

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Anticoagulantes orales de acción directa, una introducción

PRESENTADOR: Dorothy Adcock

Diapositiva 1:

Hola, mi nombre es Dra. Dot Adcock. Actualmente soy la Jefa de la Oficina Médica y Vicepresidenta Ejecutiva de LabCorp. Bienvenidos a esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre "**Anticoagulantes orales directos, una introducción**". Este programa fue creado con Bob Gosselin del Centro de Trombosis y Hemostasia del Sistema de Salud de la Universidad de California en Davis.

Diapositiva 2:

Esta sesión es un esfuerzo conjunto entre la Asociación Americana de Química Clínica (AACC) y la Asociación Norteamericana de Laboratorios Especializados en Coagulación (NASCOLA)

Diapositiva 3:

Los anticoagulantes orales **se administran para el tratamiento de la trombosis (el término común para trombo es coágulo) o se utilizan de forma profiláctica para un paciente con riesgo de trombosis para prevenir la formación de coágulos. El anticoagulante oral más comúnmente administrado es la warfarina, un antagonista de la vitamina K. Coumadin® y Jantoven® son marcas comerciales. La warfarina funciona como anticoagulante al reducir la cantidad de factores procoagulantes funcionales dependientes de la vitamina K, concretamente los factores II, VII, IX y X. También hace que disminuyan los niveles funcionales de las proteínas anticoagulantes, la proteína C y la proteína S. Las limitaciones de la warfarina son que el efecto anticoagulante completo requiere varios días de tratamiento. Los pacientes que reciben warfarina deben someterse a un monitoreo**

continuo. La warfarina interactúa con muchos alimentos y medicamentos que pueden aumentar o disminuir su efecto anticoagulante.

Diapositiva 4:

Dadas las limitaciones de la warfarina, se ha querido desarrollar un anticoagulante oral que no se vea afectado por la dieta y que no requiera un monitoreo de rutina. El primer agente desarrollado de este tipo fue el ximelagatrán, un inhibidor directo de la trombina (IIa) por vía oral, pero fue retirado del mercado debido a su toxicidad hepática. El siguiente agente de este tipo que salió al mercado fue el dabigatrán, otro inhibidor oral directo de la trombina (IIa). El uso de dabigatrán se aprobó en 2010 para la prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular o FANV, que es un ritmo cardíaco anormal debido a un problema de la válvula del corazón. Ahora hay otros 4 anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) aprobados por la FDA: rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán, todos ellos dirigidos al factor Xa.

Diapositiva 5:

Este dibujo animado de la cascada de la coagulación muestra las distintas dianas de los agentes anticoagulantes y representa las vías de las pruebas de laboratorio, incluyendo dianas farmacológicas y los objetivos de las pruebas de laboratorio. La moneda (billetes de dólar) en la vía común es un simple truco para recordar los factores de esta vía y su orden de reacción, 10, 5, 2 y 1 (también conocido como fibrinógeno). Tanto los inhibidores directos del factor Xa como los inhibidores directos de la trombina pueden causar potencialmente una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (aPTT, del inglés, *activated partial thromboplastin time*), del tiempo de protombina TP y del tiempo de veneno de víbora de Russell o DRVV, del inglés *Dilute Russell Viper Venom Time*, ya que inhiben los factores de estas vías. Sin embargo, los inhibidores directos del factor Xa no afectarán el tiempo de trombina, el tiempo de trombina diluida ni a los métodos de ecarina. En la sesión, se profundizará en las pruebas aquí descritas que pueden verse afectadas por la presencia de los anticoagulantes de acción directa (ACODs).

Diapositiva 6:

Me gustaría repasar la definición de una serie de términos que se utilizarán en esta presentación y en las siguientes. Tromboembolismo venoso o TEV: cuando coágulos se forman en una de las venas profundas del cuerpo más comúnmente conocidos como trombosis venosa profunda (o TVP) y embolia pulmonar (o EP)

Farmacocinética (PK): concentración del fármaco tras su administración

Farmacodinámica (PD): el efecto del fármaco tras su administración

Niveles máximos: la concentración máxima del fármaco tras su administración

Niveles mínimos: el nivel del fármaco justo antes de la siguiente dosis

Rango terapéutico: el efecto objetivo recomendado del fármaco, normalmente una concentración o un efecto de prueba (por ejemplo, el INR y el tratamiento con warfarina).

Diapositiva 7:

Comparemos y contrastemos las características de la warfarina y los agentes anticoagulantes orales directos, empezando por su mecanismo de acción. La warfarina es un antagonista de la vitamina K que requiere días para alcanzar el rango terapéutico, mientras que los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) son inhibidores directos del factor que sólo requieren varias horas para alcanzar el nivel deseado o la anticoagulación. La dosis de warfarina es variable y existe una importante variabilidad interindividual, mientras que los anticoagulantes de acción directa (ACODs) se administran en base a una dosis fija que depende de la indicación. La warfarina requiere una monitorización frecuente y episódica para asegurar el mantenimiento en el rango terapéutico deseado, pero esto no es necesario con los anticoagulantes orales directos (ACODs). La dosificación de la warfarina debe basarse en la ingesta diaria de vitamina K (por ejemplo, la ingesta de verduras de hoja verde), mientras que la dosificación de los anticoagulantes de acción directa (ACODs) no se ve afectada por la dieta, aunque el rivaroxabán y el betrixabán se toman con alimentos para aumentar su absorción. Por último, y de forma significativa, hay menos riesgo de hemorragia grave con los anticoagulantes orales directos (ACODs) en comparación con la warfarina

Diapositiva 8:

El dabigatrán, que se administra como etexilato de dabigatrán, de la marca Pradaxa®, es un inhibidor directo de la trombina por vía oral de acción inmediata con una concentración máxima de 1.5 a 3 horas después de su administración. Inhibe la trombina libre y unida (también conocida como factor II activado). Se excreta principalmente por los riñones y tiene una vida media de unas 13 horas.

Diapositiva 9:

Las indicaciones actuales aprobadas por la FDA para el dabigatrán incluyen la prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular, el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), la prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) y la trombopprofilaxis después de cirugía de rodilla o cadera.

Diapositiva 10:

Rivaroxabán de la marca Xarelto® es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral, de acción inmediata con concentraciones máximas unas 2-3 horas después de la ingesta, donde se observa una mayor absorción con la ingesta de alimentos. Rivaroxabán inhibe tanto el factor X activado libre como el unido (FXa) y se excreta principalmente por los riñones. La vida media del fármaco es de aproximadamente 2 a 13 horas y depende de la función renal.

Diapositiva 11:

Las indicaciones actualmente aprobadas por la FDA para el rivaroxabán son la prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular, el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP), la prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) y la trombopprofilaxis después de una operación de rodilla o cadera.

Diapositiva 12:

El apixabán, de marca Elikuis®, es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral, de acción inmediata con concentraciones máximas de unas 3 a 4 horas después de su ingestión. Apixaban inhibe tanto el factor X activado libre como el unido (FXa) y se excreta principalmente por las heces. La vida media del fármaco es de aproximadamente 12 horas.

Diapositiva 13:

Las indicaciones actuales de apixabán aprobadas por la FDA son la prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular, el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP), la prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) y la trombopprofilaxis después de cirugía de rodilla o cadera.

Diapositiva 14:

Edoxabán, de nombre comercial Savaysa, es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral, de acción inmediata con concentraciones máximas de aproximadamente 1 a 2 horas después de la ingestión. Edoxabán inhibe tanto el factor X activado libre como el unido (FXa) y aproximadamente el 50% se excreta por los riñones. La vida media del fármaco es de aproximadamente 12 horas.

Diapositiva 15:

Las indicaciones aprobadas por la FDA para el edoxabán son la prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular (FANV) y el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP).

Diapositiva 16:

El anticoagulante oral de acción directa (ACOD) más reciente en ser aprobado es betrixabán, de marca Bevyxxa; es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral que sólo está aprobado por la FDA para la profilaxis de la del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes hospitalizados con

enfermedades agudas. Su efecto anticoagulante es de acción inmediata y debe tomarse con alimentos. Al igual que otros inhibidores directos del Xa, inhibe tanto el factor Xa libre como el ligado, con una concentración máxima de unas 3 a 4 horas después de la ingestión. El aclaramiento es principalmente a través de las heces y la vida media del fármaco es de aproximadamente ~20 horas.

Diapositiva 17:

En resumen, actualmente existen 5 anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) aprobados por la FDA para su uso como alternativa al Coumadin para la anticoagulación a largo plazo. Estos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) sólo están aprobados para pacientes adultos, pero se están llevando a cabo ensayos clínicos pediátricos, así como ensayos en adultos para el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en pacientes con cáncer. Las características de rendimiento de cada anticoagulante oral de acción directa (ACOD) y su efecto en las pruebas de laboratorio se explorarán en futuras sesiones.

Diapositiva 18: Referencias

1. Food and Drug Administration. Pradaxa—Prescribing Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022512s018lbl.pdf.
2. Food and Drug Administration. Xarelto—Prescribing Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf.
3. Food and Drug Administration. Eliquis—Prescribing Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf.
4. Food and Drug Administration. Savaysa—Prescribing Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.
5. Food and Drug Administration. Bevyxxa—Prescribing Information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s000lbl.pdf
6. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol.* 2019;41 Suppl 1:33-39. doi: 10.1111/ijlh.12992.
7. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):437-450. doi:10.1055/s-0038-1627480.

Diapositiva 19: Declaraciones

Dorothy Adcock ha recibido honorarios de Siemens Healthcare Diagnostics y es consultora de Instrumentation Laboratory.

Robert Gosselin ha brindado testimonio como experto en pruebas de dabigatrán y rivaroxabán, ha recibido honorarios de Siemens Healthcare Diagnostics, Machaon Laboratories, Diagnostica Stago y es consultor de Diagnostic Grifols y UniQure, y miembro del consejo asesor de BioMarin

Diapositiva: Gracias en nombre de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre "**Anticoagulantes orales de acción directa, una introducción**".