

Capítulo 6. En qué punto de la cascada de coagulación actúan los ACOD.

Alteran los resultados de las pruebas de laboratorio ?

Cuales ?

Podrían monitorizarse ?

Aunque, en general, se admite que los ACOD no requieren habitualmente monitoreo de laboratorio para control o ajuste de dosis, siempre es conveniente conocer en qué lugar de la cascada de coagulación se puede notar su efecto, pues en algunas situaciones (vide infra) puede ser necesario conocer, al menos, el grado de incompetencia hemostática que están provocando. La figura 20 muestra el esquema de la coagulación normal, y las pruebas que se usan para evaluar cada etapa o vía.

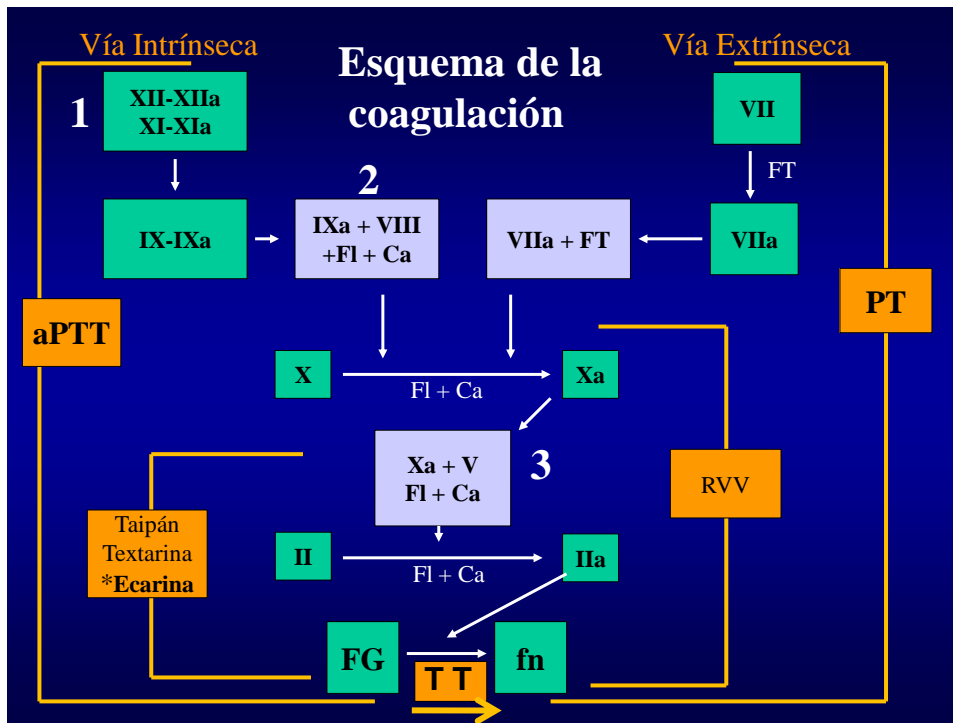


Figura 20.- Esquema del sistema de la coagulación plasmática. En la llamada vía intrínseca (plasmática), el complejo macromolecular formado por la activación por contacto (1), activa el factor IX (vitamina K-dependiente, como los factores VII, X y II [trombina]), y ese F IXa, con su cofactor, el factor VIII, fosfolípidos (FI) y en presencia de Calcio (Ca), forma otro complejo molecular (2) activador del Factor X. Una vez activado, el F Xa, con su cofactor, el Factor V, con FI, y Ca, forma otro complejo macromolecular (3), que activará el Factor II (protrombina), transformándolo en Trombina (IIa). La trombina una vez formada, transforma rápidamente el Fibrinógeno (FG, Factor I) en fibrina (fn) que forma el coágulo hemostático (o trombo) que será estabilizado posteriormente por el Factor XIIIa (no está en la figura). La prueba de laboratorio que mide globalmente ésta vía intrínseca, es el Tiempo activado de Tromboplastina Parcial (aPTT por

sus siglas en inglés). La otra vía de activación de la coagulación, probablemente la más fisiológica, es la llamada vía extrínseca, pues requiere la intervención primordial de algo no presente normalmente en la circulación, el Factor Tisular (FT, Tromboplastina tisular) que una vez expuesto activará el factor VII a F VIIa quien, en presencia de Ca, activará el factor X, en forma similar a como lo hizo el complejo macromolecular 2 antes citado, continuando ésta vía común, hasta la formación de fibrina. La prueba de coagulación más usada para evaluar ésta vía extrínseca, es el Tiempo de Protrombina (PT por sus siglas en inglés). La fase final de la coagulación, la transformación del fibrinógeno en fibrina por efecto de la trombina, se puede medir con el Tiempo de Trombina (TT). Otras pruebas, más especializadas que se citarán más adelante, son la del Veneno de Víbora de Russell (RVV) que evalúa la coagulación a partir del F Xa, y otras que usan otros venenos o reactivos con actividad tromboplástica como el de Ecarina, Taipán o Textarina, pruebas usualmente solo realizadas en laboratorios más especializados.

La figura 21 muestra el sitio de acción de los diversos anticoagulantes orales.

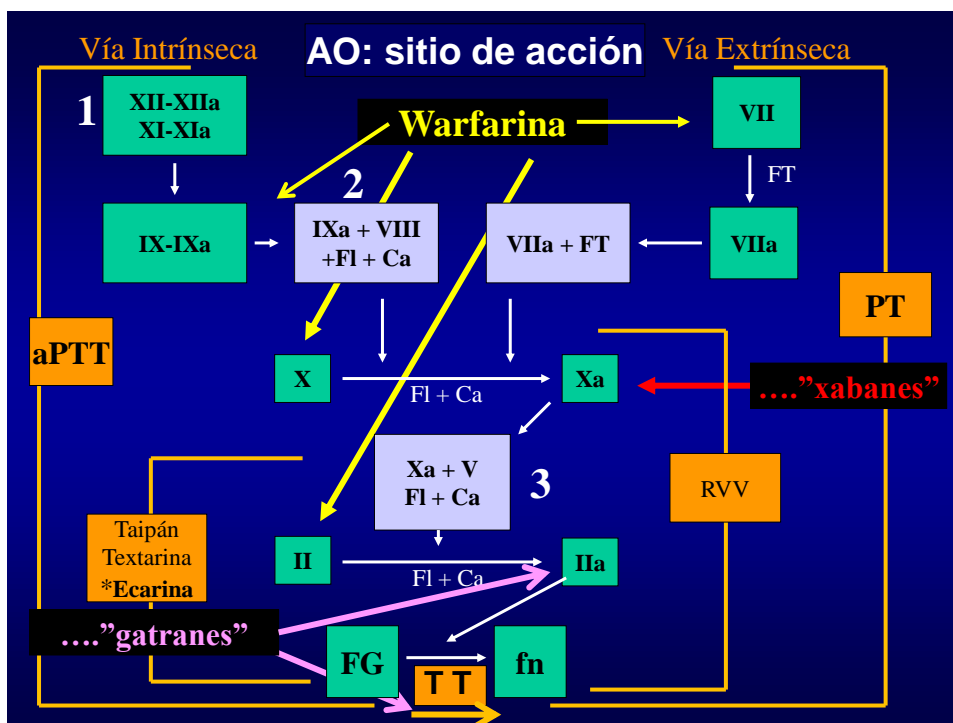


Figura 21.- Tomando como base la figura anterior, ilustramos la forma de actuación de los distintos anticoagulantes orales AO). Los antivitaminas-K (warfarina como ejemplo), actúan (flechas amarillas) disminuyendo los niveles funcionales de los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), e interfieren con pruebas como el aPTT y el PT, aunque es éste último el que se usa preferentemente para medir su acción. Los “xabanés” (rivaroxabán, apixabán, edoxabán), inhibidores directos del factor X, interfieren (flecha roja) con el mecanismo de coagulación a partir de ese factor y prolongan preferentemente el PT aunque también alteran el tiempo con RVV. Los “gatranés” (de momento solo dabigatrán), bloquean directamente la trombina (flechas fucsias) y, por lo tanto, alteran preferentemente el TT y las otras pruebas mencionadas en la figura anterior. (Las abreviaturas son las mismas que en la figura anterior).

Se sabe que la warfarina al disminuir los niveles funcionales de los factores vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X), va a modificar casi todas las pruebas usuales de coagulación, aunque unas más que otras. Típicamente en estos casos el Tiempo de Trombina (TT) prácticamente no se altera, pues esa prueba mide únicamente el tiempo de transformación de fibrinógeno en fibrina y solo se prolonga en presencia de antitrombinas (heparinas y “gatranes”) o cuando existe disminución muy severa de fibrinógeno o moléculas anormales de fibrinógeno (disfibrinogenemias). Los “gatranes” también alteran una prueba solo usada en laboratorios de referencia, como es el Tiempo de Ecarina (Ecarin Clotting Time)) en el que se usa como reactivo tromboplastínico, el veneno específico de una serpiente (*Echis carinatus*). En cambio, la administración de cumarínicos altera el Tpo. Activado de Tromboplastina Parcial (aPTT) pero mucho más significativamente, el Tiempo de Protrombina (PT, Tiempo de Quick)), siendo éste último el que se usa de rutina a través de la determinación de la Razón Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés, RIN en castellano) para el ajuste y vigilancia del tratamiento con warfarina y sus sucedáneos, y es la prueba que más se altera con la administración de “xabanes”, al igual que otra prueba menos común como el Tiempo del Veneno de Víbora de Russell (RVV), el mismo que detecta (entre otras pruebas) el síndrome antifosfolipídico.

La figura 22 muestra en qué pruebas usuales del laboratorio de coagulación pueden notarse los efectos de los anticoagulantes más utilizados.

Efectos de los anticoagulantes en las pruebas comunes de laboratorio			
	PT	APTT	TT
Warfarina	+++	++	
HNF	+	+++	+++
HBPM		+	
Fondaparinux		+	
“...gatranes”	+	++	+++
“...xabanes”	++	+	

Figura 22. (HNF, heparina no-fraccionada, HBPM, heparinas de bajo peso molecular).

Como se comentó, la warfarina prolonga tanto el PTT como el PT, pero éste último es más sensible al tratamiento con agentes antivitaminas-K, por lo que es el que se usa para su control y ajuste usando la referencia a un patrón internacional de tromboplastina, por lo que la Razón Internacional Normalizada, INR, se puede usar en todos los países con valores muy comparativos.

La heparina no fraccionada, HNF, prolonga todas las pruebas usuales de laboratorio de coagulación, pero es el tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT), el que se usa habitualmente para su control. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los pentasacáridos (fondaparinux e idraparinux), alteran muy poco las pruebas, aunque sigue siendo el aPTT el más sensible.

Los “gatranes” como antitrombinas que son, alteran preferencialmente el tiempo de trombina (TT), aunque como actúan en la cascada general de activación plasmática de la coagulación, también prolongan, aunque mucho menos, el aPTT y el PT.

Los “xabanes” como inhibidores específicos del factor Xa, prolongan principalmente el PT aunque el aPTT muestra una discreta prolongación.

Anticoagulantes orales directos (ACOD)

Monitoreo vs Dosificación (1)

- **Los ACOD no requieren monitoreo de rutina, pero,** en ciertas situaciones, podría ser útil conocer su efecto anticoagulante, por ejemplo:
 - Niños y embarazadas (Ahora NO. Cuando se autorice).
 - Cuando hay complicaciones hemorrágicas o trombóticas.
 - Previo a terapia trombolítica en ictus isquémico.
 - Detectar cambios por interacción con otros fármacos que pueden modificar los niveles plasmáticos de los ACOD.
(ej. inhibidores de pGP, [amiodarona ↑, verapamil ↑] con los anti-IIa, e inhibidores de pGP y CYP, [ritonavir y ketoconazole ↑, rifampicina ↓, etc] con los anti-Xa)

Figura 23. (Abreviaturas en el texto).

Los ACOD no requieren, como hemos dicho, monitoreo de laboratorio rutinario, pero en ciertas situaciones (Fig 23) podría ser útil conocer el grado de su efecto anticoagulante en un momento preciso, por ejemplo en:

Niños y embarazadas, si alguna vez se autoriza su uso en ellos, cosa que de momento no debe hacerse, por falta de estudios en estas poblaciones específicas.

Cuando hay complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Por ejemplo, si un paciente está recibiendo un “gatrán”, presenta una hemorragia y el tiempo de trombina (TT) es normal o casi normal, puede descartarse sobredosis como causa de la hemorragia.

Por el contrario, si ese paciente presenta un episodio trombótico mientras está recibiendo el “gatrán” y el TT muestra buen efecto anticoagulante, puede descartarse que haya olvido de la ingestión del medicamento. Este argumento también es válido para los “xabanos” usando, en este caso, el PT. También puede ser necesario valorar el efecto anticoagulante, en intentos de suicidio o intoxicaciones involuntarias.

También puede ser útil el monitoreo si se presentara un ictus isquémico y se optara por usar terapia trombolítica, por sus efectos sumatorios sobre la coagulación. Si el paciente recibe warfarina, una prueba simple nos dice el estado de su coagulación, pero si toma un ACOD no sabemos si hay efecto activo o si está tomando la medicación, lo que hace difícil la decisión de usar tPA.

También puede ser útil si sospechamos por la respuesta del enfermo, que pudiera haber interacción con otros medicamentos que puedan modificar los niveles plasmáticos de los ACOD, como pasa para los “gatranes” con los inhibidores potentes de la p-glicoproteína (GPp o Pgp, una molécula que interviene en el transporte celular dependiente de ADP), entre otros, quinidina, amiodarona y verapamil, que pueden aumentar su efecto hasta en un 60% (sobre todo si coincide con edad avanzada o disfunción renal), o los inductores de la GPp como la rifampicina, que pueden disminuir la acción del “gatrán”.

Como ya se comentó ¹, en un subgrupo de pacientes en el estudio (ARISTOTLE) se comprobó que en aquellos que recibían concomitantemente warfarina y amiodarona, aumentó el riesgo de ictus o embolismo sistémico, lo que no sucedió en los que recibían amiodarona en el grupo del apixabán que siguieron mostrando la misma reducción de riesgo de ictus, embolismo sistémico, mortalidad y sangramiento mayor que los que no recibían amiodarona además de apixabán ². Este dato pudiera ser sorprendente dado la capacidad de la amiodarona de potenciar el efecto de la warfarina. Los investigadores concluyen que como el uso de amiodarona interfiere con el metabolismo de la warfarina, fue más difícil

controlar el INR de los pacientes y estuvieron más tiempo fuera del rango terapéutico, al menos en este estudio, y esa pudiera ser la razón por la que los pacientes que recibían apixabán, tuvieran menos complicaciones trombóticas y hemorrágicas que los que recibían warfarina.

Con edoxabán, los pacientes (en tratamiento con amiodarona) que reciben dosis bajas (30mg c/24h), mostraron una reducción significativa de eventos isquémicos en comparación con los que recibieron warfarina, efecto favorable que no se observó en los que recibieron dosis altas (60mg c/24h) ³.

Con los demás “xabanes”, pasa algo similar ya que, los inhibidores de la GPp, o con los de los citocromos, (CYP) como el ritonavir, el ketoconazol, pueden aumentar el nivel del ACOD, o sus inductores como la rifampicina pueden disminuirlo.

La droneredona puede aumentar hasta 100% la actividad del dabigatrán (también aumenta la del rivaroxabán), por lo que debe evitarse su uso concomitante.

Siguiendo con lo anterior, y aunque los ACOD no requieren, en general, monitoreo de laboratorio rutinario, en otras situaciones también puede ser útil conocer su efecto anticoagulante como en (Fig 24) ⁴.

Anticoagulantes orales directos (ACOD)

Monitoreo vs Dosificación (2)

- **Los ACOD no requieren monitoreo de rutina, pero,**
- en ciertas situaciones, podría ser útil conocer su efecto anticoagulante, por ejemplo:
 - Antes de cirugía, cardioversión, procedimientos invasivos, trauma importante o anestesia neuroaxial.
 - Si hay sospecha de sobredosis.
 - Variaciones extremas de peso que pueden afectar la dosificación.
 - Efecto terapéutico excesivo por insuficiencia renal (depuración de creatinina < 30 mL/min⁻¹).
 - Controlar cumplimiento del tratamiento (al necesitar menos contacto regular con su médico, puede ser menor).

Figura 24.

Antes de cirugía, cardioversión, procedimientos invasivos, traumas importantes o anestesia neuroaxial, para estar seguros que su efecto anticoagulante no es una contraindicación en ese momento.

Lógicamente, si hay sospecha de sobredosis, en donde el TT para “gatranes” y el PT para “xabanes” pueden orientar.

Si hay variaciones importantes del peso del enfermo, ya que valdría la pena conocer si la dosis que se administra es suficiente.

Cuando coexiste insuficiencia renal, sobre todo importante (depuración de creatinina < 30mL/min), que puede hacer necesario el ajuste de la dosis de los ACOD.

De plantearse el monitoreo, éste sería mucho más probable para el dabigatrán que para los “xabanes”, dado que el primero tiene un bajo nivel de absorción intestinal (6% vs 100% para “xabanes”) y es más susceptible de cambios importantes en los niveles plasmáticos de la droga con pequeñas variaciones de la dosis⁵.

De hecho el British Medical Journal sugirió en julio 2014, que en relación al dabigatrán debiera identificarse su nivel plasmático terapéutico, debieran hacerse esos controles al inicio del tratamiento, y eliminar del prospecto del producto que no se requieren controles rutinarios de su efecto anticoagulante ^{6,7,8,9}.

Estas recomendaciones tienen su origen en las dudas que surgieron sobre si los fabricantes del dabigatrán (Böeringher Ingelheim) ofrecieron datos completos sobre las complicaciones hemorrágicas secundarias a su uso en el estudio RE-LY¹⁰ y señaladas también por el BMJ.

Otra alternativa sería limitar el monitoreo a las etapas iniciales de tratamiento con ACOD y una vez evaluada la respuesta, suspender el monitoreo rutinario si no hay cambios importantes en la función renal, envejecimiento o patologías asociadas que pudieran modular la respuesta al ACOD. Una alternativa adicional, sujeta a comprobación prospectiva, sería estratificar el tratamiento según el riesgo trombotico (CHA₂DS₂ –VASc Score) o hemorrágico (HAS-BLED). Un inconveniente es que la FDA-US, solo aprobó la dosificación de 75mgBID o 150mgBID para el dabigatrán y no la de 110mg/BID que funcionó tan bien en el RE-LY y que está aprobada en Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda.

Lo cierto es que hasta ahora, todos los ACOD, sin monitoreo, fueron tan efectivos o más que la warfarina en la reducción de riesgo de sangramientos

graves o hemorragia intracraneal, cuando fueron usados para la prevención de stroke en FA.

Después del estudio de Reilly con dabigatrán, muchos autores asumieron que hay que medir la actividad anticoagulante solo para bajar la dosis, pero no para monitorearla o medir la concentración de la droga. Se pueden usar simplemente parámetros clínicos que se pueden saber con antelación y reducir la dosis en los pacientes que lo necesiten.

El monitoreo también puede ser útil para hacer un mejor seguimiento del paciente. Cuando se usa warfarina, los controles del INR cada 2-4 semanas proporcionan una relación médico-paciente más estrecha, lo que puede perderse al usar los ACOD, ya que al no requerir control de laboratorio o ajustes frecuentes, disminuye el contacto y la relación entre médico y paciente.

Este es quizá, uno de los aspectos clínicos negativos más relevantes del uso de los ACOD. Estos fármacos son un avance terapéutico importante porque es cierto que no necesitan monitoreo periódico, pero eso no significa que se pueda olvidar al paciente. Se debe vigilar la depuración de creatinina, deben asistir al chequeo clínico periódico y vigilar el peso. Lo único que no se hace es medir la actividad anticoagulante o la concentración de la droga¹¹.

Ya comentamos que los ACOD no requieren, monitoreo de laboratorio rutinario, pero en los casos, como vimos, en los que podría ser conveniente medir su efecto: ¿Qué prueba usar?

La figura 25 aclara este punto ¹².

Anticoagulantes orales directos (ACOD)

Monitoreo vs Dosificación (3)

Los ACOD no requieren monitoreo de rutina, pero,

Si hubiera que hacerlo,

- **Dabigatrán**
- Cualitativo, aPTT (PT sin utilidad)
- Cuantitativo, TT diluído* (Hemoclot®), Ecarin CT*

- **Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán.**
- Cualitativo, PT, (aPTT sin utilidad)
- Cuantitativo, anti-Xa*, mPT*, (PT diluído)

- *Se requieren reactivos calibrados.
- *Muestra de sangre, 2-3 h post-ingesta

Figura 25.

Para los “gatranes”, (el único disponible es el dabigatrán), el tiempo de protrombina (PT) no tiene utilidad, pero el tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT) es una prueba cualitativa que pudiera usarse para los casos que antes mencionamos. Es decir que si un paciente recibiendo dabigatrán sangra y el aPTT, a las 2-3 horas de recibir el fármaco, es normal o muy poco prolongado, puede descartarse sobredosis o efecto excesivo del anticoagulante.

Para casos especiales y en laboratorios cualificados que puedan estandarizar las pruebas con curvas propias y calibrar los reactivos, el Tpo de Trombina (TT) diluído (o el Hemoclot®) si está disponible, o el Tpo de Ecarina (Ecarin CT) que antes mencionamos, pueden ser pruebas que midan de forma cuantitativa el efecto anticoagulante.

Para los “xabanes” el aPTT no tiene utilidad pero sí la tiene el PT para una aproximación cualitativa al estado de anticoagulación provocado por la medicación, está disponible en todos los laboratorios, y es barato. Igualmente, en laboratorios especializados se puede medir de forma cuantitativa el efecto anti-Xa, con determinación específica de actividad anti-Xa, (con curva de referencia específica para rivaroxabán o apixabán) o, si calibrado, el PT modificado (se diluye la tromboplastina 2.25 veces en CaCl₂ 100 mM), o el PT diluído (se diluye la tromboplastina 1/16), lo que confiere sensibilidad a la prueba que puede ser fácilmente estandarizada, aunque es más sensible al apixabán que al rivaroxabán. Hay disponibles “kits” comerciales para la determinación de actividad anti-Xa.

La muestra de sangre para las pruebas, tanto de “gatranes” como de “xabanes” debe tomarse 2-3 horas después de administrado el medicamento, para medir su efecto en su pico plasmático. Efectivamente, medir el efecto anticoagulante del fármaco en el “pico” plasmático pudiera ser útil para evaluar potenciales situaciones hemorrágicas mientras que hacerlo en el momento “valle”, pudiera valorar el efecto protector antitrombótico.

A pesar de todo lo dicho, en el futuro sería muy conveniente el monitoreo de los ACOD para determinar cuándo y en qué condiciones alguna prueba de coagulación puede ser útil para medir el efecto antitrombótico de los ACOD, poder definir y trasladar esos resultados a decisiones clínicas relevantes y para poder relacionar los niveles de anticoagulación con eficacia y seguridad del uso de los ACOD (Fig 26).

**Anticoagulantes orales directos
(ACOD)**
Monitoreo vs Dosificación (4)

- Para el futuro, el monitoreo de los ACOD, será importante para:
 - 1.- Determinar cuando y como alguna prueba de coagulación puede ser útil.
 - 2.- Definir y trasladar los resultados de las pruebas a decisiones clínicas.
 - 3.- Relacionar niveles de anticoagulación con eficacia y seguridad.
- De momento, estas preguntas no tienen respuesta clínica útil.

Figura 26.

Hasta ahora todos los estudios multicéntricos se centraron en investigar que los ACOD fueran, al menos, no-inferiores a la warfarina en la prevención y tratamiento de eventos tromboticos o tromboembolicos y tuvieran, menos, o al menos no más, complicaciones hemorrágicas que la warfarina. Los resultados, hasta ahora, en general, así lo demuestran, y con eso se conformaron los investigadores, pensando que la ausencia de controles de laboratorio y la facilidad de su manejo clínico, serían suficientes para imponerse sobre los dicumarínicos.

Pero: ¿qué pasaría si encontráramos pruebas de laboratorio que optimizaran el efecto antitrombótico de los ACOD y disminuyeran aún más las complicaciones trombóticas?. Sería un gran avance y ahí si no habría excusas para no cambiar nuestro paradigma de anticoagulación oral hacia los ACOD.

Es por eso que sería prudente seguir buscando pruebas de laboratorio que nos permitan un monitoreo aceptable del efecto anticoagulante plasmático confiable y medible y que podrían optimizar aún más dicho tratamiento¹³. De hecho ya se están postulando pruebas de laboratorio para este fin como lo sugiere un reciente trabajo usando una modificación de la prueba con veneno de víbora de Russell ^{14,15}, para rivaroxabán.

De momento no contamos con esas pruebas o al menos no se han estandarizado para dar respuestas clínicas útiles a estas preguntas y de aparecer alguna prueba adecuadamente contrastada, se eliminaría una de las grandes ventajas de los ACOD, la de no necesitar pruebas de control de laboratorio, a no ser que el monitoreo rutinario optimizara en forma importante su efecto terapéutico.

Bibliografía capítulo 6.

¹ Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* ,2013; 112:1973-9.

² Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khatib SM, et al. Amiodarone, anticoagulation and clinical events in patients with atrial fibrillation. Insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(15):1541-1550.

³ Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, et al. Edoxaban vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Amiodarone. Subgroup Analysis of the Engage AF-TIMI 48 Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2239-2245.

⁴ Baglin TJ. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Hemost* 2013;11(Suppl 1):122-8.

⁵ Alexander Turpie (McMaster University, Hamilton, ON) *Heartwire* August 04, 2014

⁶ Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014; 349:g4670.

⁷ Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014; 349:g4747.

⁸ Charlton B, Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ* 2014; 349:g4681.

⁹ Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014; 349:g4517.

¹⁰ Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial [Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321-328.

¹¹ Goldhaber, SZ, Ruff, CT. NOAC update on dosing and transitioning. TheHeart.org on Medscape. October 16, 2014.

¹² García D, Barret YC, Ramaciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulants effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Hemost* 2013;11:245-52).

¹³ Altman R. New oral anticoagulants: are coagulation units still required? *Thrombosis Journal* 2014; 12:3 doi:10.1186/1477-9560-12-3.

¹⁴ Altman R, González CD. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs *Thrombosis Journal* 2014; 12:7 doi:10.1186/1477-9560-12-7.

¹⁵ Altman, R, González, CD. Supporting the use of a coagulometric method for rivaroxaban control: a hypothesis-generating study to define the safety cut-offs. *Thrombosis J*, 2015; (2015) 13:26 DOI 10.1186/s12959-015-0058-9.