

## ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

(DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS)

\* Marcia Pérez Jaen

### RESUMEN

La terapia antitrombótica se usa para la prevención y el tratamiento de la trombosis. Existen varios agentes como antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos.

En la trombosis arterial, el tratamiento farmacológico más adecuado es la terapia antiplaquetaria, a diferencia de la tromboembolia venosa, donde los anticoagulantes son los pilares para la prevención y el tratamiento de estos eventos, ya que en estos casos predomina la fibrina.

### DESCRIPTORES

Antitrombotico, antiplaquetario, anticoagulante, trombina, warfarina.

### SUMMARY

Antithrombotic therapy is used for prevention and treatment of thrombosis. There are several agents such as antiplatelets, anticoagulants and thrombolytic agents.

In arterial thrombosis, the most appropriate pharmacological treatment is antiplatelet therapy, unlike venous thromboembolism where anticoagulants are the pillars for the prevention and treatment of these events since in these cases fibrin predominates.

### KEYWORDS

Antithrombotics, antiplatelet, anticoagulant, thrombin, warfarin.

\*Médico General.  
Universidad de  
Iberoamerica.(UNIBE) San  
José -Costa Rica

## GENERALIDADES

Se pueden encontrar los fármacos anticoagulantes en diversas presentaciones como oral y parenteral.

Actualmente han surgido diferentes alternativas cuando de tratamiento por vía oral se trata; el más conocido es la warfarina un antagonista de la vitamina k sin embargo hoy día tenemos nuevas alternativas los cuales van dirigidos a la trombina o factor x activado y tienen la ventaja de ser de acción rápida y de tener vidas medias que permiten hasta

administración dos veces al día, sin requerir un monitoreo tan estricto como la warfarina.

Los anticoagulantes orales directos están aprobados para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso y embolismo sistémico en casos de fibrilación atrial. Además no se ha demostrado evidencia clínica de que interaccionen con alimentos o medicinas naturales a diferencia de la warfarina.

## ANTAGONISTA DE VITAMINA K

- **Warfarina**

Interfiere en la síntesis de los factores k dependientes (factor II, VII, IX, X) y de las

proteínas anticoagulantes Proteína C y S. El proceso de anticoagulación de warfarina requiere de un puente o anticoagulación parenteral concomitante, ya que se necesita que estos factores deficientes reemplacen a los factores funcionales y eso se toma aproximadamente de 24-72 horas equivalente a sus vidas medias.

Se absorbe de forma rápida en el tracto gastrointestinal, alcanza su pico sanguíneo aproximadamente a los 90 minutos posteriores a su administración. Tiene una vida media de 36-42 horas. Su monitoreo se da con el INR ideal de 2.0 a 3.0. Excepto en paciente con valvulopatía mitral donde se recomienda un rango de 2.5-3.5. La vigilancia frecuente mediante la medición por laboratorio de INR y el constante ajuste de dosis es necesaria para la seguridad y eficacia de la warfarina. Su dosis inicial es de 5-10mg. Se recomienda terapia parenteral concomitante como mínimo por cinco días para asegurarse que los niveles de protrombina hayan disminuido. Posteriormente al alcanzar INR deseable se debe monitorizar cada 2-4 semanas.

**Efectos secundarios:** El mayor efecto secundario es el sangrado, su uso está contraindicado durante el embarazo ya que atraviesa placenta y podría generar efectos en el feto. Su antídoto es la administración de vitamina K, a dosis de 2 a 5 mg.

## INHIBIDOR DEL FACTOR Xa

- **Apixaban**

Inhibidor oral directo del factor Xa. Alcanza su pico a las 3 horas de administración con una vida media de 8 a 14 horas. Tiene una eliminación por múltiples vías como el metabolismo oxidativo, renal e intestinal. Sin embargo en comparación con todos los anticoagulantes orales directos este tiene un menor porcentaje de excreción renal

25%. Se utiliza dosis de 5mg dos veces al día o 2.5mg dos veces al día en enfermedad renal. Según diferentes ensayos la dosis fraccionada genera mejores resultados de eficacia y seguridad que dosis única. En comparación con los demás anticoagulantes directos apixaban tiene un menor riesgo de sangrado.

**Interacciones:** se espera una disminución de sus concentraciones en plasma cuando se administra de forma concomitante con inductores del CYP3A4 y P-gp como la carbamazapina, fenobarbital, rifampicina, fenitoina y St Johns Wort. Además no se recomienda administrar Apixaban en pacientes que se encuentran con inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol y ritonavir porque pueden incrementar de forma dramática sus concentraciones.

- **Rivaroxaban**

Inhibidor oral directo del factor Xa. Alcanza su pico a las 2 a 3 horas de administración con una vida media de 7 a 11 horas. Dosis de 20 mg/día, en enfermedad renal a 15mg/día ya que una parte es metabolizada a nivel renal. Según diferentes ensayos no hay diferencia en usar dosis única o fraccionada en cuanto a eficacia y seguridad.

**Interacciones:** se espera una disminución de sus concentraciones en plasma cuando se administra de forma concomitante con inductores del CYP3A4 y P-gp como la carbamazapina, fenobarbital, rifampicina, fenitoina y St Johns Wort.

- **Edoxaban**

Inhibidor oral directo del Factor Xa. Alcanza su pico de 1.5 horas de administración con una vida media de 10 a 14 horas. Dosis de 60mg/ día según diferentes ensayos la dosis fraccionada genera mejores resultados de eficacia y seguridad que

dosis única.

**Interacciones:** su administración está contraindicada en pacientes que se encuentren con ketoconazol, claritromicina, ritonavir, ciclosporina, eritromicina, azitromicina, ya que los anteriores incrementan sus concentraciones en plasma.

En la *Tabla 1* se mencionan los usos e interacciones de Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban.

## INHIBIDOR DE TROMBINA

- **Dabigatran, Eteplinate**

Inhíbe de forma selectiva y reversible con gran afinidad a la trombina

Es de rápida absorción gastrointestinal donde se convierte en su forma activa Dabigatran. Alcanza su pico a las 2 horas de administración con una vida media de 14-17 horas. Dosis 150mg dos veces al día o 75mg dos veces al día en enfermedad renal.

Según diferentes ensayos no hay diferencia en usar dosis única o fraccionada en cuanto a eficacia y seguridad.

**Interacciones:** atorvastatina, diclofenaco y digoxina tienen un impacto limitado en la eficacia y tolerabilidad de dabigatran, además su absorción se puede ver reducida si se administra con antiácidos por ejemplo Omeprazol. Su viabilidad aumenta cuando se coadministra con ketoconazol o quinidina y disminuye con rinfampicina .

**Monitoreo:** tanto los inhibidores del factor Xa como inhibidor de trombina, no requieren monitoreo estricto a menos que de forma individual un paciente presente alguna situación que lo justifique (sobredosis, resistencia, riesgo de

sangrado). Se utiliza TP (inhibidor factor Xa) y TTP (inhibidor trombina).

**Efectos secundarios:** el más común es el sangrado. Anticoagulantes orales directos se encuentran contraindicados durante el embarazo, atraviesan membrana placentaria y a diferencia de la Warfarina no tienen antídoto específico.

Según diferentes estudios se podría considerar que la dosis fraccionada de cada uno de los fármacos posee un mejor balance riesgo-beneficio, disminuyendo los efectos tromboticos y hemorrágicos, esto aún está en estudio por tanto se debe individualizar a cada paciente para el ajuste y administración de estos fármacos.

## DIFERENCIAS ENTRE WARFARINA Y ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Existen diferencias importantes y limitaciones en cuanto al tratamiento con antagonista de vitamina k, algunas desventajas son:

- Requiere anticoagulante parenteral concomitante. Se asocia en mayor cantidad a eventos hemorrágicos
- Requiere un monitoreo más estricto.
- Interactúan comúnmente con alimentos, otros fármacos, y medicinas naturales

En cuanto a anticoagulantes de acción directa, algunas desventajas son:

- No existe un antídoto específico aprobado aún (solo para Dabigatran sin embargo solo se encuentra aprobado en USA).
- Alto costo económico.
- Falta de aun más estudios complementarios para evaluar su uso en diversos escenarios

**Tabla 1.** Uso Clínico de rivaroxaban, apixaban y edoxaban: Interacciones Farmacológicas Relevante

Drogas que evitar	Drogas que mejora en efecto	Drogas que perjudican el efecto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarona</li> <li>• Cloranfenicol</li> <li>• Claritromicina</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Dronedarone</li> <li>• Itraconazol</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Quinidina</li> <li>• Quinina</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Verapamilo</li> </ul> <p>El tratamiento de edoxaban está contraindicado en pacientes que usen eritromicina y azitromicina de forma concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azitromicina</li> <li>• Claritromicina</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Diltiazem</li> <li>• Dronedarona</li> <li>• Eritromicina</li> <li>• Itraconazol</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Naproxeno</li> <li>• Quinidina</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Antifungicos sistemicos</li> <li>Verapamilo</li> </ul> <p>La dosis de edoxaban debe reducirse con la coadministración de dronedarona, quinidina o verapamilo. No es necesario ajustar la dosis amiodarona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Fenitoina</li> <li>Rifampicina</li> </ul> <p>La coadministración de apixaban con rifampicina causa una disminución en AUC y Cmax de apixaban.</p>
Drogas de uso con precaución	Drogas de uso libre	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Hiperico</li> <li>• Fenitoina</li> <li>• Rifampicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina</li> <li>• Claritromicina</li> <li>• Digoxina</li> <li>• Eritromicina</li> <li>• Fluconazol</li> <li>• Midazolam</li> </ul>	
<p>Fuente: Alessandro Di Minno , Beatrice Frigerio , Gaia Spadarella , Alessio Ravani , Daniela Sansaro a, Mauro Amato , Joseph P. Kitzmiller , Mauro Pepi , Elena Tremoli , Damiano Baldassarre. (2017). Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Reviews, 1, 1-11. 19-03-2017, De NCBI, PUBMED.GOV Base de datos.</p>		

## BIBLIOGRAFIA

- Cronenwett & Johnston. (2014). Rutherford's Vascular Surgery 8 TH Edition. Philadelphia: ELSEVIER Saunders.
- J. Sáez-Peñataroa, C. Avendaño-Solá y J.R. González-Juanate. (2016). Consideraciones clínicas sobre la posología de los anticoagulantes orales de acción directa. Elsevier España Revista Clínica Española, 216(7), 384-392
- Massimo Franchini and Pier Mannuccio Mannucci. (2016). Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. ERS publications, 25, 395-302. 16-9-2016, De EBSCO Base de datos.
- Sebastian Schneeweiss, MD, ScD; Joshua J. Gagne, PharmD, ScD; Amanda R. Patrick, MS; Niteesh K. Choudhry, MD, PhD; Jerry Avorn, MD. (2012). Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. 19-03-2017, de Circulation: Cardiovascular Quality

and Outcomes Sitio web:

<http://circoutcomes.ahajournals.org/content/suppl/2012/07/12/CIRCOUTCOMES.112.965988.D C1>

- Alessandro Di Minno , Beatrice Frigerio , Gaia Spadarella , Alessio Ravani , Daniela Sansaro a, Mauro Amato , Joseph P. Kitzmiller , Mauro Pepi , Elena Tremoli , Damiano Baldassarre. (2017). Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Reviews, 1, 1-11. 19-03-2017, De NCBI, PUBMED.GOV Base de datos.

Recepción: 1 Junio de 2017

Aprobación:15 Junio de 2017