

Capítulo 4.

Farmacología y administración.

En la figura 16^{1,2} se muestran los datos más relevantes de la farmacología básica de los cuatro ACOD, que están comercializados.

	Dabigatrán Pradaxa®	Rivaroxabán Xarelto®	Apixabán Eliquis®	Edoxabán Lixiana®*
Substrato	IIa	Xa	Xa	Xa
Biodisp. %	6	90	60	50
Prodroga	Sí	No	No	No
Tmax (med h)	1.5-3	2-4	1-3	1-2
t_{1/2} plasma (h)	12-14	7-13	8-14	9-11
Cmax µ/L (ng/mL)	180-250	117-275	100-300	152-302
Excr. renal %	80	33 (+metabo- litos 66)	25	35-50

* Savaysa,®

Figura 16.

Como se muestra, el dabigatrán es el único cuyo substrato es el factor IIa (trombina). Los demás, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, tienen como substrato de acción el factor Xa. El único que es una prodroga (etexilato), es decir que tiene que ser transformado por hidrólisis endógena en su principio activo, es el dabigatrán. La biodisponibilidad de los ACOD es variable, pero lo más importante, su efecto pico en plasma oscila entre 1.5 y 4 horas, es decir, todos son de efecto anticoagulante rápido y su vida media plasmática varía de 7 a 14 horas, corta si se compara con las 20-60 horas de vida media de la warfarina.

La concentración máxima en el plasma también es variable según la droga oscilando de 100 a 300 ng/mL, pero un dato crucial es su grado de eliminación renal, muy alta para el dabigatrán (80%) y mucho menor para los otros ACOD, de 25 a 50%. Esta tasa de eliminación renal, hace que los ACOD sean muy sensibles al estado de la función renal, y en casos dudosos debe estudiarse la depuración de creatinina antes de indicarlos por la posibilidad y peligro de sobredosis.

Más adelante se volverá a insistir en este punto que puede modular, y mucho, el tratamiento y dosis de los ACOD.

Las dosis de los ACOD generalmente aceptadas, tanto en prevención como en tratamiento de trombosis venosa y de prevención de ictus en fibrilación auricular, (FA) se muestran en la figura 17.

Dosis de ACOD en TVP (prev y tto) y FA (prev- stroke)					
ACOD Tipo y Dosis	Dosis prevc TVP	1ª dosis	Dosis tto TVP	Notas	Dosis prevc stroke en FA
Dabi gatrán	150-220 mg/24h	1-4 h post-op, con ½ dosis diaria	150 mg c/12 h	Comenzar con HBPM por 5-11 d.:	100-150 mg c/12h. 75 mg c/12h si disf.renal.
Rivaroxabán	10 mg, c/24 h	6-10 h post-op	15 mg, c/12h, luego 20 mg/24h	15 mg c/12h x3 semanas, luego 20 mg c/24h	20 mg, c/24h. 15 mg si dep.Cr<49ml/ min
Api xabán	2.5 mg c/12 h.	12-14 h post-op	10 mg c/12h, luego 5 mg, c/12h	10 mg, c/12h x 7 días; luego 5 mg, c/12h	5 mg, c/12h. 2.5 si +80a, <60kg, Cr >1.5mg.
Edo xabán	30 mg c/24 h.	6-24 h post- op	60mg c/24h. 30mg si dep Cr<50, <60kg	Comenzar luego de HBPM x 5 d.	30-60mg c/24h

Figura 17.

Para la prevención de la TVP en el post-operatorio, el dabigatrán se ha usado a dosis de 150-220 mg c/24h y puede iniciarse, si no hay contraindicación, entre 1 y 4 horas después de la operación, a veces con la mitad de la dosis diaria el primer día y seguir luego con la dosis completa por el tiempo necesario de profilaxis. Para el tratamiento de la TVP ya diagnosticada, se usa a dosis de 150mg c/12 h y, como se ha hecho en los estudios comparativos con la warfarina, se inicia después de usar las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) los primeros 5-11 días., aunque la tendencia es ir eliminando el tratamiento previo con heparinas. Para la prevención de ictus en FA, las dosis empleadas en diferentes países han sido de 100-150 mg c/12 h (en USA solo la dosis de 150mg c/12 h, ha sido aprobada). Si hay disfunción renal, se pueden usar 75 mg c/12h.

Para la prevención de TVP en el post-operatorio, el rivaroxabán se usa a dosis de 10mg c/24 h, comenzando 6-10 horas después de la operación. Para tratamiento de TVP comenzar con 15mg c/12h, por dos a tres semanas y continuar luego con 20mg c/24h. En prevención de ictus en FA, 20mg c/24 h, pero usar 15 mg c/24h, si la depuración de creatinina es <49mL/min. En pacientes médicos (no-quirúrgicos) críticamente enfermos, la dosis de prevención de TVP es la misma,

10mg c/24h. Sin embargo, el estudio MAGELLAN³ mostró que aunque en pacientes con enfermedades médicas agudas, esa dosis de rivaroxabán previene la trombosis venosa, hay un aumento de las complicaciones hemorrágicas (tanto a los 10 como a los 35 días de observación) que prácticamente neutralizan el efecto protector antitrombótico.

Para la prevención de TVP, el apixabán se usa a dosis de 2.5 mg c/12, comenzando 12-14 horas después de la operación. En tratamiento de TVP, usar 10mg c/12 h por 7 días y luego seguir con 5 mg c/12 h. En FA, 5mg c/12h, pero en pacientes mayores de 80 años, con peso menor de 60Kg o creatinina sérica > 1.5mg, emplear media dosis, es decir, 2.5mg c/12h.

Para prevención de TVP, el edoxabán se usa a dosis de 30mg c/24, comenzando 6-24 h del post-operatorio. En tratamiento de TVP, la dosis es de 60mg c/24 h, reduciendo a 30mg si la depuración de creatinina es <50mL/min, o si el paciente pesa menos de 60Kg. En FA edoxabán se ha usado con buenos resultados, a dosis de 30-60mg c/24 h.

El uso de los ACOD en los pacientes con marcapasos o desfibriladores cardíacos implantados, se ha estudiado con dabigatrán y rivaroxabán, y han mostrado su utilidad, con muy escasas complicaciones hemorrágicas, aunque faltan estudios prospectivos más amplios para definir su empleo rutinario³.

Los ACOD también están siendo evaluados en el tratamiento del síndrome trombótico de origen inmune conocido como Trombocitopenia Inducida por Heparina (HIT)⁴, en el que se usan habitualmente la bivalirudina y el fondaparinux.

Bibliografía capítulo 4.

¹ Bauer, KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. J Thromb Hemost, 2011;9(Suppl 1):12-19.

² Marco, P, Brocal I, Lopez-Abadía, E. Nuevos fármacos antitrombóticos. Thrombosis Update, Nov 2008; vol 1-1.

³ Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2013;368:513-23.

⁴ Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, Sommer P, Rolf S, Breithardt OA, et al. Treatment with novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. Europace 2014;16 (7):1028-32.

⁵ Ng, HJ, Than H, Teo ECY. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis Res, 2015;135:2015-207.