



*Better health through  
laboratory medicine.*

## CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

### I. Anticoagulantes orales de acción directa, una introducción

Dorothy (Dot) Adcock, MD

Directora Médica, Laboratory Corporation of America

Robert (Bob) Gosselin, CLS

Centro de Hemostasia y Trombosis,  
Sistema de Salud de la Universidad de California en Davis

DOI: [10.15428/CCTC.2020.323782](https://doi.org/10.15428/CCTC.2020.323782)



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



# Objetivo - Anticoagulación oral

Indicaciones de la anticoagulación oral:

El paciente tiene una trombosis (coágulo) - tratamiento

Paciente con riesgo de trombosis - profilaxis

El anticoagulante oral más común: Warfarina - un antagonista de la vitamina K

Coumadin®/Jantoven® son los nombres comerciales de la warfarina

Reduce la cantidad de factores funcionales dependientes de la vitamina K

Factores II, VII, IX, X, proteína C y proteína S

El efecto anticoagulante completo tarda días

Se requiere un monitoreo continuo

Efectos dietéticos

## Buscando Alternativas...

**Objetivo:** un anticoagulante oral que no se vea afectado por la dieta y no requiera un monitoreo de rutina

**Primer intento:** ximelagatran, un inhibidor oral directo de la trombina (IIa)

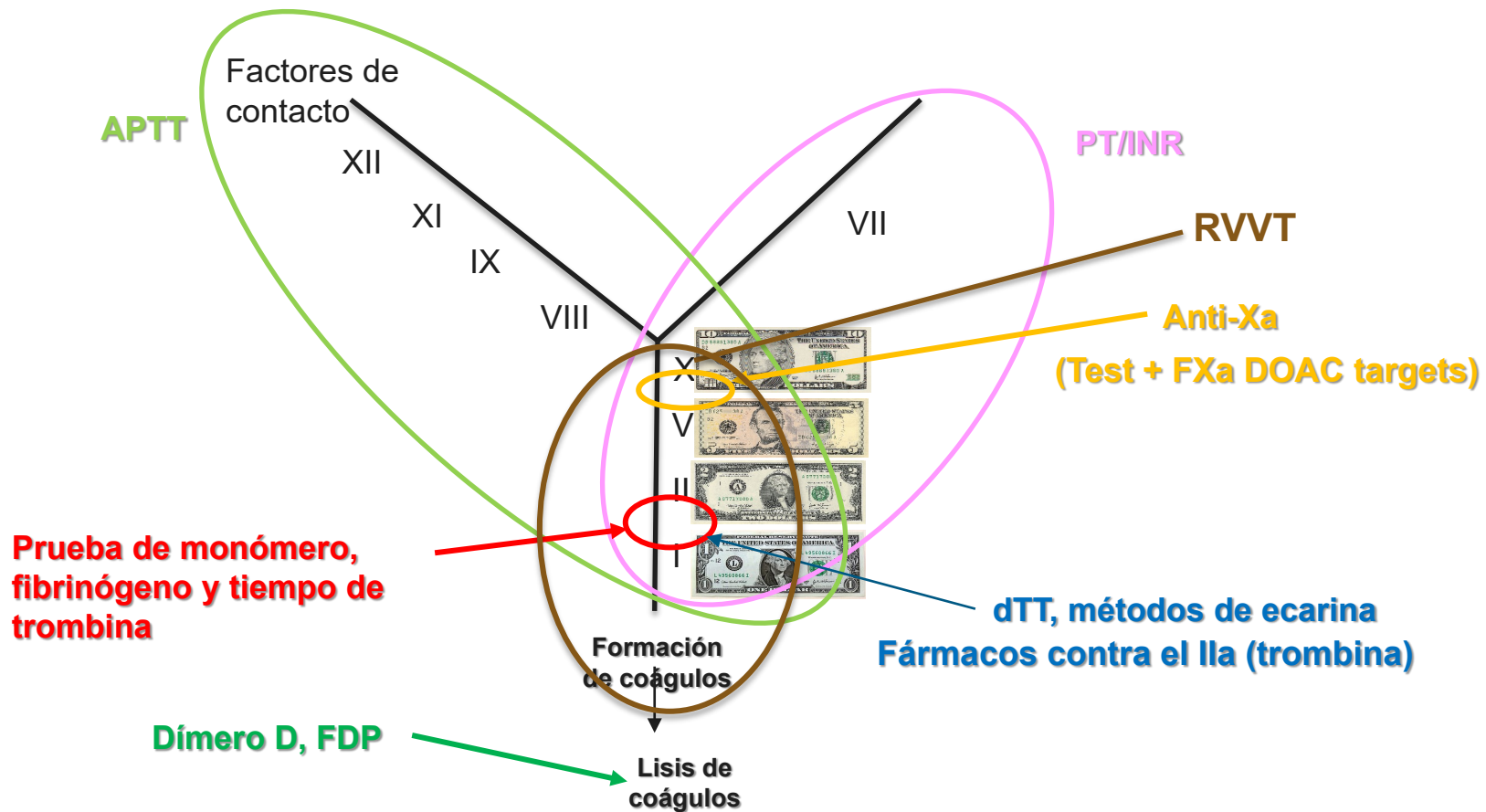
**Resultado:** falla debido a toxicidad hepática

**Siguiente intento:** dabigatrán, otro inhibidor oral directo de la trombina (IIa)

**Resultado:** aprobado para su uso en 2010 para la prevención de accidentes cerebrovasculares en fibrilación auricular no valvular (FANV)

Actualmente existen otros 4 anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) aprobados por la FDA: rivaroxaban, apixaban, edoxaban y betrixaban, todos ellos dirigidos al factor Xa

# Dianas de los agente anticoagulantes y pruebas de laboratorio



# Definición simplificada de los términos

**Tromboembolismo venoso o TEV:** cuando coágulos se forman dentro del sistema venoso profundo, también 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, que suele ser una concentración o un efecto de prueba (por ejemplo, el INR y el tratamiento con warfarina).

# Anticoagulantes orales: Comparación y contraste

- Mecanismo de acción:
  - Warfarina - antagonista de la vitamina K, tarda días en alcanzar el rango terapéutico
  - ACODs - inhibidor directo del factor, tarda varias horas en alcanzar el nivel deseado.
- Dosis:
  - Warfarina: dosis variable en función del objetivo terapéutico deseado
  - ACODs - dosis fijas basadas en la indicación (ajuste renal)
- Monitoreo:
  - La warfarina requiere un control frecuente y episódico para asegurar el mantenimiento en el rango terapéutico deseado
  - Los ACODs normalmente no requieren un control frecuente o episódico
- Efecto dietético:
  - La dosificación de la warfarina se basa en la ingesta diaria de vitamina K (por ejemplo, verduras)
  - La dosificación de los ACODs no se ve afectada por la dieta, aunque el rivaroxabán y el betrixabán se toman con alimentos para aumentar su absorción.
- Menor riesgo de hemorragia grave con los ACODs en comparación con la warfarina

# Dabigatrán

Dabigatrán etexilato: Pradaxa® (Boehringer Ingelheim) es un inhibidor directo de la trombina por vía oral, de acción inmediata

Se une a la trombina libre y unida (factor IIa)

Biodisponibilidad: ~ 3 - 7%.

Se excreta un 80% por vía renal

Concentración máxima: 1.5 – 3.0 horas después de la ingestión

Vida media: ~13 horas





# Dabigatrán - Indicaciones aprobadas por la FDA

Prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular o NVAF

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) o de la embolia pulmonar (EP)

Prevención secundaria de la tromboembolia venosa (TEV)

Tromboprolifaxis tras una operación de rodilla o cadera



# Rivaroxabán

Rivaroxabán: Xarelto® (Janssen Bayer) es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral, de acción inmediata

Inhibe tanto el factor Xa libre como el unido

La biodisponibilidad está entre el 80 y el 100%.

Se excreta principalmente por vía renal (~70%)

La concentración máxima se alcanza unas 2-3 horas después de la ingesta; la absorción aumenta con la ingesta de alimentos

La vida media es de aproximadamente 2 a 13 horas y depende de la función renal



# Rivaroxabán - Indicaciones aprobadas por la FDA

Prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular (FANV)

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) o de la embolia pulmonar (EP)

Prevención secundaria de tromboembolismo venoso (TEV)

Tromboprolifaxis después de una cirugía de rodilla o cadera



# Apixabán

Apixabán: Eliquis® (Bristol Myers Squibb) es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral, de acción inmediata

Inhibe tanto el factor Xa libre como el unido

La biodisponibilidad es de ~50%.

Se elimina principalmente a través de las heces

La concentración máxima es de 3 a 4 horas después de la ingestión

La vida media es de aproximadamente ~12 horas



# Apixabán - Indicaciones aprobadas por la FDA

Prevención de accidentes cerebrovasculares en en la fibrilación auricular no valvular (FANV)

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) o de la embolia pulmonar (EP)

Prevención secundaria de la tromboembolia venosa (TEV)

Tromboprolifaxis después de una cirugía de rodilla o cadera



# Edoxabán

Edoxabán: Marca Savaysa (Daiichi Sankyo) es un inhibidor oral directo del factor Xa, de acción inmediata

Inhibe tanto el factor Xa libre como el unido

La biodisponibilidad es de ~60%.

Eliminación de aproximadamente el 50% a través de los riñones

La concentración máxima es de aproximadamente 1 a 2 horas después de la ingestión

La vida media es de aproximadamente ~12 horas



# Edoxabán - Indicaciones aprobadas por la FDA

Prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular no valvular (FANV)

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) o de la embolia pulmonar (EP)



# Betrixabán

Betrixabán: Marca Bevyxxa (Portola Pharmaceuticals) es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral que sólo está aprobado por la FDA para la profilaxis de la TEV en pacientes hospitalizados con enfermedades agudas, de acción inmediata. Debe tomarse con alimentos.

Inhibe tanto el factor Xa libre como el unido

La biodisponibilidad es de ~35%.

Eliminación principalmente por las heces

La concentración máxima es de 3 a 4 horas después de la ingestión.

La vida media es de aproximadamente ~20 horas





# Resumen

- Actualmente hay 5 anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) aprobados por la FDA para uso clínico como alternativa a la warfarina para la anticoagulación a largo plazo
- Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) están aprobados actualmente sólo para uso en adultos, pero hay numerosos ensayos pediátricos en marcha
  - Otros ensayos clínicos en adultos para el uso de ACODs en pacientes con cáncer
- Las características de rendimiento de cada ACOD y su efecto en las pruebas de laboratorio se explorarán en futuras sesiones



# Referencias

1. Food and Drug Administration. Pradaxa—Prescribing Information. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022512s018lbl.pdf](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](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](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](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](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.

# Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

*Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:*

- **Empleo o liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor o rol consultivo:** *Dr. Gosselin:* Consultor de Diagnostic Grifols y UniQure, y Miembro del Consejo Asesor de BioMarin.
- **Propiedad de acciones:** No disclosures
- **Honorarios** *Dr. Adcock:* Siemens Healthcare Diagnostics  
*Dr. Gosselin:* Siemens Healthcare Diagnostics, Machaon Laboratories, y Diagnostica Stago
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de expertos :** *Dr. Gosselin:* Pruebas de Dabigatran and Rivaroxaban
- **Patentes:** Ninguno declarado



Agradecemos su participación en esta Cápsula  
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical  
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y  
más información del Trainee Council en:

[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*  
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

