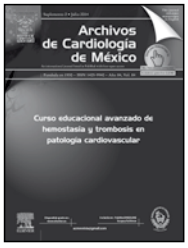
Arch Cardiol Mex. 2014;**84(supl 2)**:30-36

Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



Mecanismo de acción de antitrombínicos y anti-factor Xa

Raúl Altman*

Centro de Trombosis de Buenos Aires, Argentina

PALABRAS CLAVE
Anticoagulantes orales; Antitrombina; Anti-factor Xa; NACO; Argentina.

Resumen Los dicumarínicos fueron la única opción farmacológica oral disponible para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) y/o con prótesis valvular cardiaca, Por la necesidad de contar con anticoagulantes con menos interacciones con otros fármacos y alimentos, han aparecido en el mercado farmacéutico nuevos anticoagulantes orales que actúan a diferentes niveles dentro del mecanismo de la coagulación. Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán han sido registradas para algunas indicaciones en Europa y los Estados Unidos de América (E.U.A) para la prevención de la tromboembolia luego de la cirugía de cadera, rodilla, y en pacientes con fibrilación auricular (FA) no-valvular, El etexilato de dabigatrán es la prodroga del dabigatrán que inhibe en forma reversible los sitios activos de la trombina tanto libre como la unida a la fibrina. Alrededor del 80% es excretada sin cambios por el riñón por lo que su administración está contraindicada en pacientes con falla renal. El rivaroxabán es una molécula pequeña con actividad inhibidora directa del factor X activado (Xa). Se absorbe con rapidez y con una alta biodisponibilidad; se administra una vez al día; tiene una vida media bastante corta, de 5-9 h en voluntarios sanos, pero significativamente mayor en los ancianos (9-13 h), y la eliminación se produce por vía renal y hepática. Apixabán es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa con una vida media de 12 h, biodisponibilidad del 60%, y la eliminación se realiza por múltiples vías incluida la hepática a través de la metabolización por el citocromo P4503A4.
Discutiremos en este artículo las interacciones medicamentosas, la necesidad de controles de laboratorio, pros y contras de cada fármaco, entre otras cosas.

KEYWORDS
Oral anticoagulants; Antithrombin; Anti-factor Xa; NOAC; Argentina.

Mechanism of action of antithrombin and anti-Factor Xa

Abstract Coumarins were the only available oral anticoagulant for the prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF) and / or cardiac valve prosthesis. Because of the need for anticoagulants with fewer interactions with other drugs and food, new oral anticoagulants that act at different levels within the clotting mechanism have emerged in the pharmaceutical market. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban have been registered for some indications in the U.S. and Europe for the prevention of thromboembolism after surgery for hip,

*Autor de correspondencia: Viamonte 2008;1056 Buenos Aires, Argentina. *Correo electrónico*: draltman@arnet.com.ar (R. Altman)

knee, and in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Dabigatrán etexilate is the prodrug of dabigatran that reversibly inhibits the thrombin active sites of both free and bound to the fibrin. About 80% is excreted unchanged by the kidney its administration is contraindicated in patients with renal failure. Rivaroxaban is a small molecule with direct inhibitory activity on factor Xa. It absorbs quickly and have high bioavailability, is administered once daily, has a very short half-life of 5-9 h in healthy volunteers, but significantly higher in the elderly (9-13 h), and the elimination produced by the kidneys and liver. Apixaban is a potent and selective inhibitor of factor Xa with a half-life of 12 hours, 60% bioavailability and elimination is performed by multiple routes including via the hepatic metabolism by cytochrome P4503A4. This article will discuss drug interactions, the need for laboratory monitoring, pros and cons of each drug, etc.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Por espacio de más de 60 años, los dicumarínicos fueron la única opción farmacológica oral disponible y, sin duda alguna, la *terapéutica de oro* para la prevención del accidente vascular isquémico, especialmente cerebrovasculares, en pacientes con fibrilación auricular (FA) y/o con prótesis valvular cardiaca, en la trombosis venosa profunda y en la tromboembolia pulmonar (TEP). Pero a pesar de su comprobada eficacia continúan con efectos adversos importantes que los ubica como fármacos imperfectos[1,2].

¿Qué llamaríamos entonces, un fármaco o grupo de fármacos perfectos (o casi perfectos)? Sin querer agotarlas es posible que encuadremos en medicación deseable aquellas que cumpla con las siguiente premisas[3]:

- Que tengan altos índices de eficacia-seguridad.
- Inhiba la trombosis sin afectar la capacidad hemostática.
- Sin efectos orgánicos indeseables y ausencia de efectos secundarios.
- Con dosis-respuesta previsible.
- Que no haya necesidad de controlar su efecto anticoagulante por el laboratorio.
- Preferentemente de una dosis única de administración oral con inicio de acción rápida.
- Que no posea interacciones con alimentos o medicamentos.
- Disponibilidad de un mecanismo de neutralización inmediata de su efecto anticoagulante.
- Con bajo índice de unión a las proteínas plasmáticas.
- Escasa depuración por vía renal.
- Preferentemente de acción directa; no pro-droga.
- Con perfil de seguridad comprobado por estudios científicos realizados en población mexicana y aprobados por instituciones como la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) para su administración durante el embarazo.
- Costo accesible y/o estén incluidos en los cuadros básicos (CB) de las diversas instituciones de salud pública de nuestro país.

Los dicumarínicos tienen el beneficio de ser fármacos que se administran vía oral, poseen una eficacia bien establecida, se absorben adecuadamente, cuentan con un antídoto específico (administración de vitamina K) en caso de hemorragias, tienen la posibilidad de interrumpir la medicación y administrar complejos protrombínicos en forma urgente y no tener efectos secundarios; poseen adecuada relación eficacia/seguridad y un bajo costo.

En sentido inverso tienen varias desventajas, ya que requieren frecuente monitoreo de laboratorio para mantener el INR entre 2.0-3.5 lo cual, en las mejores manos no se logra más allá del 55-60% de los pacientes y para ello es necesario contar con clínicas especializadas. Se une a la albumina plasmática, la ventana terapéutica (RIN o INR) es relativamente estrecha, posee innumerables interacciones con alimentos y medicamentos, una vida media prolongada y un lento comienzo de acción, por lo cual debe generalmente emplearse heparina para una actividad anticoagulante inmediata. Se han descrito polimorfismos genéticos que hacen que haya pacientes que no respondan adecuadamente a la medicación o lo hagan excesivamente. Además, aunque el tiempo de protrombina es de fácil realización y constituye la prueba de elección en el control de la acción terapéutica de los dicumarínicos, si bien es lo mejor que tenemos, no es lo suficientemente buena. Por ello y en respuesta a una necesidad creciente de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de las trombosis, han aparecido en el mercado farmacéutico nuevos anticoagulantes orales (NACO) que actúan a diferentes niveles dentro del mecanismo de la coagulación. Existe evidencia creciente sobre el valor de estos NACO, que superan algunas de las clásicas limitaciones de los antagonistas de la vitamina K mencionadas anteriormente, pero otros aspectos, a pesar de la presión de la industria farmacéutica, no han sido, creemos, superados[4-6].

Si bien las drogas anticoagulantes orales en estudio son numerosas, sólo tendremos en cuenta en esta presentación, aquellas que ya están aprobadas para al menos 1 indicación en la prevención de la enfermedad tromboembólica (rivaroxabán [Xarelto®], dabigatrán [Pradaxa®] y apixabán [Eliquis®]) o están en una fase de desarrollo avanzado (edoxabán, Lixiana®). Tampoco mencionaremos una prodroga con estructura parecida al dabigatrán, el ximelagatrán, que fuera el primer inhibidor directo de trombina aprobado en la fase clínica, por haber sido retirada del mercado farmacéutico en febrero de 2006 debido a efectos tóxicos hepáticos y cierto aumento de la trombosis coronaria. Todas estas moléculas obtenidas por síntesis son pequeñas y su peso molecular esta alrededor de los 500 daltons[7].

Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán han sido registradas para algunas indicaciones en Europa y los E.U.A para la prevención de la tromboembolia luego de la cirugía de cadera, rodilla, y en pacientes con FA no-valvular,

Dabigatrán (Pradaxar®)

El etexilato de dabigatrán es la prodroga del dabigatrán que inhibe en forma reversible los sitios activos de la trombina tanto libre como la unida a la fibrina. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y necesita un ambiente ácido para su absorción, ya que es pobremente soluble a un pH >4, por lo cual la administración conjunta con inhibidores de la bomba de protones que disminuyen el pH ácido del estómago pueden interferir con la biodisponibilidad del dabigatrán[7,8].

Luego de la administración oral de la prodroga, el etexilato de dabigatrán se transforma por la acción de esterasas, en su forma activa, el dabigatrán. Alrededor del 80% es excretada sin cambios por el riñón, por lo que su administración está contraindicada en pacientes con falla renal (aclaramiento de la creatinina ≤ 30 ml/minuto). El etexilato de dabigatrán es un substrato para la glicoproteína P, por lo que la administración conjunta de activadores o inhibidores de la glicoproteína P modificarán la concentración plasmática de dabigatrán.

Rivaroxabán (Xarelto®)

El rivaroxabán es una molécula pequeña con actividad inhibidora directa del factor X activado (Factor-Xa). Se absorbe con rapidez y con una alta biodisponibilidad; se administra una vez al día; tiene una vida media bastante corta, de 5-9 h en voluntarios sanos, pero significativamente mayor en los ancianos (9-13 h), y la eliminación se produce por vía renal y hepática. La mitad de la droga que se excreta por vía renal no sufre cambios y la otra mitad son metabolitos inactivos. Como la excreción renal es menor que la del dabigatrán, puede indicarse en pacientes con deterioro moderado de la función renal.

Rivaroxabán es substrato para las glicoproteínas P, por lo que la administración concomitante con inhibidores de las glicoproteínas P y del citocromo 4503A4 puede estar contraindicada o debería controlarse el efecto anticoagulante, ya que puede aumentar la acción del rivaroxabán.

Apixabán (Eliquis®)

Es un inhibidor potente y selectivo del Factor-Xa con una vida media de 12 h, biodisponibilidad del 60%, y la eliminación se realiza por múltiples vías, incluida la hepática a través de la metabolización por el citocromo P4503A4 (CYP3A4), 75% intestinal y 25% renal. La excreción renal es baja, por lo que su empleo no tiene una contraindicación absoluta en pacientes con insuficiencia renal.

Debido a la ausencia de datos clínicos en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min, o que reciban diálisis, no se recomienda apixabán. Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán aumentan en esta población de pacientes, por lo que apixabán debe utilizarse con precaución en enfermos con compromiso renal grave. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática avanzada. Se administra dos veces al día. No se conocen interacciones entre los alimentos y el fármaco, y es probable que haya pocas interacciones con otros fármacos. Los tratamientos concomitantes de apixabán con inhibidores potentes de CYP3A4 estaría contraindicado.

Edoxabán (Lixiana®)

Es también un inhibidor del Factor-Xa que es absorbido rápidamente en el tracto digestivo y tiene una vida media de 9-11 horas. El efecto anticoagulante es rápido y alcanza el pico de acción en el plasma entre 1 y 2 horas, manteniéndose hasta durante 24 horas. Tiene un doble mecanismo de eliminación; el 33% lo realiza a nivel renal y el resto por la materia fecal. En la tabla 1 se presentan algunas características farmacodinamicas de los nuevos anticoagulantes orales comparadas con los dicumarínicos[9,10].

¿Deben monitorearse los nuevos anticoagulantes orales?

Los dicumarínicos son metabolizados casi exclusivamente en el hígado y el citocromo p450 es la enzima responsable de su eliminación. Por ello tiene sinergismos y antagonismos con numerosas drogas. También los nuevos anticoagulantes orales son metabolizados y depurados por el CYP450, por lo cual no puede decirse que estén desprovistos de efectos competitivos, tanto de inhibición como de activación, con diferentes drogas que puede determinar alteraciones de su metabolismo, con potenciales efectos tóxicos o disminución de la actividad anticoagulante. La glicoproteína P (Gp-P) participa en el transporte de varios fármacos, incluyendo los NACO, lo cual tiene importancia en la interacción entre diversos fármacos.

Por lo tanto, en la ruta metabólica de los NACO, interviene tanto el sistema de la CYP450 como de la Gp-P. La Gp-P participa en el transporte de los NACO y las activaciones o inhibidores de este mecanismo pueden tener impacto en la interacción entre varios fármacos y los NACO.

Se ha encontrado altos niveles de expresión de Gp-P en tejidos normales de hígado, páncreas, riñón (túbulos renales), colon, yeyuno y corteza adrenal. Esto sugiere que podría tener un papel fisiológico en procesos de secreción. En tejidos tumorales se ha visto que la correlación entre el incremento de expresión de Gp-P y la resistencia a múltiples fármacos. La Gp-P ha sido caracterizada bioquímicamente como una glicoproteína de membrana plasmática que se extiende en la bicapa lipídica, la cual actúa como una bomba de membrana que activamente exporta drogas al exterior celular[11].

En general, su función limita la exposición del organismo a un fármaco, excretándola hacia la bilis en el hígado, los túbulos renales en riñón o hacia la luz intestinal. El uso de los NACO con *inhibidores* potentes de la Gp-P, *aumentan* la *concentración plasmática* de los NACO y contrariamente, la administración concomitante con *inductores* de la Gp-P causa *una disminución de las concentraciones plasmáticas,* por lo cual, en ambos casos, deben controlarse la actividad anticoagulante plasmática.

Tabla 1 Características farmacológicas y farmacodinámicas de los dicumarínicos y los nuevos anticoagulantes orales (NACO)

Fármaco	Warfarina/ Acenocumarol	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Acción	Disminuye Factores II-VII-IX-X (Proteína C, S, Z)	Anti-Factor IIa (Antitrombina)	Anti Factor-Xa	Anti Factor-Xa	Anti Factor-Xa
Vida media (horas)	35-50 9-12	12-17	6-10	10-15	9-11
Actividad pico	Dependiente de la vida media de los factores. 3-5 días	2 horas	3 horas	3 horas	1-2 horas
Depuración renal	No	80%	66%	25%	35%
Atraviesa la barrera placentaria	+	+	+	+	+
Dosis	Variable 1 x día	Fija 2 x día	Fija 1 x día	Fija 2 x día	Fija 1 x día
Interacción con alimentos	Múltiple	No	No	No	No
Unido a proteínas plasmáticas	90-95%	35%	90%	87%	ND
Interacción con otros fármacos	Múltiples: Se metaboliza a través de la CYP450	Inhibidores CYP3A4* Inhibidores de la BP, Gp- P**	Inhibidores CYP3A4* Gp- P	Inhibidores CYP3A4* Gp- P	Inhibidores CYP3A4* Gp- P
Biodisponibilidad	100%	6%	60-80%	60%	50%
Pro-Droga	No	SI	No	No	No
Necesidad de monitoreo	Si	No?	No?	No?	No?
Potenciales pruebas del efecto anticoagulante	Tiempo de Protrombina	APTT, TT, ECT	aFXa, APTT	aFXa, APTT	aFXa, APTT
Neutralización	Vitamina K	No	Complejo protrombínico?	No	No

CYP 3A4:Citocromo P 450 3A4; Gp-P Glicoproteína-P; BP Bomba de protones(omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, etc). APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado; aFXa: anti Factor X-activado; ECT:Tiempo de coagulación con ecarina
*ketoconazol, macrólidos: (claritromicina), inhibidores de proteasas (atazanavir).
**quinidina y rifampicina contraindicadas; amiodarona y verapamilo: reducir la dosis.

Por ejemplo, el naproxeno, un inhibidor de la Gp-P pero no del CYP3A4, produjo un aumento de 1.5 veces y 1.6 veces en la media del área bajo la curva y en la Cmax media de apixabán, respectivamente. Existen contraindicaciones específicas, como el uso de quinidina, con el dabigatrán. En la tabla 2 se indican algunos fármacos inductores o inhibidores de la glicoproteína P que pueden modificar los niveles plasmáticos de los NACO.

Muchas interacciones farmacológicas han demostrado la participación de las Gp-P y el CYP3A4 debido a la superposición entre ellos de la especificidad por el sustrato y las semejanzas en sus inductores y los inhibidores. Por ello es dable suponer que las posibilidades teóricas no se cumplan plenamente cuando se administran los NACO a los pacientes y el control de su efecto anticoagulante sería deseable (¿conveniente?, ¿necesario?, ¿imprescindible?) aceptándose que existen circunstancias en que ello es mandatorio (tabla 3).

El tiempo de protrombina, descrito muchos años antes por Armand Quick, se empleó desde cerca del año 1950 como método de control de la warfarina durante la terapéutica anticoagulante. Desde entonces y hasta alrededor de 1980 en que se comienza a emplear el International Normalized Ratio, (INR, RIN) para el control de los anticoagulantes dicumarínicos, es decir, durante 30 años, fueron investigados y propuestos diferentes métodos de control[12-16].

No debe alarmarnos entonces, que puedan necesitarse algún tiempo más o menos prolongado para concebir una prueba adecuada para el control de los NACO.

Como era de esperar, varias pruebas globales de coagulación son afectadas por los NACO, pero no hay una correlación estricta *in vivo* entre las pruebas de laboratorio y la concentración de los fármacos en plasma, aun cuando existan correlaciones en las pruebas realizadas *in vitro*[17]. Hillarp A et al[18] sostienen que si un paciente en tratamiento con dabigatrán presenta un APTT >de 90 segundos y un tiempo de protrombina con INR > 2.0, debe considerarse la posibilidad de una sobredosis o acumulación del fármaco en plasma.

Aunque no haya un método adecuado para el control de los pacientes en tratamiento con dabigatrán, globalmente el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y el tiempo de trombina (TT) son las pruebas cualitativas más accesibles para determinar la presencia de dabigatrán en el plasma. En caso de cirugías de urgencia, hemorragias, etc.,

Tabla 2 Fármacos que inciden en la actividad de la Glicoproteína-P

Inductores de la Glicoproteína P
Bromocriptina
Carbamazepina
Colchicina
Ciclosporina
Dexametasona
Indavir
Morfina
Rifampicina
Hierba de San Juan
Tacrolimus
Fenitoína
Fenobarbital
Inhibidores de la Glicoproteína P
Amiodarona
Amitriptilina
Astemizol
Carvedilol
Claritromicina
Cortisol
Diltiazem
Disulfiram
Eritromicina
Fluoperazina
Jugo de arándanos
Haloperidol
Nifedipina
Quinidina
Ritonavir
Simvastatina
Tetosterona
Tacrolimus
Verapamilo

para saber si aún existe efecto terapéutico, la normalización del APTT y del TT, indicaría falta de actividad anticoagulante de dicho fármaco[19].

El tiempo de ecarina, el Hemoclot Thrombin Inhibitor y la generación de trombina son pruebas sensible para el dabigatrán, pero no están disponibles fácilmente[20].

El rivaroxabán y posiblemente los demás fármacos con acción sobre el Factor-Xa prolongan el tiempo de protrombina, el APTT y la determinación del anti-Factor-Xa, aunque los resultados difieren entre los diferentes equipos de reactivos. Apixabán ha demostrado la actividad anti-Factor-Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor-Xa en múltiples reactivos comerciales anti-Factor-Xa; sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación por el uso de dosis terapéuticas de los NACO, son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. Samama et al.,[21, 22] sostienen que sería preferible que la actividad fuera expresada en concentración plasmática (ng/ml) derivada de una comparación con una curva de calibración que contenga concentraciones predeterminadas de la droga a emplear.

Tabla 3 Situaciones donde el control de los NACO resultaría conveniente o imprescindible

- Niños, aún cuando no conocemos estudios realizados en pediatría
- Embarazo, aunque no está aceptada su utilización
- Hemorragias agudas
- Previo a cirugías o a maniobras invasivas
- Posibilidad de sobredosis o de niveles subterapéuticos
- Insuficiencia renal moderada a grave, según el NACO
- Grave insuficiencia hepática, según la metabolización del NACO
- Interacción con otros fármacos
- Cuando no haya seguridad de la adhesión al tratamiento
- Pacientes de edad avanzada
- Pacientes muy obesos o muy delgados

¿Cuál es la preferencia: un fármaco que inhiba la trombina o aquel que inhiba al Factor-Xa?[6,23,24]

El último efecto de los anticoagulantes es la disminución de la formación de trombina o el bloqueo de su actividad. Ello se puede conseguir ya sea actuando directamente sobre la trombina o bloqueando la acción del Factor-Xa y con ello la disminución de la formación de trombina. La trombina tiene diferentes acciones directas como la transformaciones del fibrinógeno en fibrina, del Factor XIII a Factor XIIIa, sobre factores V y VIII de la coagulación a su forma activa o acciones indirectas como inhibir los factores Va y VIIIa a través de la activación del sistema de la proteína C-proteína S-trombomudulina, constituyendo entonces la proteína C una imprescindible acción reguladora como inhibidor natural de la coagulación. Además, la trombina es un potente agonista plaquetario, inhibe la fibrinólisis a través del TAFI (thrombin activateable fibrinolysis inhibitor) y favorece la inflamación. Por lo cual, surge la interrogante hasta dónde debemos disminuir o bloquear la trombina para prevenir la trombosis o si la excesiva formación/neutralización puede determinar la falla de la activación del sistema de la proteína C y con ello cierta tendencia protrombótica. Si tomamos el ejemplo de los dicumarínicos, no es necesario sino un bloqueo parcial de la formación de trombina para mantener los pacientes en protección antitrombótica[25].

En el estudio RE-LY[26,27] y en el meta-análisis de Uchino y Hernandez[28] se ha mostrado riesgo de eventos coronarios agudos en los pacientes tratados con dabigatrán. ¿Puede estar ello ligado a una excesiva, casi completa o completa inhibición de la trombina? Coincidentemente el uso de ximelagatrán, también como se mencionó anteriormente, un anticoagulante oral con acción antitrombínica que fuera retirada del mercado farmacéutico por toxicidad hepática (el dabigatrán no muestra efectos adversos hepáticos), mostró cierto incremento de las complicaciones coronarias. Tal vez la neutralización de la trombina libre y unida a la fibrina en el momento del cuadro agudo pudiera ser un beneficio

adicional del dabigatrán previniendo la extensión de la trombosis. Favorecería a los inhibidores del Factor-Xa, que la activación de una molécula del Factor X resultará en la generación de 1000 moléculas del Factor-IIa (trombina), por lo que la inhibición del Factor-Xa necesitaría una menor dosis del fármaco y actuaría en una fase más temprana de la coagulación, ya que en comparación molar el Factor-Xa es más trombogénico que la trombina, por lo que la inhibición temprana en el mecanismo de coagulación pudiera ser un potencial antitrombótico mayor y más favorable. No se han descrito complicaciones coronarias por el uso del rivaroxabán. El factor-Xa tiene limitadas funciones, por lo que la inhibición específica no altera otros elementos de la hemostasia, salvo la cantidad generada[24] y la prolongación de la fase de latencia en la formación de trombina de una manera dosis dependiente, de manera similar a los que ocurre con los dicumarinicos[25].

A pesar de las pros y contras de cada droga, creemos que los NACO sólo serán eficaces y seguros cuando haya una prueba de laboratorio adecuada para controlar sus efectos anticoagulantes.

Si basamos las conclusiones sobre eficacia-seguridad en la observación de estudios publicados, hay que tener presente que son comparaciones indirectas con valor relativo y con opiniones divididas según los grupos que estuvieran a cargo de los estudios con los diferentes fármacos[4,29-31]. No es posible definir la superioridad de un fármaco sobre los demás sin que haya estudios donde se determinen directamente los niveles de prevención y de complicaciones hemorrágicas entre ellos, situación difícil de realizar por las potenciales implicancias económicas que tendrían para los laboratorios que manufacturan cada producto.

Neutralización del efecto anticoagulante

Debemos considerar como una regla de oro que un fármaco que mejora la eficacia antitrombótica irá acompañado potencialmente de un incremento en el riesgo de hemorragia. Los estudios muestran globalmente que, efectivamente, el aumento de la prevención se acompaña de un incremento de las complicaciones hemorrágicas mayores o menores y que este punto seguramente será clarificado en los estudios de fase 4. Uno de los inconvenientes de los NACO es que no tienen antídoto específico para neutralizar su actividad anticoagulante en caso de una situación hemorrágica aguda o frente a una cirugía de urgencia. La corta vida media de estos compuestos (tabla 2) probablemente hagan innecesaria en la mayoría de los casos de cirugía programada, la utilización de inhibidores específicos, pero ante las eventualidad de las urgencias indicadas, el uso de concentrados de complejo protrombínico y el Factor VII activado (Novoseven) según estudios en sujetos sanos, pueden neutralizar el efecto del rivaroxabán (y tal vez los otros inhibidores del Factor-Xa), y sólo parcialmente el del dabigatrán[32,33]. El uso de diálisis para la eliminación del fármaco, sólo sería posible frente a fármacos con poca afinidad por las proteínas plasmáticas (tabla 2)[34].

Financiamiento

La International Society on Thrombosis and Haemostasis ha financiado la participación del Dr. Raúl Altman en el Curso Educacional ISTH-INC Ignacio Chávez.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. N Engl J Med. 1991; 324:1865-1875.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
3. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008;133:(6 Suppl):234S-256S.
4. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. Thromb J. 2011;9:12.
5. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:536-540.
6. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. Circulation 2010;121:1523-1532.
7. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int J Clin Pract. 2010;64:956-967.
8. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet 2008; 47:47–59.
9. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin Pharmacokinet. 2009; 48:1–22.
10. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: *in vitro* and *in vivo* pharmacological profiles. J Thromb Haemost. 2008;6:1542-1549.
11. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with glycoprotein-P expression and activity *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97: 3473-3478.
12. Owren PA, Aas K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. Scand J Clin Lab Invest. 1951;3:201-208.
13. Hirsh J, Bates SM . "Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective". Ann. Intern. Med. 2001;134:409-417.
14. Loeliger EA, VAN Halem-Visser LP. A simplified thromboplastin calibration procedure for standardization of anticoagulant control. Thromb Diath Haemorrh. 1975;33:172-190.
15. Biggs R. The standardization of the prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. Thromb Diath Haemorrh Suppl. 1968;35:87-92.
16. Biggs R, Bangham DR. Standardization of the one-stage prothrombin time test for the control of anticoagulant therapy: availability and use of thromboplastin reference preparations. Br Med J. 1971;3:470-471.
17. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al; Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. Thromb Haemost. 2011;105:371-378.
18. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor-Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. J Thromb Haemost. 2011;9:133-139.

19. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;103:1116-1127.
20. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. Thromb Haemost. 2012;107:985-997.
21. Samamaa MM, Conard J, Flaujac C, et al. [Pharmacologic heterogeneity of new anticoagulants]. J Mal Vasc. 2011;36 Suppl 1:S10-S15.
22. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxabán an oral, direct factor-Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2010;103:815-825.
23. Weitz JI. Factor-Xa or thrombin: Is thrombin a better target? J Thromb Haemost 2007;5(Suppl. 1):65-67.
24. Aasel J. Factor-Xa or thrombin: is factor-Xa a better target? J Thromb Haemost 2007;5 (Suppl.1) 60-66.
25. Altman R, Scazziota A, Herrera L, et al. Relationship between thrombin generation and international normalized ratio (INR) in patients receiving oral vitamin K antagonist therapy. J Thromb Haemost. 2007;5:1552-1569.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1875-1876.
28. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012;172:397-402.
29. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012;60:738-746
30. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2012;107:584-589.
31. Harenberg J, Marx S, Diener HC, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. Int Angiol. 2012;31:330-339.
32. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011;124:1573-1579.
33. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2012;108:217-224.
34. Battinelli EM. Reversal of new oral anticoagulants. Circulation 2011;124:1508-1510.