Fibrilación auricular. El estudio abierto RELY comparó dabigatrán 110mg y 150mg c/12 horas frente a warfarina durante dos años. El dabigatrán encontró el criterio estadístico de no inferioridad en la reducción de la incidencia anual de ACV o embolismo sistémico con ambas dosis (110mg 1.5%, $p<0.001$; 150mg 1.1%, $p<0.001$ vs. warfarina 1.6%) y superioridad con la dosis de 150mg ($p<0.001$). La tasa de sangrado mayor fue menor en el grupo con menor dosis la de 110mg ($p=0.003$), pero con 150mg/día de dabigatrán se obtuvo mayor reducción de ACV sin diferencias en la incidencia de

sangrado mayor. Tromboembolismo venoso. En pacientes con TVP o TEP, el estudio RE-COVER comparó durante seis meses dabigatrán 150mg c/12 horas frente a warfarina. En la prevención de recurrencia o muerte, el dabigatrán demostró no ser inferior (2.4% vs. 2.1%; $p < 0.001$), sin diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor (1.6% vs. 1.9%; p : no significativa). Interacciones. Los inhibidores de la Gp-P como el verapamilo y la amiodarona aumentan el AUC del dabigatrán 1.5 veces, pero al administrar dabigatrán dos horas antes del verapamilo no se genera incremento de su biodisponibilidad.

Las siguientes son contraindicaciones de uso de los AOD.

Manifestaciones hemorrágicas, diátesis hemorrágica,

Válvula cardíaca protésica que requiere anticoagulación.

TEP con inestabilidad hemodinámica.

Lactancia.

Embarazo (categorías) considerar no usar en embarazo.

- Rivaroxabán: C.

- Apixabán: B.

- Dabigatrán: C.

Insuficiencia renal (TFG):

- Rivaroxabán: <15 o <30 mL/min/1.73m².

- Apixabán: <25 mL/min/1.73m².

- Dabigatrán: <15 mL/min/1.73m².

Compromiso hepático (Child-Pugh)

- Rivaroxabán: B.

- Apixabán: C.

- Dabigatrán: C.

Los antidotos, idarucizumab, andexanet alfa y aripazine se encuentran disponibles. El idarucizumab es un fragmento de anticuerpo contra la molécula de dabigatrán, la reversión del efecto es inmediato y su duración depende de la dosis. Andexanet alfa es una molécula

modificada del factor Xa, que bloquea su efecto farmacológico.

En vista de la vida media corta, la adherencia al tratamiento es un factor vital. La suspensión de una dosis puede aumentar el riesgo de tromboembolia (15).

Si recibía 15mg c/12 horas puede ingerir dos tabletas en una sola toma para sumar una dosis de 30mg/día y continuar con su

toma usual al día siguiente. Si recibe 20, 15 o 10mg/día tomar la dosis inmediatamente.

Se recomienda tomar la dosis y continuarla dos veces al día, sin doblar dosis.

Tomar el medicamento el mismo día, excepto si faltan menos de seis horas para la siguiente toma, nunca doblar la dosis.

Tabla 2. Dosis e indicaciones de los anticoagulantes orales directos

Indicación	Rivaroxabán Comprimido 2.5, 10, 15 y 20mg	Apixabán Tableta 2.5 y 5 mg	Dabigatrán etexilato Cápsula 75, 110 y 150mg
Tromboprolifaxis artroplastia de rodilla o cadera	TFG >30mL/min: 10mg/día. Iniciar 6-8 horas después de la cirugía. Rodilla: 10-14 días. Cadera: 35 días.	TFG >25mL/min: 2.5 mg/12 horas. Iniciar 12-24 horas después de la cirugía. Rodilla: 10-14 días. Cadera: 35 días. Recomendación: iniciar la mañana siguiente al procedimiento.	TFG >50mL/min: 110mg iniciar 1-4 horas después de la cirugía y continuar 220mg/día. TFG ≥30-50mL/min o ≥75 años: 75mg iniciar 1-4 horas después de la cirugía y continuar 150mg/día. Rodilla: 10 días. Cadera: 28-35 días.
Tromboembolismo venoso.	TFG >30mL/min: 15mg/12 horas por 3 semanas seguido de 20mg/día por 3-6 meses y hasta por 12 meses.	TFG >25mL/min: 10mg/12 horas por 7 días seguidos de 5mg/12 horas por 6 meses.	TFG ≥30mL/min: 150mg/12 horas por 6 meses. TFG ≥30mL/min y ≥80 años o uso con verapamilo 110mg/12 horas.
Fibrilación auricular no valvular	TFG >50mL/min: 20mg/día.	TFG >25mL/min: 5mg/12horas.	TFG ≥30mL/min: 150mg/12 horas. TFG ≥30mL/min: ≥80años, alto riesgo de



	TFG 15-50mL/min: 15mg/día.	≥2 de los siguientes: ≥80 años, ≤60Kg o Cr ≥1.5mg/dl: 2.5mg/12 horas.	sangrado, gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico: 110mg/12horas.
--	-------------------------------	--	--

CONCLUSION

Hoy día el médico se enfrenta a un reto en la selección del agente anticoagulante ideal en vista de la gran variabilidad de los mismos y el mayor de todos esos retos es el paciente que requiere de dicha terapéutica, ante la existencia de múltiples comorbilidades y de riesgos potenciales con dicha terapéutica se convierte en uno de los momentos más difíciles del ejercicio clínico, la presente revisión no pretende convertirse en una norma sino más bien una guía que oriente al clínico en la selección del agente más adecuado y que exista un mayor criterio por parte del profesional de la salud a la hora de prescribir la terapia anticoagulante, persisten muchas dudas hoy día que deben ser aclaradas en próximos estudios. Nos encontramos en un momento crucial en nuestro país y la medicina no escapa a ello, hoy por hoy debemos contar con la mayor información que nos permita ejercer

Recibido:25/01/2019
Aceptado:13/02/2019

acorde a los requerimientos de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Fuster, V, Gersh B, Giuliani E, Tajik A, Brandenburg R, Frye R. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy Am J Cardiol 1981;47:525-530.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):204S-33. <http://doi.org/bpbzd5>.
3. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J.



Manag. Care Pharm. 2009;15(3):244-52.
<http://doi.org/bc7z>.

4. Eikelboom JW, Weitz JI. New Anticoagulants. *Circulation*. 2010;121(13):1523-32.
<http://doi.org/dzfbf2>.

5. Azoulay L et al. *Eur Heart J*, Jul 21;35(28):1881-7. doi: 10.1093/eurheartj/eh499. Epub 2013 Dec 18.

6. Jensen AS, Idorn L, Nørager B, Vejstrup N; Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease. The Who, the When and the How. *Heart*, 2015;101(6):424-429.

7. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2011;10(1):61-75.
<http://doi.org/d74nsh>.

8. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and

pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;76(1):89-98. <http://doi.org/bc8n>.

9. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson B, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.
<http://doi.org/dg52wj>.

10. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H, Hart R, Go-litsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(9):806-17.
<http://doi.org/cfxgb3>.

11. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
<http://doi.org/dkf9mv>.



12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(11):981-92. <http://doi.org/d937xk>.
13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(9):799-808. <http://doi.org/9v4>.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56. <http://doi.org/dfq32v>.
15. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S-84. <http://doi.org/bc84>.