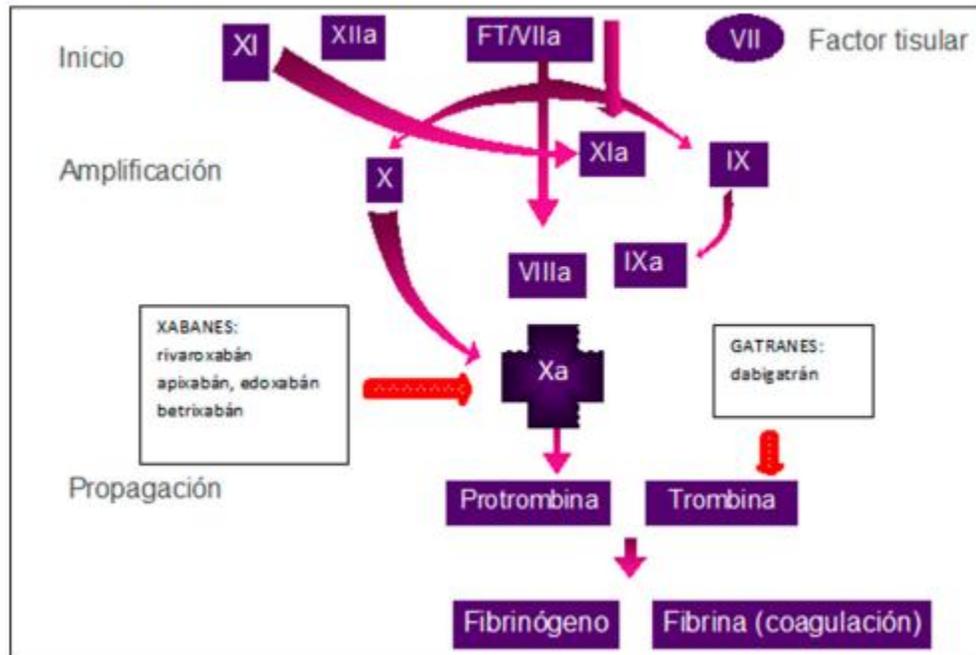


ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (ACODs) ANTI Xa y ANTI IIa

INFORMACIÓN PARA FARMACÉUTICOS

Los ACODs (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) son medicamentos con un mecanismo de acción muy diferente a los anticoagulantes orales clásicos antivitamina K (AVK); inhiben en forma directa un solo factor en la hemostasia, ya sea a la trombina (factor IIa) o al factor Xa (Fig. 1).

Fig. 1. Sitio de acción de los anticoagulantes directos



Fuente: Ceresetto J. y col. Recomendaciones de manejo de los Anticoagulantes Orales Directos (DOACS) anti XA Y anti IIA. MEDICINA (Buenos Aires) 2022; Vol. 82 (Supl. II): 1-55.

Desde un punto de vista farmacocinético, los ACODs se caracterizan por un rápido inicio de acción, con un efecto máximo 1-4 h postingestión, y tienen una vida media más corta que los AVK (5-14 h vs. 36-42 h). Todos los ACODs son eliminados en parte por el riñón: 80% en caso del dabigatrán, 33-40% rivaroxabán, 25-27% apixabán y 40-50% edoxabán

Los alimentos no interactúan con estos medicamentos. Además, poseen una amplia ventana terapéutica.

La dosis sugerida de cada uno de ellos es una dosis fija, sin ajustar al peso, pero se deben tomar ciertas precauciones en pacientes que pesan menos de 50 kg o más de 120 kg.

Los ACODs tienen dosis diferentes para cada indicación como fibrilación auricular (FA), profilaxis o tratamiento de enfermedad trombotica venosa (ETV) y en algunos casos, dosis diferentes dentro de la misma indicación (primeros días del evento de ETV vs. subsiguientes; primeros meses de ETV vs. tratamiento alejado; FA en > de 75-80 años vs. más jóvenes).

Algunos se indican 2 veces al día y otros en 1 sola toma.

El sangrado sigue siendo la complicación más importante del uso de los agentes directos. Existe un grupo de pacientes que va a tener mayor riesgo de sangrado con el uso de los ACODs, especialmente en ciertas enfermedades del tubo digestivo y en ancianos.

Entre los factores de riesgo de hemorragia se puede mencionar: hipertensión arterial mal controlada, insuficiencia renal moderada o grave, mala adherencia al tratamiento anticoagulante,

antecedente de un sangrado clínicamente significativo con otro anticoagulante, tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos o con antiagregantes como aspirina, abuso de alcohol, hepatopatía. Estos pacientes que tienen alto riesgo hemorrágico deberían ser supervisados en forma especial.

Tres antidotos específicos han sido desarrollados para revertir el efecto anticoagulante de los ACODs. A la fecha, en Argentina, sólo se encuentra aprobado un agente reversor, el idarucizumab (Praxbind®) para el antitrombínico dabigatrán.

No existe actualmente una forma de monitoreo de la acción de los ACODs en sangre en la práctica diaria, que se correlacione con la efectividad clínica o seguridad para evitar eventos hemorrágicos.

Un problema de los ACODs es que tienen riesgo de mala adherencia al tratamiento, especialmente en ancianos que requieran su uso prolongado, al prescindir del monitoreo mensual de anticoagulación.

Posiblemente una de las mayores limitaciones para el uso de ACODs sea el costo de la medicación para el paciente, comparado con el costo de los AVK.

Es conveniente sugerir al paciente que debe tener un teléfono de contacto de su médico o institución para cualquier emergencia. Además, un familiar o persona a cargo debe ser instruido sobre el tratamiento anticoagulante y la importancia de no abandonarlo. Si es posible, el paciente debe contar con una cartilla o tarjeta donde se especifique la droga anticoagulante que recibe, la dosis y el motivo por el que se encuentra en tratamiento.

Contraindicaciones de los ACODs

- 1) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 2) Falla renal grave/hemodiálisis (es una contraindicación relativa para algunos ACODs con menor aclaramiento renal como el apixabán).
- 3) Hepatopatía grave asociada a trastornos en las pruebas de coagulación.
- 4) Reemplazo valvular cardíaco mecánico o FA con enfermedad valvular reumática.
- 5) Embarazo/lactancia.
- 6) Medicamentos con interacción significativa con los ACODs como ritonavir, antimicóticos azólicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), rifampicina, tacrolimus, ciclosporina. Doble tratamiento antiagregante.
- 7) Mala adherencia al tratamiento anticoagulante o falta de supervisión si el paciente no comprende los riesgos de éste.
- 8) Hemorragia activa clínicamente significativa, coagulopatía clínicamente relevante, plaquetopenia (< 50.000 plaquetas/mm³) o paciente considerado con muy alto riesgo de sangrado por su médico tratante*.

* Entidades descritas con alto riesgo de sangrado (algunas de estas circunstancias pueden no ser contraindicaciones absolutas de anticoagulación y deben valorarse individualmente los riesgos y beneficios del tratamiento): Úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias con alto riesgo de sangrado (metástasis en el SNC, tumores de urotelio o de la región esófago-gástrica), lesión o trauma espinal o cerebral reciente, politraumatismo grave, antecedente de sangrado clínicamente relevante reciente, antecedente de hemorragia cerebral espontánea o con angiopatía amiloide, presencia de várices esofágicas, bronquiectasias sangrantes o antecedente de hemorragia pulmonar, malformación arterio-venosa o aneurisma vascular con riesgo de sangrado, cirugía

espinal en SNC, cirugía ocular en el último mes, derrame pericárdico, endocarditis infecciosa, hipertensión arterial no controlada, anestesia neuroaxial programada.

Una de las ventajas de los ACODs sobre los AVK es su bajo potencial de interacción con otros medicamentos, si bien algunas drogas o hierbas medicinales deben ser tenidas en cuenta ante la posibilidad de interacción. A continuación se mencionan las interacciones más relevantes:

Fármacos que NO se recomiendan o están contraindicados

Inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 y gp-P:

- Antimicóticos azólicos sistémicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol).
- Inhibidores de la proteasa de VIH (ritonavir, nelfinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir).
- Inductores potentes de la gp-P como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Dronedarona: para el dabigatrán.
- Inmunosupresores como tacrolimus y ciclosporina, solo con control médico.

Fármacos que alteran la hemostasia:

Heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux, bivalirudina, otros anticoagulantes orales directos, trombolíticos, prasugrel, ticagrelor, antiagregantes inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa y antagonistas de la vitamina K excepto en el cambio de anticoagulantes orales directos a antagonistas de la vitamina K.

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina solo con control médico.

CYP3A4: citocromo P 3A4; gp-P: sistema de glicoproteína P; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; GP IIb/IIIa: glicoproteína 2b3a.

RECOMENDACIONES AL PACIENTE

En la siguiente página se encuentra la información correspondiente; se puede imprimir y entregar al paciente que se administra un ACOD.

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fichas Técnicas.
- Ceresetto J. y col. Recomendaciones de manejo de los Anticoagulantes Orales Directos (DOACs) anti XA y anti IIA. Medicina (Buenos Aires) 2022; Vol. 82 (Supl. II): 1-55. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol82-22/s2/Mv82s2.pdf>
- Enríquez A. y col. Manejo de hemorragia asociada a anticoagulantes orales directos: estado actual de las estrategias de reversión. Rev. méd. Chile vol.147 no.1 Santiago 2019. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000100073

Material elaborado por la Comisión DAP
Fecha edición: 6 de diciembre de 2023

RECOMENDACIONES AL PACIENTE

- **Infórmese sobre el anticoagulante que toma, cómo debe tomarlo, para qué sirve y sus riesgos.**
- **Tome el medicamento exactamente como le ha sido prescrito**, más o menos a la misma hora, así es más fácil crear un hábito que le facilitará seguir el tratamiento.
- El tratamiento anticoagulante, en la dosis correcta, **rara vez es causa de sangrados espontáneos**, por lo que, si estos ocurren, consultar con el médico para que descarte otro problema de salud.
- **No cambie nunca la dosis que le han indicado** ni interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.
- Es muy importante que **no olvide ninguna dosis. Si olvidó una dosis**, consulte a su médico o a su farmacéutico cómo debe proceder.
- Si toma **DABIGATRÁN**, **no abra las cápsulas** porque el riesgo de hemorragia puede aumentar. **Deben tragarse enteras con agua.** Puede tomarlas con o sin alimentos. Las cápsulas deben permanecer en su envase hasta el momento de tomarlas. Si utiliza un pastillero, recorte la cápsula dentro de su envase, es decir con el blíster, y guárdela así.
- Si toma **RIVAROXABÁN**, **los comprimidos deben tragarse enteros** pero si tiene dificultad para tragar, **puede triturarlo y mezclarlo con agua o con un puré de manzana, inmediatamente antes de su uso.** El rivaroxabán se toma con alimentos.
- Si toma **APIXABÁN** y tiene dificultad para tragar el comprimido entero, **puede triturarlo y mezclarlo con agua, inmediatamente antes de su uso.** Puede tomarlo con o sin alimentos.
- Si toma **EDOXABÁN**, puede hacerlo con o sin alimentos.
- **Debe evitar las inyecciones intramusculares.** Si fuese imprescindible, se puede utilizar la vía subcutánea profunda.
- **Se puede vacunar.**
- **Advierta al profesional que está tomando un anticoagulante antes de cualquier procedimiento invasivo** tal como inyecciones intramusculares, punciones profundas (pleurocentesis, punción lumbar, infiltración intraarticular), intervenciones quirúrgicas, procedimientos dentales, pruebas diagnósticas, ya que será necesario evaluar la necesidad de suspender este medicamento previamente al procedimiento.
- **No tome medicamentos por su cuenta.** Siempre que vaya a recibir un nuevo tratamiento debe informar al profesional sanitario (médico, enfermera, odontólogo, farmacéutico, podólogo, fisioterapeuta), acerca de su tratamiento anticoagulante.
- **Vigile la aparición de hemorragia o de los síntomas que la acompañan** como mareo, hipotensión o cansancio. Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si presenta síntomas de sangrado excesivo, debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable acuda al servicio de urgencias.
- **Advierta que está tomando un anticoagulante** cuando acuda a un hospital o centro sanitario. Lleve siempre un informe de su tratamiento anticoagulante. Es conveniente tener en todo momento una tarjeta que identifique que está anticoagulado (con el nombre del anticoagulante y la dosis que se administra).
- **Viaje siempre con su informe de tratamiento** y procure llevar dosis suficiente para su estadía.
- En el caso de las **mujeres en edad fértil**, está contraindicado el dispositivo intrauterino (DIU) por riesgo de sangrado.
- **Estos medicamentos son potencialmente perjudiciales para el feto.** Si sospecha que **puede estar embarazada**, comuníquesele inmediatamente a su médico. Durante el **embarazo**, especialmente en el primer trimestre **no se pueden tomar estos fármacos**, porque los anticoagulantes orales pueden provocar malformaciones del feto; tampoco en el último mes, por el riesgo de sangrado.
- **Evite hacer ejercicios físicos violentos** (artes marciales, esquí, boxeo, lucha) **y aquellas situaciones que supongan un riesgo de sangrado.**

Si se golpea, póngase frío local inmediatamente.

Si sufre una herida cortante, haga compresión hasta que deje de sangrar.

Si tiene una hemorragia importante, acuda a un Servicio de Urgencias.