

REVISIÓN

Anticoagulantes orales de acción directa: un cambio de paradigma en la anticoagulación crónica oral

Direct oral anticoagulants: A paradigm shift on chronic oral anticoagulation

Dr. Juan Maradei^{1, 2} 

Recibido: 2022 febrero 27/ Aceptado: 2022 febrero 27/ Publicado online: 2022 febrero 27
©El autor(es) 2022 por Revista del Hospital "Dr. Emilio Ferreyra". Este artículo es de acceso abierto.

Palabras clave

- Anticoagulación
- Inhibidores del Factor Xa
- Dabigatrán

Resumen

Introducción: los anticoagulantes orales de acción directa (DOACS) han reemplazado actualmente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) para la anticoagulación crónica oral.

Desarrollo: en este artículo, se revisan la farmacología, indicaciones, posología, manejo del sangrado y perioperatorio de los DOACS.

Conclusiones: los DOACS han probado ser más eficaces y seguros que los AVK en la prevención y tratamiento de las enfermedades tromboembólicas prevalentes y, por tanto, deberían ser considerados de primera elección.

Keywords

- Anticoagulation
- Factor Xa Inhibitors
- Dabigatran

Abstract

Introduction: Nowadays, direct oral anticoagulants (DOACS) have replaced vitamin K antagonists (VKA) for chronic oral anticoagulation.

Main text: In this paper, we revisited the pharmacology, indications, dosing, bleeding and periprocedural management of DOACS.

Conclusions: DOACS have proven to be more effective and safer than VKA for prevention and treatment of prevalent thromboembolic diseases and therefore, should be considered of first choice.

✉ Juan Maradei • maradeijuan@hotmail.com

¹Servicio de Hematología, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.

²Departamento de Docencia e Investigación, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Durante más de 50 años, la anticoagulación oral (ACO) para la prevención y tratamiento de complicaciones cardiovasculares tromboembólicas ha sido dominada por los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina y el acenocumarol. Luego de este largo período de monopolio de los AVK, en el año 2010 se introducen en el mercado los anticoagulantes de acción directa o DOACS [1].

Los DOACS son fármacos que pueden inhibir directamente al factor X activado ("xabanes"), o bien, a la trombina. En el primer grupo se destacan el rivaroxabán, apixabán, edoxabán y el betrixabán, mientras que el dabigatrán es el inhibidor directo de la trombina más conocido y utilizado. Por el momento, en Argentina no se dispone de edoxabán ni de betrixabán.

Aunque en sus orígenes resistidos por la comunidad médica, principalmente por los hematólogos, la elevada eficacia y seguridad demostrada en ensayos clínicos posicionan a estos nuevos anticoagulantes por sobre los AVK para la mayoría de las situaciones clínicas que ameriten dicha terapéutica.

Entre las ventajas de los DOACS por sobre los AVK se destacan una mayor eficacia con menor riesgo de sangrado, que no es necesario el monitoreo seriado con pruebas de coagulación, la disponibilidad de más de un fármaco, dosis fijas, concentraciones estables, que no se requiere del uso de heparina ante la suspensión transitoria de los mismos para cirugías o procedimientos invasivos (terapia puente o bridging), menor interacción farmacológica y con los alimentos [2]. La desventaja más relevante de los DOACS son los elevados costos del tratamiento y la política de no cobertura por los seguros médicos; de todas maneras, algunos trabajos demuestran una relación costo/ beneficio que podría ser favorable tanto individualmente para el paciente como para el sistema de salud, disminuyendo el número de consultas, controles y complicaciones que requieran internación [3].

El objetivo de esta revisión es describir los aspectos más relevantes de los DOACS para la práctica clínica y que esto contribuya a que los médicos no hematólogos dispongan de herramientas para el manejo adecuado de estos nuevos fármacos. Los temas abordados incluyen una descripción de la farmacocinética y farmacodinámica aplicada a los DOACS, las indicaciones, contraindicaciones, dosificación y manejo perioperatorio y del sangrado relacionado a los DOACS.

FARMACOLOGÍA DE LOS DOACS

Generalidades

Los DOACS son moléculas que presentan un mecanismo de acción diferente a los AVK (**Fig. 1**).

Inhibidores de la trombina

El dabigatrán, argatrobán y ximelagatrán (estos dos últimos no disponibles en el mercado), inhiben directamente a la trombina (la vía final común de la formación del trombo) y la agregación plaquetaria inducida por la misma. De esta manera, logra desacelerarse la tasa de formación de trombina.

De todos los DOACS, el dabigatrán es el único que es una prodroga que se transforma rápidamente en droga activa mediante metabolización por esterasas plasmáticas. La biodisponibilidad es muy baja (6%). Una vez absorbida, aproximadamente el 35% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media depende de la función renal, siendo el 80% de la droga eliminada por esta vía. Al circular libremente en el plasma la mayor parte de la droga, es un fármaco que puede depurarse mediante hemodiálisis. Tiene escasa interacción farmacológica, particularmente con medicamentos que afectan el sistema de transporte de la glicoproteína P (Gp-P) (vía de eliminación intestinal) [4] (**Tabla 1**).

"Xabanes"

Son inhibidores directos, reversibles y selectivos que bloquean al factor X activado, el factor X unido a la fibrina y al que forma parte del complejo protrombinasa, actuando así incluso en una etapa más temprana de la hemostasia.

Apixabán

Tiene una aceptable biodisponibilidad (50%), que no es afectada por los alimentos. Su efecto máximo se alcanza a las 2-3 horas de su ingesta y su vida media es de 12 horas. Se une en gran medida (87%) a la albúmina, motivo por el cual no puede depurarse mediante hemodiálisis. Es el DOACS con menor tasa de eliminación renal (27%), por lo que puede preferirse en la insuficiencia renal; de todas maneras, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal [4] (**Tabla 1**).

Rivaroxabán

Posee una elevada biodisponibilidad. Para favorecer su absorción, se recomienda su administración conjuntamente con los alimentos. Tiene un rápido comienzo de acción (aproximadamente 2 horas), una vida media de 5-9 horas y, así como el apixabán, se une en gran medida a las proteínas del plasma (>90%), motivo por el cual no sufre depuración mediante hemodiálisis. Tiene interferencia con los medicamentos que alteren al citocromo CYP3A4 y es sustrato del sistema de Gp-P [4] (**Tabla 1**).

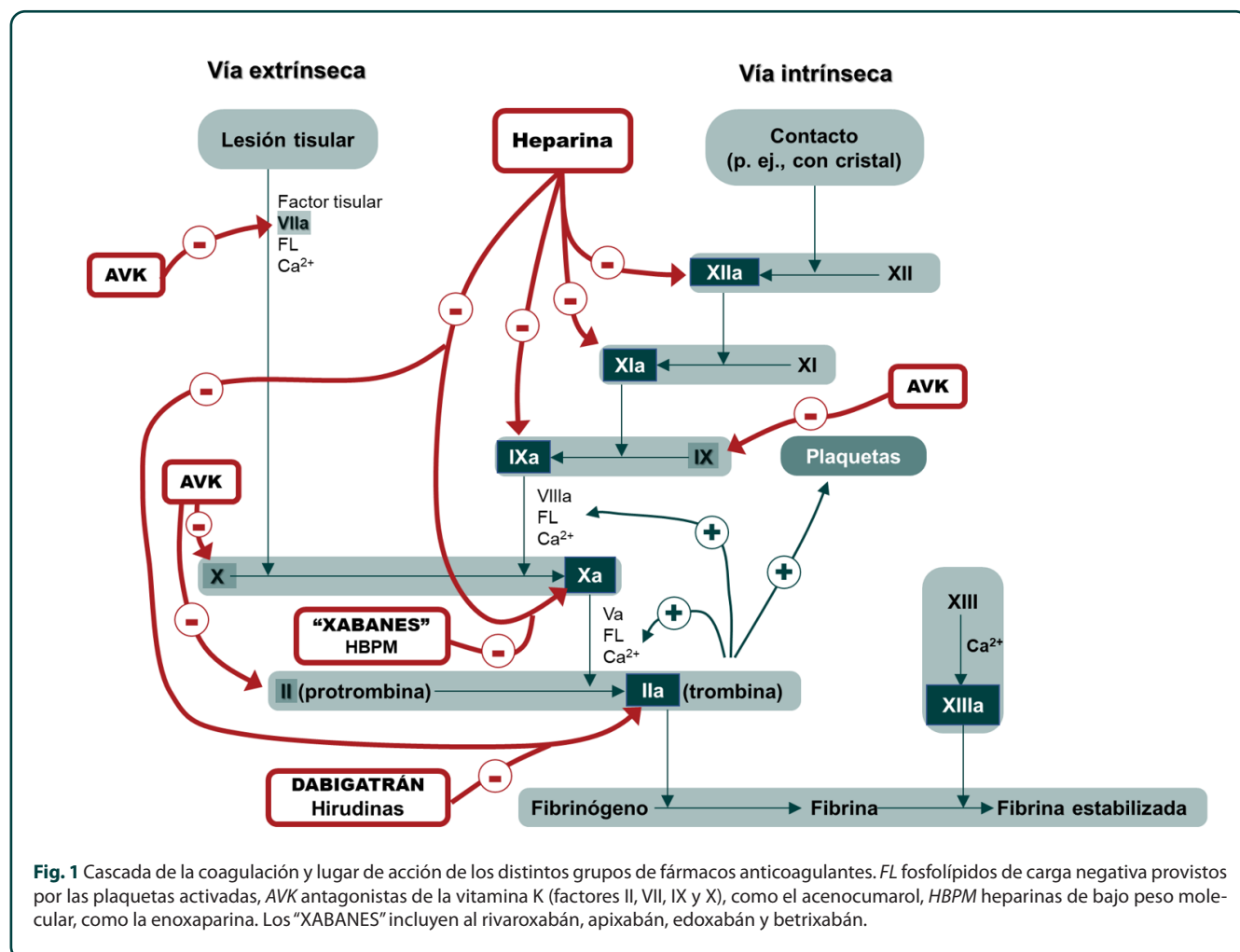


Fig. 1 Cascada de la coagulación y lugar de acción de los distintos grupos de fármacos anticoagulantes. FL fosfolípidos de carga negativa provistos por las plaquetas activadas, AVK antagonistas de la vitamina K (factores II, VII, IX y X), como el acenocumarol, HBPM heparinas de bajo peso molecular, como la enoxaparina. Los "XABANES" incluyen al rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán.

El edoxabán y betrixabán no son comercializados en Argentina. Sus aspectos farmacológicos de relevancia se resumen conjuntamente con los otros DOACS en la **Tabla 1**.

INDICACIONES DE LOS DOACS

Las más probadas son la prevención de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en cirugías ortopédicas (reemplazo total de cadera y reemplazo total de rodilla), la prevención primaria de eventos cardioembólicos en la fibrilación auricular crónica no valvular (FANV) y el tratamiento de la ETV, lo que incluye a la trombosis venosa profunda (TVP) y al tromboembolismo pulmonar (TEP) [5] (**Tabla 2**).

Otras indicaciones que aparecieron a posteriori son la prevención secundaria en pacientes adultos con enfermedad coronaria (EC) o enfermedad arterial periférica (EPA) sintomática con alto riesgo de desarrollar nuevos eventos isquémicos, y la prevención y tratamiento de la ETV asociada a cáncer [6, 7] (**Tabla 2**).

Es importante destacar que los DOACS no están indicados en el reemplazo valvular con prótesis mecánicas (aórtico y mitral) dado a que esto se asocia a mayor mortalidad en comparación con el uso de AVK. No obstante, en los pacientes con reemplazo valvular con prótesis biológica e indicación de anticoagulación por fibrilación auricular, estudios recientes indican que los DOACS pueden ser usados de forma segura y eficaz [8].

Se describen además otras indicaciones "off-label" o fuera de prospecto para el uso de los DOACS, aunque se requieren más estudios de calidad que los avalen para tales fines (**Tabla 2**).

Tabla 1 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACS). Modificado de [4]

Características/ Droga	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Betrixabán
Target	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Unión a proteínas plasmáticas (%)	34-35	92-95 (albúmina)	66 (albúmina)	55	66
Excreción renal (%)	80	66	24,5	35	5
Interacción con alimentos	No	Sí (mejora la absorción)	No	No	Sí (mejora la absorción)
Metabolismo/interacción con la enzima citocromo P450	No	Sí	Sí	No	No
Biodisponibilidad (%)	7	66	25	61	34
Eliminación intestinal (%)	82-88	26	50	62	18
Pico plasmático (horas)	3	2-4	3	2-4	3-4
Vida media de eliminación (horas)	15	5-13	12	10-14	19
Depuración mediante hemodiálisis	Parcial	No	No	No	No

Tabla 2 Indicaciones de los anticoagulantes de acción directa o DOACS [5-7]

Indicación/ Droga	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Betrixabán
Prevención de ACV en FANV	✓	✓	✓	✓	
Tratamiento de ETV	✓	✓	✓	✓	
Profilaxis de ETV pos-RTC	✓	✓	✓	✓*	
Prevención de TVP Y TEP recurrente	✓	✓	✓		
Profilaxis de ETV pos-RTR	✓*	✓	✓	✓*	
Prevención de tromboembolismo pos-ICP + FANV	✓*	✓*			
Prevención de ETV en pacientes agudos clínicos hospitalizados		✓	✓*		✓
Prevención de complicaciones cardiovasculares mayores en EC y EPA		✓	✓*		
Tratamiento de TIH			✓*		
Prevención y tratamiento de ETV asociada a cáncer			✓*	✓*	
Prevención de tromboembolismo pos-ICP + EPA		✓		✓*	

ACV accidente cerebrovascular, FANV fibrilación auricular no valvular, ETV enfermedad tromboembólica venosa, RTC reemplazo total de cadera, TVP trombosis venosa profunda, TEP tromboembolismo pulmonar, RTR reemplazo total de rodilla, ICP intervención coronaria percutánea, EC enfermedad coronaria, EPA enfermedad arterial periférica, TIH trombocitopenia inducida por heparina. Los asteriscos señalan las indicaciones off-label.

DOSIFICACIÓN DE LOS DOACS

Los DOACS se administran por la vía oral, a dosis fijas. La dosificación dependerá por un lado de las comorbilidades del paciente, y por el otro, de la indicación del DOACS [9] (**Tabla 3**).

Insuficiencia renal

Previo a la indicación de los DOACS, es de capital relevancia determinar la función renal del paciente, dado que todos los DOACS presentan excreción renal en menor o mayor proporción. Para la estimación del aclaramiento de creatinina (ClCr) en el ajuste de dosis de los DOACS, se recomienda el uso de la ecuación Cockcroft-Gault, aunque algunos fármacos se pueden ajustar según el valor de la creatinina sérica (**Tabla 3**). El DOACS con mayor excreción renal es el dabigatrán (80%), seguido del edoxabán (50%), rivaroxabán (35%), apixabán (27%) y betrixabán (11%) (**Tabla 1**) [10].

En líneas generales, los DOACS son seguros y efectivos incluso en pacientes con ClCr entre 50–30 ml/min. No obstante, en estos valores de filtrado glomerular, debe ajustarse la dosis del dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán. Con mayor compromiso de la función renal, debe proscribirse el uso de los DOACS (**Fig. 2**). Aunque faltan estudios que avalen tal indicación, el apixabán y el betrixabán, dado que tienen una baja tasa de excreción renal, podrían aún utilizarse en la insuficiencia renal avanzada y en paciente en hemodiálisis. El edoxabán no debe indicarse en pacientes con función renal normal (ClCr >95 ml/min) debido a que su eficacia es inferior respecto a los AVK [11] (**Fig. 2**).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática conduce a una bioacumulación de los DOACS, con incremento del riesgo de sangrado. El apixabán es el fármaco con mayor metabolismo hepático, representando esta el 75% de su vía de eliminación, seguido por el rivaroxabán (65%), edoxabán (50%), dabigatrán (20%) y betrixabán (18%) (**Tabla 1**) [12].

El rivaroxabán y apixabán se metabolizan vía el citocromo P450 (CYP), mientras que el dabigatrán y edoxabán presentan un metabolismo CYP nulo o escaso. El metabolismo hepático del betrixabán es mínimo [4] (**Tabla 1**).

Como regla general, no hay contraindicación para el uso de los DOACS en la disfunción hepática leve. El dabigatrán, apixabán y edoxabán son de elección en la enfermedad hepática moderada, no requiriendo ajuste de dosis [10]. Sin embargo, todos los DOACS están contraindicados en la enfermedad hepática severa (Child -Pugh C). Es importante monitorear la función hepática regularmente cuando se utilizan los DOACS, ya que puede intercurrir hepatotoxicidad que motive a una suspensión temporaria del tratamiento anticoagulante [13].

Ajuste en función del peso corporal

Tanto la desnutrición como la obesidad son temas de debate respecto al uso, eficacia y seguridad de los DOACS.

La International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) manifiesta que los DOACS son seguros a las dosis estándar en pacientes con un peso corporal ≤ 120 kg o índice de masa corporal ≤ 40 kg/m², mientras que desaconseja su utilización en los pacientes con un peso >120 kg o índice de masa corporal >40 kg/m². En base a la literatura disponible, que es escasa, se sugiere evitar el dabigatrán, y priorizar el apixabán o el rivaroxabán en los pacientes obesos. Aún faltan datos de seguridad y eficacia para recomendar el uso de edoxabán en esta población [14,15]. En el otro extremo, en los enfermos de bajo peso (definido como <60 kg en trabajos con apixabán), puede sobreestimarse la función renal dada la baja masa muscular y con esto de la producción de creatinina, lo que puede condicionar a una incorrecta dosificación de los DOACS [15].

Fibrilación auricular no valvular e intervención percutánea coronaria

Este escenario constituye un desafío clínico debido a que estos pacientes deben recibir anticoagulantes y también antiagregantes plaquetarios inhibidores del receptor plaquetario P2Y12 (p. ej., clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), a menudo combinados con aspirina. Esta asociación se conoce como doble o triple terapia según se trate de anticoagulación más antiagregación simple o doble, respectivamente [16,17].

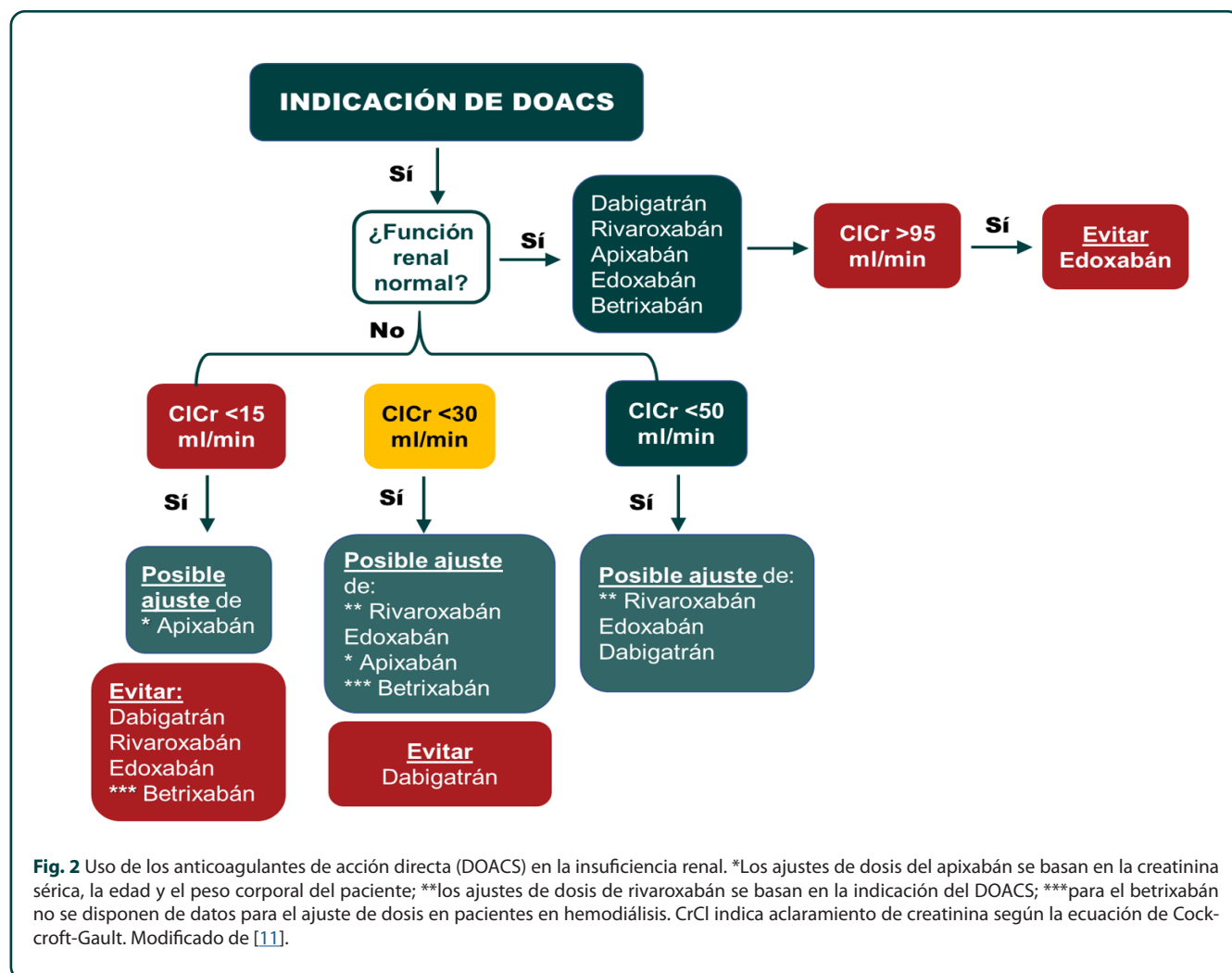
Los ensayos clínicos en esta población concluyen que tanto la doble terapia (DOACS más aspirina o inhibidor P2Y12) como la triple terapia (DOACS más aspirina más inhibidor P2Y12) se asocia a una menor tasa de sangrado en comparación con la triple terapia usando un AVK, manteniendo una tasa similar de eventos trombóticos [16-18].

Según estos datos, los DOACS se imponen como los anticoagulantes de elección cuando es necesario combinarlos con agentes antiagregantes y antiplaquetarios.

Prótesis valvulares cardíacas

En base a la literatura disponible, los DOACS no deben indicarse en los pacientes con reemplazo valvular con prótesis mecánica dado que esto se asocia a una mayor tasa de complicaciones tromboembólicas, aumento de la mortalidad y de sangrados en comparación con los AVK [19].

No obstante, el uso de los DOACS en los pacientes con reemplazo valvular con prótesis biológica que coexiste con fibrilación auricular es una opción cada vez más utilizada. Trabajos recientes demuestran que la mayoría de los DOACS pueden emplearse con aceptable eficacia y seguridad en este subgrupo de pacientes [20].



dad en este subgrupo de pacientes [20].

Enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica

Estas recomendaciones datan del 2021 y son exclusivas para el rivaroxabán [21]. El rivaroxabán, a una dosis de 2,5 mg cada 12 horas combinado con aspirina (100 mg) en pacientes con enfermedad cardiovascular (coronaria y arterial periférica) crónica estable, demostró ser superior a la monoterapia con aspirina, reduciendo significativamente el *outcome* compuesto de accidente cerebrovascular isquémico, infarto agudo de miocardio, muerte de origen cardiovascular, oclusión arterial aguda y amputación en alrededor de un 25% [21, 22].

Enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer

Los pacientes con cáncer, dependiendo del tipo de tumor, tienen una elevada tasa de ETV y con esto, de morbimortalidad.

Durante un largo tiempo, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se han convertido en el *gold* estándar del tratamiento de la ETV en el cáncer; no obstante, la tasa de abandono es cercana al 30%, principalmente debido a la

administración por vía subcutánea y al elevado costo del tratamiento, que incluso es mayor que el de los DOACS [23].

Por otra parte, los AVK no han demostrado ser la mejor opción, debido a la alta tasa de recurrencias tromboembólicas y a la elevada tasa de sangrado. Por otro lado, la interacción farmacológica con la quimioterapia complica el uso eficaz y seguro de los AVK en estos pacientes [24].

Respecto a los DOACS, tanto el edoxabán a una dosis de 60 mg por día y el rivaroxabán a dosis estándar para TVP (Tabla 3) por 6 meses no han demostrado ser inferiores a la deltaparina, aunque con una mayor tasa de sangrados mayores [25, 26]. El apixabán, a una dosis de 10 mg cada 12 horas seguido de 5 mg cada 12 horas por 6 meses, ha demostrado también no ser inferior a las HBPM en la recurrencia de ETV, siendo similares las tasas de sangrados [27]. En base a estos datos, el apixabán sería de primera elección por sobre las HBPM y también por sobre otros DOACS en el paciente con cáncer [28].

En relación a la profilaxis primaria, los DOACS son actualmente de primera línea en los pacientes con cáncer que se encuentran recibiendo quimioterapia y que presentan un riesgo intermedio (p. ej., pulmón, linfoma, ginecológico-

co, vejiga, testicular) o alto (p.ej., estómago, páncreas) de trombosis, y bajo riesgo de sangrado [29-31].

En los pacientes con cáncer que reciben drogas quimioterápicas con potencial nefrotóxico, debe monitorearse regularmente la función renal; lo mismo que el monitoreo de la función hepática, dado que ambas circunstancias pueden condicionar el uso de los DOACS. Es importante también, revisar las interacciones farmacológicas de los DOACS con la quimioterapia [32].

MANEJO PERIPROCEDIMIENTOS

Cuando los pacientes bajo tratamiento con AVK son sometidos a procedimientos quirúrgicos o intervencionistas, es necesario suspender el tratamiento entre los 3-5 días previos y usar terapia puente con HBPM, con el objetivo de minimizar el riesgo de sangrado y proteger al paciente de eventos tromboembólicos.

En este escenario, la ventaja de los DOACS respecto a los AVK radica en que no es necesario el uso de terapia puente debido al rápido inicio y eliminación de los DOACS. El momento de discontinuación de los DOACS depende de la droga, función renal, del tipo de cirugía y del riesgo de sangrado [33-36].

En los procedimientos con bajo riesgo de sangrado, puede no ser necesaria la discontinuación del DOACS, o bien, solo una suspensión breve de 12-24 horas previo a la cirugía, reiniciando el fármaco tras 6 horas de culminado el procedimiento (p. ej., extracción dental, cirugía de cataratas, glaucoma, endoscopia sin biopsia o resección, cirugía superficial) [34] (**Tabla 4**).

En los pacientes con riesgo intermedio y alto de sangrado, se suspenderá el DOACS y se reiniciará según protocolo [34] (**Tabla 4**). En este escenario, es importante la participación del hematólogo debido a su experiencia con estas situaciones clínicas.

MANEJO DEL SANGRADO POR DOACS Y USO DE AGENTES REVERSORES

En el manejo del paciente con sangrado bajo tratamiento con DOACS, es de capital relevancia conocer algunos datos como el fármaco usado, la dosis, indicación por la que se usa, cuándo fue la última ingesta, y dato de extrema importancia, si se trata de un sangrado menor, o de uno mayor.

En los pacientes con sangrados menores (p. ej., metrorragia, epistaxis, equimosis), puede continuarse el tratamiento con DOACS mientras se aplican medidas de control locales de la hemostasia (p. ej., taponaje en la epistaxis); por otro lado, en los pacientes con sangrados mayores, se requieren estrategias activas como la suspensión del DOACS, el uso de antidotos y el sostén hemoterápico y hemodinámico [37].

Según la ISTH [38], el sangrado mayor se define como:

- Sangrado que lleva a la muerte.
- Sangrado sintomático en un área u órgano crítico, como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental.
- Sangrado que induce un descenso de la hemoglobina de 2 g/dl o más, o que requiere transfusión de dos o más unidades de sangre completa o glóbulos rojos.

Es fundamental conocer el biometabolismo, la vía de eliminación de cada DOACS como asimismo la vida media de cada molécula (**Tabla 1**). Según la farmacocinética básica, se estima que la concentración de los DOACS es nula luego de transcurridas cinco vidas medias de la droga en el torrente circulatorio. Independientemente de esto, algunas circunstancias pueden aumentar la vida media de los DOACS, como la insuficiencia renal para el dabigatrán, y la insuficiencia hepática para los "xabanes" [37].

Respecto a la analítica, no se dispone para los DOACS de un test cuantitativo convencional equivalente al RIN como para con los AVK. Por consiguiente, es necesario recurrir al uso de diversos parámetros específicos de coagulación, que no se encuentran ampliamente disponibles en Argentina [39].

Se recomienda evaluar la magnitud de la anticoagulación mediante el tiempo de trombina diluido, el tiempo de ecarina y el ensayo cromogénico de ecarina para el dabigatrán, o el ensayo cromogénico anti-factor Xa para el apixabán, edoxabán y rivaroxabán [40].

Esencialmente, el manejo del paciente bajo DOACS que presenta hemorragias se basará en la magnitud del sangrado (**Fig. 3**).

Sangrado mayor

Debe abordarse de manera integral en base al manejo de la vía aérea, ventilación y resucitación hemodinámica, medidas locales de control de la hemorragia en los casos de sangrado en sitios compresibles, discontinuación del anticoagulante y transfusión de hemoderivados. Los glóbulos rojos se transfundirán dependiendo del compromiso hemodinámico y de la concentración de hemoglobina; la transfusión de plaquetas se considerará con recuento plaquetario $<50000/\text{mm}^3$, aunque en casos potencialmente mortales (p. ej., hemorragia cerebral) se indicarán con recuento de plaquetas $<100000/\text{mm}^3$ [41]. La administración del plasma fresco congelado permitiría reemplazar los factores de la coagulación que se han perdido por el sangrado, pero no es útil para la reversión del sangrado asociado a DOACS [41, 42].

Tabla 3 Dosificación y ajuste de la dosis de los anticoagulantes de acción directa (DOACS) en las indicaciones prevalentes en la práctica. Modificado de [11]

Indicación/droga	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Prevención de ACV en FANV	150 mg cada 12 h 110 mg cada 12 h: • Edad >80 años • CLCr 30-49 ml/min • HASH-BLEED >3	20 mg/d 15 mg/d: • CLCr 15-50 ml / min No recomendado con CLCr ≤15 ml/min.	5 mg cada 12 h 2,5 mg cada 12 h: • Edad ≥ 80 años • Peso corporal ≤60 kg • Creatinina ≥1,5 mg /dl	60 mg cada 24 h 30 mg cada 24 h: • CLCr 15- 50 ml/min • Peso corporal ≤60 kg
Profilaxis en RTC y RTR	110 mg dosis inicial seguido de 220 mg por 10 días en RTR y 28-35 días en RTC.	10 mg/d, 12 días en RTR y 35 días en RTC.	2,5 mg cada 12 h, 10-14 días en RTR y 32-38 días en RTC.	30 mg cada 24 h
Tratamiento de ETV	150 mg cada 12 con uso previo de HBPM por 5 -10 días.	15 mg cada 12 h por 21 días, seguido de 20 mg o 10 mg por 6 meses.	10 mg cada 12 h por 7 días seguido de 2,5 mg cada 12 h por 6 meses.	60 mg cada 24 h con uso previo de HBPM por 5 días. 30 mg cada 24 h: • CLCr 15- 50 ml/min • Peso corporal ≤60 kg

ACV accidente cerebrovascular, FANV fibrilación auricular no valvular, RTC reemplazo total de cadera, RTR reemplazo total de rodilla, ETV enfermedad tromboembólica venosa, HBPM heparinas de bajo peso molecular, CLCr aclaramiento de creatinina.

Las medidas específicas para cada molécula dependen de su mecanismo de acción:

Dabigatrán

El idracizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une con afinidad al dabigatran (300 veces más) que a la trombina; de esta manera, inactiva al fármaco y a sus metabolitos, neutralizando completamente el efecto anticoagulante [43]. Está indicado en pacientes con hemorragia mayor o en quienes se requiere una cirugía de urgencia.

El Idracizumab, ya disponible en Argentina, se administra por vía intravenosa (5 gramos) y con esta dosis se logra normalizar el tiempo directo de trombina en el 98% de los pacientes con sangrado y en el 93% de los pacientes prequirúrgicos. La tasa de eventos trombóticos reportada con el uso del idracizumab es del 6% [44].

Si el idarucizumab no se encuentra disponible, se recomienda la administración de un concentrado de complejo protrombínico (CPP), el cual contiene productos derivados del plasma y los factores dependientes de la vitamina K activados II, VII, IX y X, como es el caso del FEIBA®, o no activados, como el OCTAPLEX®. La dosis del FEIBA® es de 50 a 80 UI/kg de peso y del OCTAPLEX® de 25 a 50 UI/kg de peso [44].

Cuando la reversión farmacológica no se encuentre disponible, la hemodiálisis de urgencia es una opción válida para

remover el dabigatrán, aunque evidencia es escasa para recomendar esta práctica [45].

El ácido tranexámico (antifibrinolítico) es otra alternativa en casos de sangrado mayor. La dosis, extrapolada del trauma, es de 1 gramo (vía intravenosa) en 10 minutos seguido de 1 gramo durante 8 horas mediante infusión intravenosa continua [46].

La administración de carbón activado puede minimizar la absorción del dabigatrán, si es que la última dosis se ingirió en las dos horas previas.

"Xabanes"

Los CPP se utilizan en primera instancia, si bien no se ha demostrado todavía la dosis, eficacia o seguridad de los mismos [47, 48].

La infusión de 4 factores de CPP (50 UI/kg) corrige la prolongación del tiempo de trombina inducido por el rivaroxabán y el potencial anormal de trombina endógena [49, 50].

La literatura no aporta datos sobre la dosis adecuada de CPP en los casos de sangrado mayor. A la dosis más alta de CPP (50 UI/kg), se observa una reversión estadísticamente significativa sobre la duración del sangrado relacionado al uso de edoxabán [50].

El andexanet alfa es una proteína recombinante humana diseñada para unirse y secuestrar moléculas inhibitoras del

Tabla 4 Manejo perioperatorio de los anticoagulantes de acción directa. Modificado de [34]

Droga	Riesgo de sangrado quirúrgico	Día 5	Día 4	Día 3	Día 2	Día 1	Cirugía	Reiniciar DOACS
Apixabán	Alto	✓	✓	✓	X	X	X	Bajo riesgo de sangrado: reiniciar 1 día después
	Bajo	✓	✓	✓	✓	X	X	
Dabigatrán (ClCr ≥50 ml/min)	Alto	✓	✓	✓	X	X	X	
	Bajo	✓	✓	✓	✓	X	X	
Dabigatrán (ClCr 30-50 ml/min)	Alto	✓	X	X	X	X	X	
	Bajo	✓	✓	✓	X	X	X	
Rivaroxabán	Alto	✓	✓	✓	X	X	X	Alto riesgo de sangrado: reiniciar 2-3 días después
	Bajo	✓	✓	✓	✓	X	X	
Edoxobán (ClCr >30 ml/min)	Alto	✓	✓	✓	X	X	X	
	Bajo	✓	✓	✓	✓	X	X	
Edoxobán (ClCr 15-30 ml/min)	Alto	✓	✓	✓	X	X	X	
	Bajo	✓	✓	✓	X	X	X	

DOACS anticoagulantes de acción directa, ClCr aclaramiento de creatinina, ✓ indica administrar, X indica no administrar.

factor Xa, reduciendo rápidamente la actividad anti-factor Xa. Este fármaco fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en mayo de 2018 para la reversión de la anticoagulación por rivaroxabán y apixabán en individuos con hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

La corrección de la coagulación se logra en el 82% de los pacientes, con una tasa de eventos trombóticos reportados del 10% [47].

Por el momento, no hay estudios de eficacia y seguridad que comparen cabeza a cabeza al PCC y al andexanet; por tanto, la elección del tratamiento dependerá de la disponibilidad y/o de la preferencia del equipo tratante.

Al igual que para el dabigatrán, el carbón activado puede utilizarse para disminuir la absorción de dichos fármacos, siempre que la última ingesta no supere las ocho horas para el rivaroxabán, seis horas para apixabán o dos horas para el edoxabán.

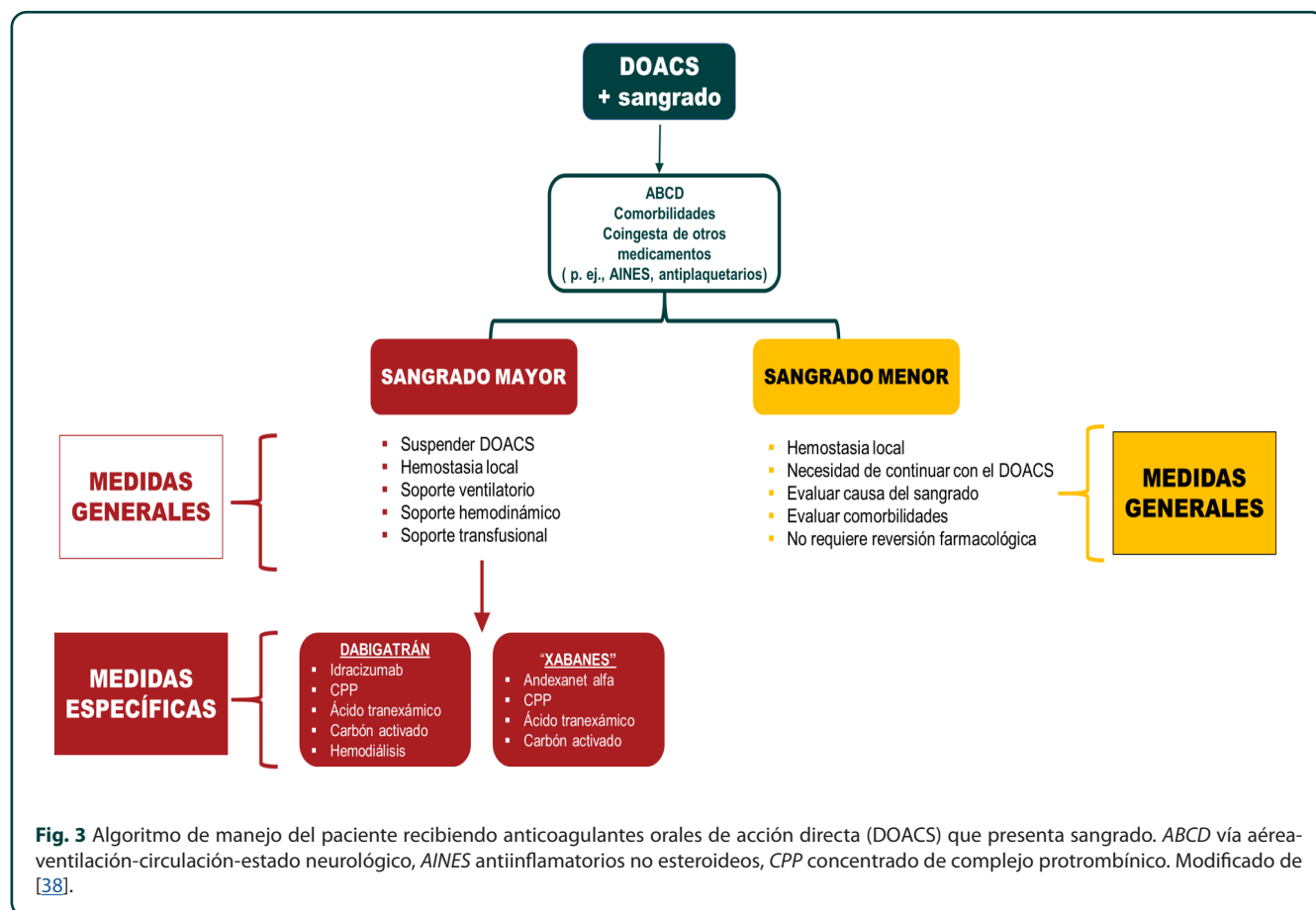
Los "xabanes" disponibles no pueden ser removidos mediante la hemodiálisis, dada su fuerte unión a las proteínas plasmáticas.

En Argentina, no se dispone aún del andexanet.

Sangrado menor

El sangrado menor puede tratarse efectivamente de manera conservadora utilizando medidas hemostáticas locales. La anticoagulación debe discontinuarse cuando se someterá al paciente a un procedimiento invasivo, cuando hay una alteración de la función renal o hepática que aumente la probabilidad de progresión a una hemorragia más grave, o cuando existe preocupación por un sangrado de lento desarrollo en un sitio crítico.

En la **Fig. 3** se resume el manejo del paciente recibiendo DOACS que presenta sangrado.



CONCLUSIONES

Los DOACS son seguros y eficaces para el tratamiento y prevención de eventos tromboembólicos arteriales y venosos. Debido a sus varias ventajas, como la elevada eficacia, bajo riesgo de sangrado, dosificación simple y que no requieren controles de laboratorio, se posicionan en primer lugar por sobre los AVK para la mayoría de las indicaciones clínicas que requieren anticoagulación crónica oral. Las desventajas de los DOACS radican en su elevado costo y el manejo del sangrado mayor relacionado a los mismos, aunque ya se disponen de antídotos específicos con un aceptable perfil de eficacia y seguridad.

Acceso abierto

© Esta revista se distribuye bajo una Licencia *Creative Commons* Atribución 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), la cual permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se otorgue el crédito apropiado al autor o autores originales y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia *Creative Commons* y se indique si se realizaron cambios.

Abreviaturas

DOACS: anticoagulantes de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; Gp-P: glicoproteína P; FANV: fibrilación auricular crónica no valvular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; ClCr: aclaramiento de creatinina; TEP: tromboembolismo pulmonar; EC: enfermedad coronaria; EPA: enfermedad arterial periférica; CYP: citocromo P450; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; CPP: concentrado de complejo protrombínico, FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias bibliográficas

- Aronis KN, Hylek EM. Evidence gaps in the era of non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007338.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
- Mendoza-Sanchez J, Silva F, Rangel L, Jaramillo L, Mendoza L, Garzon J, Quiroga A. Benefit, risk and cost of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation; a multicriteria decision analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0196361.
- Rose DK, Bar B. Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:2049–2058.
- Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e017559.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524.
- Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1994–2004.
- Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, Gajjar M, Kruse J, Meyers S, Passman R. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:268–272.
- Milling TJ Jr, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care*. 2017;23(4 Suppl):S67–S80.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
- Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2204–2215.
- Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2162–2175.
- Steuber TD, Howard ML, Nisly SA. Direct oral anticoagulants in chronic liver disease. *Ann Pharmacother*. 2019;53:1042–1049.
- Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1308–1313.
- Piran S, Traquair H, Chan N, Bhagirath V, Schulman S. Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: a retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:684–688.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524.
- Duraes AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, Albuquerque FP, de Bulhoses FV, de Souza Fernandes AM, Aras R. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA pilot study. *Drugs R D*. 2016;16:149–154.
- Biase LD, Trivedi C, Mohanty P, et al. Periprocedural and long term safety and feasibility of treatment with novel oral anticoagulants in patients with biological valve and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:A355.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330.
- Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPELL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2306–2315.
- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:677–686.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146–153.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615–624.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017–2023.
- McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18:411–421.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599–1607.
- Moslar RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1336–1349.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720–728.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711–719.
- Riess H, Prandoni P, Harder S, Kreher S, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:169–179.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
- Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e604–e633.
- Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JJ Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871–898.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, et al. The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: design and rationale. *Thromb Haemost*. 2017;117:2415–2424.
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042–3067.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–4.
- Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know. *Pharmacotherapy*. 2017;37:236–248.

Referencias bibliográficas

40. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1128-1139.
41. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*. 2017 Jan;151(1):127-138.
42. Shih AW, Crowther MA. Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1):612-619.
43. Syed YY. Idarucizumab: A Review as a Reversal Agent for Dabigatran. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(4):297-304.
44. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
45. Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost*. 2013;109(4):596-605.
46. Christos S, Naples R. Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med*. 2016;17(3):264-70.
47. Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):395-402.
48. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(8):1736-45.
49. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1428-36.
50. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*. 2015;131(1):82-90.

Citar este artículo

Maradei J. Anticoagulantes orales de acción directa: un cambio de paradigma en la anticoagulación crónica oral. *Rev Hosp Emilio Ferreyra*. 2022; 3(1):e6-e17. doi: 10.5281/zenodo.6301094