

12

Capítulo

Tratamiento anticoagulante

Pere Domènech Santasusana

PUNTOS CLAVE

- Fármacos antivitamina k.
- Heparina no fraccionada.
- Heparinas de bajo peso molecular.
- Anticoagulantes orales de acción directa.
- Bivalirudina.
- Argatroban.

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación es la base del tratamiento de la cardiopatía embolígena y del tromboembolismo venoso por la elevada eficacia que ha demostrado en ambos contextos clínicos y siempre que se consiga optimizar la estrategia anticoagulante, mantener una perfecta adherencia y reducir el riesgo hemorrágico. Para ser eficaz y seguro en anticoagulación deberán ponderarse los riesgos tromboembólico y hemorrágico derivados de la indicación clínica y las características específicas del paciente.

Anticoagular pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) reduce en un 65 % los ictus y en aproximadamente un tercio las muertes causadas por la FANV. Este beneficio es

todavía superior al anticoagular pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) (en los estudios que comparan anticoagular frente a no anticoagular a partir de los 3-6 meses de tratamiento de un TEV, el beneficio en reducción de recurrencias supera el 90 %).

El principal coste de anticoagular a los pacientes con fibrilación auricular es la hemorragia grave y la muerte por hemorragia (1). La hemorragia grave con una tasa de evento/letalidad mayor es la hemorragia cerebral. La tasa de hemorragias cerebrales de los pacientes anticoagulados con fármacos antivitamina-k (AVK) oscila entre el 0,1 y el 0,6 % pacientes-años. La probabilidad de fallecer a 30 días de haber padecido una hemorragia intracranial es del 48,6% (2), esta probabilidad es mucho menor en las hemorragias graves extracraneales (5,1 %). Respecto a no anticoagular, el riesgo de hemorragia mayor se ve incrementado en 0,3-0,5 % hemorragias pacientes-años: las hemorragias no graves se sitúan sobre el 15 % pacientes-años; en los pacientes tratados durante 3 meses por TEV la frecuencia de hemorragias graves se sitúa cercana al 2 % (3), con una tasa de caso-fatalidad del 9 %; tanto en la FANV como en el TEV el riesgo de hemorragia grave es mucho mayor en presencia de factores de riesgo (insuficiencia renal, antecedentes hemorrágicos, mal control de la anticoagulación con AVK, cáncer, edad muy avanzada, asociación a antiagregantes plaquetarios etc.).

Muchos estudios han evidenciado que el incremento de las hemorragias graves ocasiona el incremento secundario de los eventos tromboembólicos de carácter multifactorial (supresión del tratamiento antitrombótico, administración de compuestos procoagulantes, bajo gasto, etc.).

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Mientras que los fármacos antivitaminas K (AVK) ejercen su función reduciendo la concentración en sangre de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), los otros anticoagulantes actúan inhibiendo la actividad de los factores activados IIa (trombina) y/o Xa (Figura 1).

Los inhibidores de factores activados pueden ejercer su actividad de forma indirecta, mediante la potenciación de la propia antitrombina del paciente, o directa.

FÁRMACOS ANTIVITAMINA K

Características farmacológicas

- Son de administración oral.
- Su mecanismo de acción es único: inhiben la síntesis de los factores de la coagulación vitamina K dependientes interfiriendo en su carboxilación postranslacional.

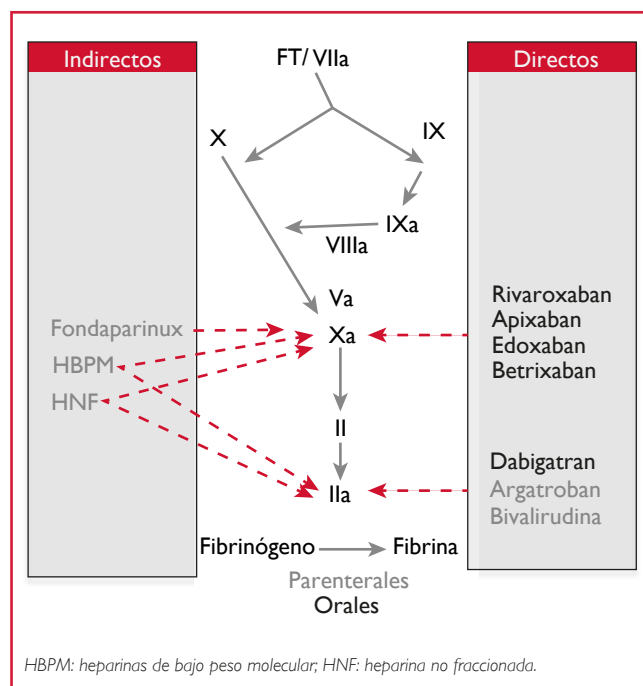


Figura 1. Dianas de los anticoagulantes.

- La lentitud de su acción está condicionada por la vida media de estos factores (II, VII, IX y X) en sangre.
- La lentitud de su reversión está condicionada por la capacidad de síntesis hepática.
- Como efecto no deseado, reducen la síntesis de otros factores como las proteínas inhibidoras de la coagulación C y S, y de la proteína Z.

Otro hecho diferencial respecto a los demás fármacos de administración periódica es que en condiciones óptimas mantienen la actividad anticoagulante con pequeñas oscilaciones durante las 24 horas del día. Todos los demás presentan un pico, en general rápido, con una posterior caída.

En España contamos con dos fármacos: el acenocumarol y la warfarina. Fundamentalmente difieren en la vida media de su actividad. La duración de la acción de una dosis de acenocumarol se halla dentro de las 48 horas, situándose entre los 2 días y los 5 días para la warfarina. Ambos circulan unidos a proteínas plasmáticas en el 98,7 % (principalmente albúmina) y se acumulan rápidamente en el hígado, en donde serán metabolizados por citocromos P450, principalmente el CYP2C9.

La dosis-respuesta de los AVK es enormemente variable e influenciable por factores farmacocinéticos que impliquen cambios en la absorción o en el aclaramiento metabólico de los mismos y por factores farmacodinámicos que impliquen respuestas hemostáticas distintas frente a niveles plasmáticos determinados de AVK.

Mutaciones en el gen que codifica para la vitamina K epoxi-reductasa (VKOR) implicada en el mecanismo de acción de los AVK se han asociado a necesidades elevadas de AVK. Algunos polimorfismos del CYP2C9 (CYP2C9*2 y CYP2C9*3) van asociados a un descenso en la actividad enzimática y condicionan la necesidad de bajas dosis de AVK.

Aparte de la enorme variabilidad interindividual e intraindividual, una característica crítica de los AVK es la muy estrecha ventana terapéutica. Pequeñas variaciones de la dosis pueden trasladar al paciente de una zona de seguridad a niveles de riesgo elevado tromboembólico (por defecto) o elevado riesgo hemorrágico (por exceso) (Figura 2).

Debido a la elevada variabilidad y a la estrecha ventana terapéutica los AVK, deben ser monitorizados.

Pueden ser administrados en pacientes con insuficiencia renal grave o diálisis.

En la gestación los AVK atraviesan la barrera hemato-placentaria anticoagulando el feto, y son capaces de causar teratogenia administrados durante el primer trimestre de la gestación. Por este motivo están contraindicados durante la gestación, fundamentalmente en el primer trimestre y en el mes antes al parto. No están contraindicados, sin embargo, durante la lactancia por no ser secretados de forma significativa por las mamas.

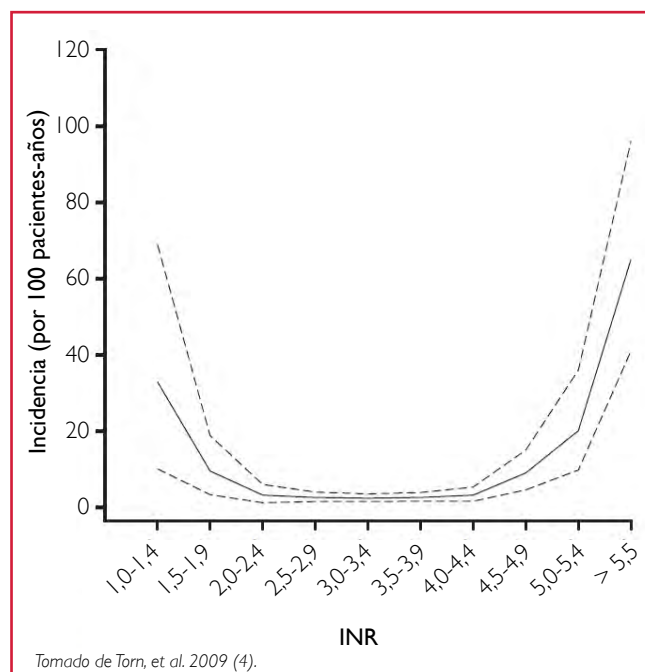


Figura 2. Registro Leiden Anticoagulation Clínic 1994-1998 (4): eventos mayores (embólicos y hemorrágicos) en función del INR en pacientes con fibrilación auricular.

Monitorización y ajuste de dosis

Se basa en la práctica del INR (International Normalized Ratio), razón del tiempo de protrombina modificada para homologar su resultado sea cual sea la tromboplastina usada. El rango de INR diana para la mayoría de las indicaciones es 2-3. En las prótesis mitrales mecánicas se sitúa entre 2,5 y 3,5. En la FANV, INR < 2 disparan muy rápidamente la tasa de embolismos. El riesgo hemorrágico empieza a verse significativamente incrementado con INR > 4,5 (Figura 2).

Se recomienda iniciar el tratamiento con acenocumarol en dosis de 2 mg/día o la warfarina a 5 mg/día, con estudio de la respuesta mediante INR a los 2 o 3 días. En pacientes frágiles puede ser recomendable iniciar los AVK con dosis menores (1 mg/día de acenocumarol o 2-3mg/día de warfarina).

Dada la variabilidad interindividual, en el inicio la monitorización debe ser muy frecuente (cada pocos días) y los ajustes de dosis suficientemente ágiles para lograr la obtención de INR adecuados y estables en el menor tiempo posible. En la fase de estabilidad, los controles pueden realizarse aproximadamente con periodicidad mensual y los ajustes de dosis suelen precisar ser poco drásticos. Ante INR sorpresivos, ante situaciones conocidas con capacidad de alteración del INR o ante alteraciones significativas del estado clínico del paciente debe hacerse más frecuente la monitorización. En la tabla I se detallan las causas que pueden condicionar modificaciones del INR.

Tabla I
Causas de la alteración del INR en un paciente

- Inexactitud en las pruebas INR (actualmente inhabitual)
- Cambios en la ingesta de vitamina K (dieta, suplementos)
- Cambios en la absorción de vitamina K o warfarina
- Cambios en el metabolismo de la warfarina
- Cambios en la síntesis o metabolismo de los factores vitamina K dependientes
- Consumo concomitante de fármacos con capacidad de interacción
- Incumplimiento del paciente

Es difícil que un paciente pueda mantenerse adecuadamente anticoagulado con la misma dosis diaria. Habitualmente se alternarán dos dosis inmediatas: por ejemplo 2 y 3 mg de acenocumarol (la fracción mínima es de 1 mg) distribuidas lo más homogéneamente posible (por ejemplo 2, 2, 3, 2, 2, 3).

Calidad de la anticoagulación

Existe mucha evidencia científica que correlaciona la calidad de la anticoagulación con el riesgo de tromboembolismos o hemorragia. También hay varios modelos para evaluar la calidad. La más aceptada es el tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado por el sistema de interpolación lineal de Rosendaal (5).

El estudio de una cohorte británica de pacientes anticoagulados por FA (UK General Practice Research Database) (6), que incluyó a 27.458 pacientes tratados con warfarina y a 10.449 pacientes no tratados, concluyó que los pacientes que pasaron al menos un 70 % en TRT tuvieron un riesgo reducido de ictus de un 79 % en comparación con los pacientes con un TRT ≤ 30 % (tasa relativa ajustada 0,21; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,18-0,25). Las tasas de mortalidad también fueron significativamente más bajas si los pacientes pasaron, al menos, el 70 % del tiempo en rango terapéutico.

La calidad de la anticoagulación también depende del modelo de control. Existen tres grandes modelos: el control por parte del médico de cabecera, el control en unidades de anticoagulación y el autocontrol.

Una revisión sistemática (7) evidenció que los TRT variaron de un 56,7 % si el control lo realizaba el médico de cabecera a un 65,6 % si se realizaba en una unidad de anticoagulación. Por otro lado, un metaanálisis (8) demostró que el autocontrol disminuye las complicaciones tromboembólicas (odds ratio [OR] 0,45; IC 95 % 0,30-0,68), las hemorragias mayores (OR 0,65; IC 95 % 0,42-0,99) y la mortalidad (OR 0,61; IC 95 % 0,38-0,98).

Reversión

La administración de una sola dosis de 10 mg de fitomenadiona (vitamina K) es capaz de revertir totalmente el efecto anticoagulante de los AVK, aunque precisa de varias horas para conseguirlo (> 24 horas con warfarina).

Con la administración de concentrado de complejo protrombínico se consigue la reversión inmediata del estado de anticoagulación. Es el tratamiento de elección ante hemorragias de riesgo vital.

La administración rápida y en suficiente cantidad de plasma fresco (10-15 ml/kg) también corrige el INR, aunque menos rápida y eficientemente.

Efectos secundarios

La necrosis cutánea ha sido clásicamente descrita, pero no exclusivamente, en pacientes con deficiencia de proteína C o proteína S. Se debe a la trombosis de vénulas y capilares subcutáneos y acontece normalmente a los pocos días del inicio del tratamiento con AVK.

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN INDIRECTA

Están catalogados como indirectos la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux. Las HNF y HBPM son cadenas de sacáridos extraídos de la mucosa intestinal del cerdo, de diversa longitud. Estas cadenas contienen una secuencia de 5 sacáridos, conocida como pentasacárido, que es la estructura con afinidad para la antitrombina y que les confiere su principal actividad anticoagulante. En la HNF las cadenas poseen mayoritariamente una longitud de > 18 sacáridos, longitud necesaria para tener actividad anti-IIa además de la anti-Xa (Figura 3). En las HBPM la mayor parte de las cadenas poseen < 18 sacáridos y mantienen preferentemente la actividad anti-Xa. Fondaparinux es un pentasacárido de síntesis que posee únicamente actividad anti-Xa (Figura 4).

Todos ellos son de administración parenteral.

Heparina no fraccionada

Características farmacológicas

En España se dispone únicamente de la presentación intravenosa:

- Vida media ($T_{1/2}$) entre 60 y 90 minutos, dosis dependiente (a mayor dosis mayor $T_{1/2}$).

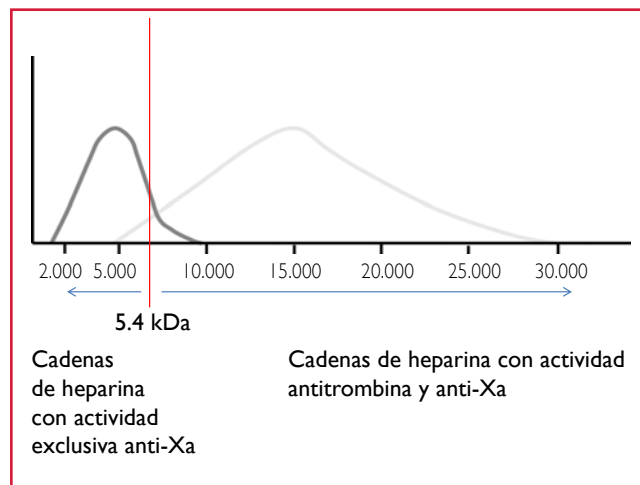


Figura 3. Distribución de pesos moleculares de HBPM y de HNF.

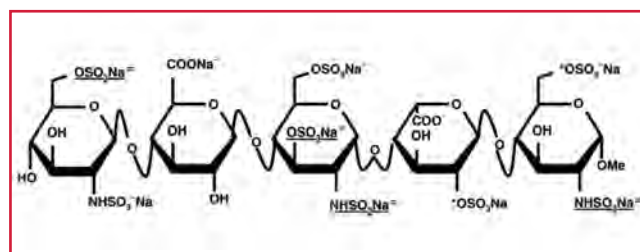


Figura 4. Fondaparinux sódico.

- El efecto es variable debido a la unión a células y a proteínas, y a un sistema de eliminación complejo.
- Debido a la variabilidad en la relación dosis/actividad precisa ser monitorizada.
- Puede ser administrada sin ajustes especiales en pacientes con insuficiencia renal grave o dializados.
- Posee un antídoto que es el sulfato de protamina.
- No atraviesa la barrera hematoplacentaria, por lo que puede administrarse con seguridad en gestantes y lactantes.

Monitorización

Mediante la razón del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). El rango de TTPa diana es 2-3 o 1,5-2,5 (debe decirse que la evidencia sobre correlación entre TTPa y accidentes hemorrágicos y tromboembólicos es escasa y de bajo nivel). Alternativamente puede ajustarse mediante la actividad anti-Xa (rango diana 0,3-0,7 UI/ml). Se trata de una alternativa interesante en pacientes con TTPa basal fuera de la normalidad (anticoagulante lúpico, etc.).

Dosificación

Generalmente se administrará con un bolo inicial seguido de una perfusión continua mediante una bomba de infusión.

En la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se iniciará con un bolo de 80 U/kg seguida de una perfusión de 18 U/kg/h. A las 4-6 horas se deberá ir ajustando mediante el TTPa. En el paciente coronario las dosis iniciales a administrar deben ser algo menores.

Reversión

En un paciente tratado adecuadamente, suspender durante 4 horas la perfusión suele ser suficiente para revertir el efecto anticoagulante.

El sulfato de protamina (SP) es capaz de neutralizar inmediatamente el efecto anticoagulante administrado a dosis de mg SP por mg de HNF (1 mg = 100 U HNF) (se aconseja calcular la HNF administrada en las últimas 2-4 horas).

Efectos secundarios (aparte de la hemorragia)

- Trombocitopenia inducida por heparina (afecta aproximadamente el 5 % de pacientes tratados > 1 semana con HNF).
- Osteoporosis.

Heparinas de bajo peso molecular

En España disponemos de cinco HBPM (bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina).

Características farmacológicas

- Los pesos moleculares medios oscilan entre 3.600 D (bemiparina, el menor) y 6.500 D (tinzaparina, el mayor).
- La elevada biodisponibilidad tras la administración subcutánea (sc) hace que esta sea su vía habitual de administración.
- La $T_{1/2}$ de la actividad anti-Xa se halla entre 3 y 6 horas (la $T_{1/2}$ de la actividad anti-IIa es menor).
- Presenta un pico máximo a las 3-4 horas con caída rápida posterior.
- La escasa unión a células y a proteínas hace que su actividad sea mucho más predecible que la de la HNF. Por ello habitualmente no precisan monitorización.

- La vía de eliminación es renal exclusivamente, con lo que existen problemas frecuentes de acumulación en pacientes con insuficiencia renal severa.
- No atraviesan la barrera hematoplacentaria. Pueden administrarse con seguridad en gestantes y lactantes.

Monitorización

Habitualmente no precisa ser monitorizada. El TTPa puede alterarse, pero no proporciona información sobre el estado de anticoagulación. En algunos casos puede ser interesante medir la actividad anti-Xa, aunque cabe decir que la evidencia científica sobre correlación anti-Xa y riesgos hemorrágico o tromboembólico es débil. Habitualmente se asume que en el tratamiento del TEV la actividad anti-Xa diana en el pico máximo (4 horas después de la administración) al administrar HBPM cada 12 horas debe situarse en el rango 0,6-1,0 UI/ml. Si la administración es cada 24 horas, los niveles deben ser > 0,85-1,3 en función de la HBPM.

Dosificación

La dosis que se han de usar para la indicación es específica de cada HBPM y no superponible. La dosis de la profilaxis del TEV es única, con ajustes excepcionales. En tratamientos más intensos se ajusta con el peso corporal, con alguna modificación en la insuficiencia renal (Tablas II y III).

Reversión

Para practicar procedimientos cruentos de riesgo hemorrágico significativo la última dosis de HBPM de profilaxis de elevado riesgo ha de ser administrada en no menos de 12 horas. Si se administran dosis de tratamiento, el tiempo hasta la última dosis debería ser no menor a 24 horas. En pacientes con insuficiencia renal estos periodos pueden ser insuficientes.

El sulfato de protamina posee un efecto limitado como antídoto de la HBPM. Es esperable cierto beneficio clínico si la HBPM ha sido administrada durante las últimas 8 horas.

Efectos secundarios

- Trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis son menos frecuentes con las HBPM que con la HNF.
- Pueden ocasionar reacciones urticariformes.

Tabla II
Regímenes opcionales en el manejo de HBPM

	Dosis profiláctica de alto riesgo de TEV	Dosis profilácticas quirúrgicas de bajo riesgo de TEV	Dosis terapéuticas del TEV ajustada a peso
<i>Enoxaparina</i>	40 mg/24 h (Europa) 30 mg/12 h (USA)	20 mg/24 h	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h
<i>Nadroparina</i>	5.700 U/24 h	2.850 U/24 h	86 U/kg/12 h o 172 U/kg/24 h
<i>Tinzaparina</i>	4.500 U/24 h	3.500 U/24 h	175 U/kg/24 h
<i>Dalteparina</i>	5.000 U/24 h	2.500 U/24 h	100 U/kg/12 h o 200 U/kg/24 h
<i>Bemiparina</i>	3.500 U/24 h	2.500 U/24 h	115 U/kg/24 h

Tabla III
Recomendaciones de dosificación de las HBPM según la función renal

	Profilaxis		Tratamiento	
	Cl Cr < 30 ml/min	Cl Cr 30-50 ml/min	Cl Cr < 30 ml/min	Cl Cr 30-50 ml/min
<i>Bemiparina</i>	2.500 U/d	Sin cambios	ajustar la dosis al 75%	Sin cambios
<i>Dalteparina</i>	n.d.	n.d.	control anti-Xa	control anti-Xa
<i>Enoxaparina</i>	20 mg cada 24 h	Sin cambios	1 mg/kg al día	Sin cambios
<i>Nadroparina</i>	Reducir 25-33%	Reducir 25-33%	contraindicado	Reducir 25-33%
<i>Tinzaparina</i>	n.d.	n.d.	No se acumula > 20 ml/min	Sin cambios

n.d.= no disponible.

En pacientes con insuficiencia renal grave en los que se usen heparinas de bajo peso molecular (HBPM), las fichas técnicas sugieren considerar la determinación de actividad anti-Xa en el pico máximo para reajustar dosis, además del seguimiento clínico cuidadoso.

Fondaparinux

Tras la administración subcutánea, es rápido y casi totalmente absorbido. El pico de actividad se sitúa aproximadamente a las 3 horas de la administración. La $T_{1/2}$ es de 17 horas, aunque en ancianos sanos se prolonga hasta las 21 horas.

La muy escasa variabilidad de su efecto anticoagulante y su excelente biodisponibilidad tras la administración subcutánea hacen de esta la vía de administración y que no precise de monitorización analítica.

Es eliminado inalterado por vía renal, con lo que se acumula marcadamente en pacientes con insuficiencia renal. En el tratamiento del TEV está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular (FG) \leq 30 ml/min, y en profilaxis primaria del TEV y en el síndrome coronario agudo (SCA) está contraindicado en pacientes con FG < 20 ml/min. En la tabla IV se muestran las dosis respecto de la indicación, la función renal y el peso.

Aunque habitualmente innecesario, puede cuantificarse su efecto midiendo la actividad anti-Xa calibrada con fondaparinux. En dosis de 2,5 mg/día los niveles pico (a las 3 horas de

la administración) oscilan entre 0,39 y 0,5 μ g/ml. En dosis de 7,5 mg/día los niveles medios detectados en el pico durante la fase estacionaria (tras 3-4 dosis diarias) son de 1,2-1,26 μ g/ml.

No posee antídoto; el sulfato de protamina no posee ninguna afinidad por el fondaparinux, con lo que no puede usarse para revertir su efecto. Tampoco se ha detectado reacción cruzada con anticuerpos implicados en la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), por lo que, a pesar de no disponer de su indicación, es un fármaco que se puede usar opcionalmente en pacientes afectados de HIT.

La escasa evidencia y experiencia disponibles sobre su administración en embarazadas y lactantes sugieren evitar su uso en dichas situaciones.

INHIBIDORES DIRECTOS PARENTERALES

Actualmente en el mercado español únicamente disponemos de bivalirudina y argatroban, ambos con actividad específica antitrombina; se administran en forma de bolo seguido de una perfusión continua.

Tabla IV

Tabla de dosificaciones de fondaparinux

Indicación	Dosis subcutánea
<i>Profilaxis del TEV</i>	FG > 50 ml/min: 2,5 mg /24 h FG 20-50 ml/min: 1,5 mg /24 h Contraindicado si FG < 20 ml/min
<i>Tratamiento del TEV</i>	50-100 kg: 7,5 mg /24 h < 50 kg: 5 mg/24 h > 100 kg: 10 mg /24 h (7,5 mg/h si FG 30-50 ml/min) Contraindicado si FG < 30 ml/min
<i>Tratamiento del SCA</i>	2,5 mg /24 h Contraindicado si FG < 20 ml/min

FG: filtrado glomerular; SCA: síndrome coronario agudo; TEV: tromboembolismo venoso.

Bivalirudina

Es un polipéptido de 20 aminoácidos, análogo sintético de la hirudina con unión a la trombina reversible. Precisa ser monitorizado mediante el TTPa, con un objetivo de 1,5-2,5. Su vida media tras la administración intravenosa es de 25 minutos. Es solo parcialmente eliminada por la orina (20 %). Aunque en ficha técnica indica estar contraindicada en la insuficiencia renal (IR) grave y en la diálisis, en ocasiones hemos de usarla en este contexto por necesidad asistencial.

No posee problemas relacionados con la inmunogenicidad, tampoco posee antídoto y es dializable.

Posee indicación para el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), incluido el ICP primario, y el SCASEST (Tabla V). También está indicada en la cirugía cardíaca que precisa de circulación extracorpórea en pacientes afectados de HIT.

En la tabla VI se ofrecen recomendaciones de dosificación dependiendo de la función renal. A pesar de que no se dispone de la indicación de tratamiento de la HIT, existe mucha experiencia publicada con buenos resultados.

Tabla V

Dosificación de bivalirudina

Indicación	Dosis
Intervención coronaria percutánea (ICP), incluidos SCASEST con ICP primaria	Dosis fuera de ICP: Bolo 0,1 mg/kg → perfusión 0,25 mg/kg /h
SCASEST en los que se planifica ICP	

SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Tabla VI

Reducción de la dosis de bivalirudina en la insuficiencia renal fuera de ficha técnica

Filtrado glomerular (ml/min)	Ajuste de dosis
30-59	↓ 20 %
10-29	↓ 60 %
Hemodiálisis intermitente	↓ 90 %

Argatroban

Es una pequeña molécula de 500 kDa con actividad inhibitoria reversible de la trombina que se ajusta mediante TTPa. Posee una vida media de 45 minutos y su principal característica es que no se elimina por la orina, por lo que puede ser administrado en pacientes con IR severa.

Es metabolizada en el hígado vía CYP 3A4/5, con lo que debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No posee antídoto y es dializable. Posee, sin embargo, indicación en el tratamiento de la HIT, y es de especial interés en pacientes con insuficiencia renal severa (Tabla VII).

ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) son pequeñas moléculas que poseen la capacidad de unión e inactivación de los factores Xa (rivaroxaban, pixaban, edoxaban) o IIa (dabigatran) (Tabla VIII).

Todas ellas son de administración oral. Los anti-Xa se administran como fármaco activo, mientras que dabigatran es administrado en forma de dabigatran etexilato. Este es rápidamente transformado en dabigatran por esterasas tras la absorción. Presentan un pico de acción muy rápido (1-4 horas) y una caída algo más lenta (Figura 5) con $T_{1/2}$ en el individuo sano que oscilan entre las 5 y las 17 horas. La actividad del fármaco tiene una relación superponible a su concentración plasmática.

Tabla VII

Dosificación de argatroban

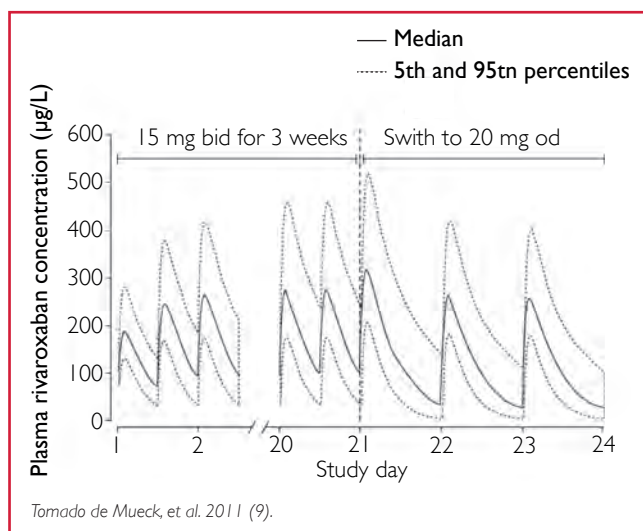
Indicación	Dosis
HIT	Dosis 2 µg/kg/min Si insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B): 0,5 µg/kg/min

HIT: trombocitopenia inducida por heparina.

Tabla VIII
Características de los anticoagulantes orales de acción directa

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Objetivo	Ila (trombina)	Xa	Xa	Xa
Biodisponibilidad, %	3-7	80	50	62
Horas para la C_{max}	1-3	2-4	3-4	1-2
Semivida, horas	12-17	5-13	12	8-10
Aclaramiento renal, %	80	33	27	50
Transportadores	Gp-P	Gp-P	Gp-P	Gp-P
Metabolismo CYP %	Ninguno	32 %	< 32 %	< 4 %
Unión a proteínas, %	35	92-95	87	40-59
Régimen de dosis	BID	QD	BID	QD

CYP: citocromo P450; Gp-P : glicoproteína P.



Tomado de Mueck, et al. 2011 (9).

Figura 5. Simulación de las concentraciones de rivaroxaban en las dosificaciones propias del tratamiento del TEV.

Con mayor efecto predecible y una ventana terapéutica mucho más amplia que la de los AVK permiten que los ACOD sean administrados a dosis única cada 12 o 24 horas con ajustes limitados (Tabla IX) y sin necesidad de monitorización.

Se eliminan por el riñón y por metabolismo con intervención de la Gp-P y del citocromo P450 en diferente proporción (Tabla VIII).

La insuficiencia renal afectará a cada uno de los ACOD de distinta forma, generándose más acumulación cuanto mayor sea la fracción de fármaco eliminado por la orina (Tabla X). Todos los ACOD deberán ajustar dosis ante ciertas condiciones de insuficiencia renal (Tabla IX) y están contraindicados si FG < 15 ml/min los anti-Xa y si FG < 30 ml/min dabigatran. Dabigatran es dializable; no así los anti-Xa por su unión a albúmina.

La insuficiencia hepática puede afectar el metabolismo de los ACOD al modificar sus concentraciones plasmáticas. Rivaroxaban está contraindicado en la hepatopatía Child Pugh B y C.

El metabolismo hepático puede verse alterado por interacción con fármacos que inhiben o potencian la Gp-P o el CYP3A4. Los inhibidores potentes causarán reducción de concentraciones de ACOD y los potenciadores una reducción de concentraciones. Alguna asociación de fármacos está desaconsejada e incluso contraindicada (Tablas XI y XII).

No pueden ser administrados durante la gestación y la lactancia.

En comparación con el tratamiento con AVK en la FANV y en el tratamiento del TEV, los ACOD han demostrado poseer un mejor perfil de seguridad. Conviene resaltar una reducción importante del riesgo de hemorragia intracraneal (Figura 6).

Monitorización

Habitualmente no está indicado monitorizar los ACOD. Los estudios pivotaes en los que se basa el uso de los ACOD en las diversas indicaciones se han realizado sin monitorización. Sin embargo, en algunas situaciones determinadas puede ser deseable poder conocer concentraciones de fármaco en un momento determinado.

El TTPa puede ser de utilidad para hacer una evaluación cualitativa del estado de anticoagulación en los pacientes tratados con dabigatran. Un paciente con un TTPa normal probablemente no presenta una cantidad de fármaco que sugiera incremento significativo de la tendencia hemorrágica.

El tiempo de protrombina (TP) puede ser de utilidad para hacer una evaluación cualitativa del estado de anticoagulación en los pacientes tratados con rivaroxaban. Un paciente con un TP normal probablemente no presenta una cantidad de

Tabla IX

Dosificación de los ACOD en las distintas indicaciones

	Dabigatran	Rivaroxaban			Apixaban		Edoxaban		
Fibrilación auricular no valvular									
Dosis	150 mg bid	20 mg qd	5 mg bid	60 mg qd					
Criterios de ajuste de dosis	Edad > 80 años FG 50-30 mL/min + apreciación RH > RT	FG 50-15 mL/min	2 de 3*	Edad > 80 años** Peso < 60 kg** Creatinina > 1,5 mg/dl**	Peso < 60 kg FG 50-15 mL/min Inhibidores potentes P-gp				
			FG 30-15 mL/min						
Dosis ajustada	110 mg bid	15 mg qd	2.5 mg bid		30 mg qd				
Tratamiento del TEV									
	Inicio	Largo plazo & extendido	Inicio (21 d)	Largo plazo	Extend.	Inicio (7 d)	Extend.	Inicio	Largo plazo & extendido
Dosis		150 mg bid	15 mg bid	20 mg qd	20 o 10 mg qd	10 mg bid	5 mg bid	2.5 mg bid	60 mg qd
Criterios de ajuste de dosis	HBPM o HNF	Edad > 80 años FG 50-30 mL/min + apreciación RH > RT						HBPM o HNF	Peso < 60 kg FG 50-15 mL/min Inhibidores potentes P-gp
Dosis ajustada		110 mg bid							30 mg qd
Profilaxis TEV en la cirugía ortopédica mayor									
Dosis	220 mg qd	10 mg qd	2.5 mg bid						
Criterios de ajuste de dosis	Edad > 75 años FG 30-50 mL/min Inhibidores relevantes P-gp								
Dosis ajustada	150 mg qd								
FG: filtrado glomerular; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TEV: tromboembolismo venoso; RH: riesgo hemorrágico; RT: riesgo trombótico.									

Tabla X

Estimación de vidas medias y efecto sobre el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas de los ACOD en diferentes estadios de insuficiencia renal (10)

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
FG: ml/min (estadios IR)	Semivida en horas (área bajo la curva)			
> 80	12-17	12	10-14	5-9 (11-13)
50-80 (I & II)	~17 (+ 50 %)	~14,6 (+ 16 %)	~ 8,6 (+ 32 %)	~ 8,7 (+ 44 %)
30-50 (III)	~19 (+ 320 %)	~17,6 (+ 29 %)	~ 9,4 (+ 74 %)	~ 9,0 (+ 52 %)
15-30 (IV)	~28 (+ 530 %)	~17,3 (+ 44 %)	~ 16,9 (+ 72 %)	~ 9,5 (+ 64 %)
≤ 15 (V)	?	- (+ 36 %)	- (+ 93 %)	- (+ 70 %)

FG: filtrado glomerular; IR: insuficiencia renal.

Tabla XI

Interacciones farmacológicas relevantes de dabigatran (11)

Fármacos que deberían evitarse	Fármacos que deberían usarse con cautela
Carbamazepina ^d Ciclosporina ^c Dronedarona ^c Ketoconazol ^c Fenitoína ^d Rifampicina ^d Hierba de San Juan ^d Verapamilo ^c	Quinidina ^c Quinina Verapamilo ^c
a: inhibidores del CYP3A4; b: inductores del CYP3A4; c: inhibidores de la Gp-P; d: inductores de la Gp-P.	

fármaco que sugiera incremento significativo de la tendencia hemorrágica. La sensibilidad de TP a apixaban es muy limitada y la de edoxaban intermedia. Para conocer la concentración del fármaco deben usarse técnicas específicas y suficientemente sensibles a un amplio rango de concentraciones (Tabla XIII).

En la tabla XIV pueden apreciarse los valores esperados. Como puede observarse, la variabilidad de las concentraciones tanto en el pico como en el valle no es despreciable.

Debe recordarse que conocer una concentración de fármaco fundamentalmente aporta información clínicamente relevante si se conoce el momento relativo de la obtención de la muestra respecto de la toma de la última dosis.

Tabla XII

Interacciones farmacológicas relevantes de rivaroxaban, apixaban y edoxaban (11)

Fármacos que deberían evitarse	Fármacos que deberían usarse con cautela
Amiodarona ^c Cloranfenicol ^a Claritromicina ^{a,c} Ciclosporina ^c Dronedarona ^c Itraconazol ^a Ketoconazol ^a Quinidina ^c Quinina Ritonavir ^a Verapamilo ^c	Carbamazepina ^b Hierba de San Juan, ^b Fenitoína ^{d,b} Rifampicina ^d
Para edoxaban también está contraindicado el uso concomitante de eritromicina y azitromicina	
a: inhibidores del CYP3A4; b: inductores del CYP3A4; c: inhibidores de la Gp-P; d: inductores de la Gp-P.	

Reversión

A las 48 horas de la última dosis de ACOD suele quedar poca actividad de fármaco como para poder realizarse procedimientos cruentos de elevado riesgo hemorrágico (Tabla XV). Sin embargo, algunos pacientes y en algunas condiciones de comorbilidad (fundamentalmente la insuficiencia renal) la recuperación de la integridad hemostática puede retardarse notablemente.

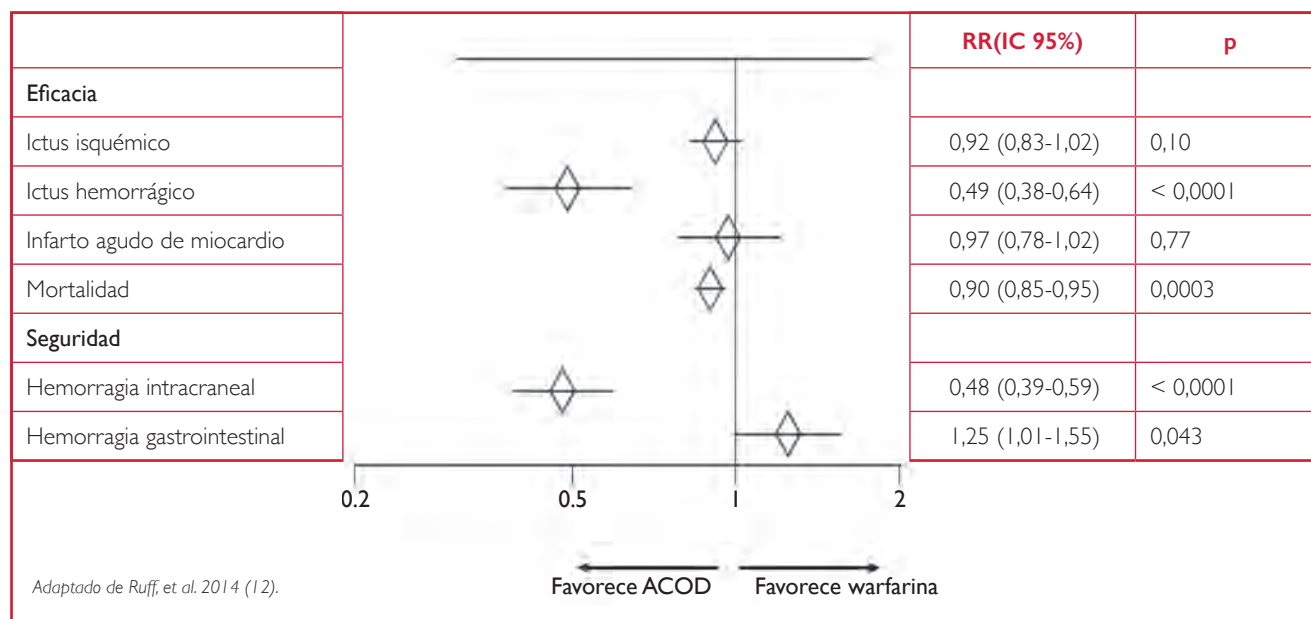


Figura 6. Metaanálisis de los estudios RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, y ENGAGE AF-TIMI 48 sobre ACOD vs. warfarina en la fibrilación auricular. Criterios de eficacia y seguridad

Tabla XIII

Utilidad de las pruebas de laboratorio para medir la actividad anticoagulante de los ACOD

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<i>Inespecíficas y cualitativas</i>	TP	-	++	-	+
	TTPa	++	-	-	-
<i>Específicas y cuantitativas</i>	TTd	++++	-	-	-
	T ecarina	++++	-	-	-
	AC ecarina	++++	-	-	-
	Anti-Xa	-	++++	++++	++++
	LC-MS/MS	+++++	+++++	+++++	+++++

AC ecarina: actividad de la ecarina por test cromogénico; LC-MS/MS: cromatografía líquida/espectrofotometría de masas; T ecarina, tiempo de ecarina; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TTd: tiempo de trombina diluido;

Tabla XIV

Concentraciones esperadas en el pico y en el valle en el estado estacionario de dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban en pacientes con fibrilación auricular (13)

ACOD	Dosis	Pico (ng/ml)	Valle (ng/ml)
Dabigatran	150 mg bid	64-443	31-225
Rivaroxaban	20mg qd	189-419	6-87
Apixaban	5 mg bid	91-321	41-230
Edoxaban	60 mg qd	120-250	10-40

Tabla XV
Última toma del ACOD antes de la cirugía electiva (10)

FG (ml/min)	Dabigatran		Apixaban, edoxaban, rivaroxaban	
	Riesgo de sangrado quirúrgico			
	Bajo	Elevado	Bajo	Elevado
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50-80	≥ 36 h	≥ 72 h (3 d)	≥ 24 h	≥ 48 h
30-50	≥ 48 h	≥ 96 h (4 d)	≥ 24 h	≥ 48 h
15-30	No indicado		≥ 36 h	≥ 48 h
< 15			No indicado	
FG: filtrado glomerular.				

Dabigatran posee un agente reversor; el idarucizumab, un anticuerpo específico. La administración de 5 g iv (2 dosis consecutivas de 2,5 g) consiguen revertir total y mantenidamente el efecto anticoagulante de dabigatran.

Rivaroxaban, apixaban y edoxaban no disponen en la actualidad de ningún agente reversor. Andexanet, una molécula análoga al F-Xa sin actividad procoagulante, ha demostrado ser capaz de revertir el efecto de los ACOD anti-Xa de forma transitoria (deberá ser administrado como bolo seguido de infusión continua). Por el momento no tiene el uso aprobado.

La administración de concentrado de complejo protrombínico se contempla en pacientes tratados con ACOD anti-Xa con necesidad urgente de reversión, aunque carece de evidencia de calidad sobre que esta sea una estrategia eficaz y segura.

BIBLIOGRAFÍA

- Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. Chest 2008;133:257-98.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. Am J Med 2007;120:700-5.
- Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. Eur Respir J 2015;45:201-10.
- Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. Arch Intern Med 2009;69:1203-9.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1993;69:236-9.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011;106:968-77.
- van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. Chest 2006;129:1155-66.
- Heneghan C, Alonso-Coello P, García-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2006;367:404-11.
- Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. Pharmacokinet 2011;50:675-86.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015;17:1467-507.
- Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev 2017;31:193-203.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-62.
- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, García DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. Chest 2017;151:127-38.