



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Ventajas e inconvenientes de los nuevos  
anticoagulantes orales**

Autor: Beatriz Somoza Fernández

Tutora: Marisol Fernández Alfonso

Convocatoria: Junio 2017

## 1. RESUMEN

Los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) han supuesto durante años la principal estrategia farmacológica de la anticoagulación oral para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Sin embargo, dicho tratamiento cuenta con limitaciones que interfieren en el desarrollo de las actividades diarias, especialmente, del paciente joven, y que afectan por consiguiente a su calidad de vida, tales como la necesidad de monitorización, riesgo de hemorragia e interacciones con alimentos ricos en vitamina K y otros fármacos de frecuente uso. Estas limitaciones se han visto en gran medida solventadas con la irrupción de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) que, en líneas generales, han demostrado no inferioridad en cuanto a eficacia y mayor seguridad que los AVK. Este hecho ha traído consigo incertidumbre al profesional sanitario, que encuentra en las dificultades del tratamiento con NACOs (especialmente la aún escasa existencia de estudios a largo plazo fuera de ensayo clínico y el precario conocimiento acerca de la reversión de su efecto anticoagulante) un importante reto a afrontar para que sus comentadas ventajas se vean traducidas en la mejora de la calidad de vida del paciente. La superación de estas barreras clínicas, junto a otras de índole económico y administrativo, abrirían la puerta a un nuevo paradigma de la anticoagulación oral.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

*“Mujer de 20 años, en tratamiento con anticonceptivos orales, que acude a urgencias por dolor e impotencia funcional en miembro inferior derecho desde hace aproximadamente 72 horas. No refiere traumatismo previo ni disnea asociada y se encuentra afebril. Se realiza una ecografía y un angioTC en los que se objetiva una trombosis venosa profunda que afecta a vena cava infrarrenal, ilíaca y femoral derecha. Se inicia perfusión de heparina no fraccionada (HNF), cambiando a heparina de bajo peso molecular (HBPM) al tercer día. Tras cinco días de heparinización, se pauta anticoagulación oral con warfarina en dosis de 42,50 mg/semana. La paciente permanece estable, sin incidencias, por lo que se decide alta y control por parte del servicio de Hematología. Tras cuatro meses, a pesar de continuos ajustes de la pauta del anticoagulante oral y un buen cumplimiento terapéutico por parte de la paciente, no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3). De esta forma, se decide tratamiento con una inyección subcutánea de HBMP Hibor 7500 UI cada 24 horas. Diez meses más tarde, dada la estabilidad de la paciente y un estudio de hipercoagulabilidad dentro de la normalidad, se retira el tratamiento con HBPM y es dada de alta”*

Como este caso, son muchos los pacientes jóvenes que sufren episodios trombóticos que interfieren con sus actividades diarias e imposibilitan el desarrollo de un modo de vida acorde con sus obligaciones, responsabilidades y recreo, no sólo como consecuencia de las secuelas de

la enfermedad, sino también debido a las limitaciones del tratamiento con AVK. La dificultad en el mantenimiento de un INR en rango, con las consiguientes y frecuentes visitas a los servicios de control, así como las precauciones que han de tomarse con la dieta y la realización de actividades físicas, y el miedo ante la posibilidad de hemorragias o trombos, inducen al planteamiento de la utilización de otro tipo de tratamiento que permita al paciente joven tener una vida activa y segura, conforme a su edad, lo más parecida posible a la que podría llevar si dicho evento, de considerables repercusiones psicológicas, no hubiera ocurrido.

### 1.1 Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y secuela post-trombótica

La trombosis venosa profunda (TVP) es una enfermedad de alto interés clínico, debido a la morbimortalidad asociada y sus consecuencias sanitarias y sociales<sup>1</sup>. Consiste en la formación de un trombo en el sistema venoso profundo, que puede desaparecer al ponerse en marcha los mecanismos fisiológicos de la fibrinólisis o bien extenderse, llegando a ocluir el flujo venoso, fragmentarse y migrar al corazón derecho y la arteria pulmonar, dando lugar a un embolismo pulmonar (EP). Otras complicaciones que conlleva son gangrena venosa con frialdad y dolor del miembro afecto, cianosis, insuficiencia venosa, trastornos tróficos y ulceración cutánea<sup>2</sup>.

Aunque la incidencia de TVP y EP es menor en niños y jóvenes, sus consecuencias pueden ser igualmente devastadoras. El primer mes de vida y la adolescencia constituyen las etapas de mayor riesgo de sufrir un evento tromboembólico para pacientes con catéteres venosos centrales, problemas de circulación o trombofilias y otras condiciones subyacentes, mientras que, en mujeres adultas jóvenes, la mayor incidencia de estos eventos se asocia con la toma de anticonceptivos orales (tabla 1).

Catéter venoso central	Enfermedades Renales (Síndrome Nefrótico)
Cáncer/quimioterapia	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Enfermedades Cardíacas Congénitas	Asfixia Perinatal
Trauma/cirugía/inmovilización	Diabetes Materna
Trombofilias Hereditarias	Deshidratación
Anticonceptivos orales, tabaco, obesidad	Sepsis/Varicela
Enfermedades Autoinmunes	Infusión de concentrados de Factores

**Tabla 1. Factores de riesgo para TVP en población joven**

Modificado de: Altuna D. Trombosis en Pediatría. Hematología [Internet]. 2013 [citado Feb 2017]; 17(número extraordinario):38-43.

Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17.n.extra.38.43.pdf>

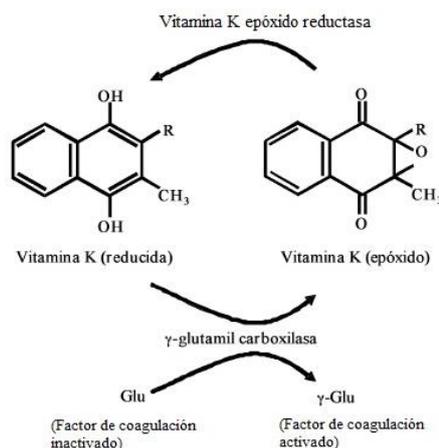
### 1.2 Terapia anticoagulante

Si bien existen guías de práctica clínica para el manejo del evento en jóvenes, la evidencia clínica existente procede principalmente de estudios realizados en adultos mayores. Su tratamiento y prevención requieren la participación de profesionales hematólogos expertos en desórdenes de la coagulación en personas jóvenes y la consideración de las circunstancias

personales de cada paciente de cara a un tratamiento a largo plazo, con el propósito de optimizar su nivel de funcionalidad en los estudios, trabajo, familia y/o sociedad<sup>3</sup>.

Los objetivos del tratamiento de la TVP son la prevención de la EP y la restauración del carácter patente de las venas y la función valvular a fin de prevenir el síndrome posflebítico y la recurrencia de TVP y/o EP. Sin un tratamiento anticoagulante adecuado durante la fase aguda, el 50% de los enfermos con TVP sufrirá una EP. El tratamiento sigue siendo crucial tras la fase aguda; sin las medidas oportunas, alrededor del 40% de los pacientes sufrirá una recurrencia durante los 10 años siguientes al primer evento<sup>4</sup>.

Se debe comenzar con un agente de efecto anticoagulante inmediato como la heparina. Se considera como tratamiento convencional el consistente en 5 días con heparina seguidos de administración oral de un AVK, por ejemplo, warfarina o acenocumarol (anticoagulante más ampliamente utilizado en nuestro país y comercializado como Sintrom<sup>®</sup>), que inhiben la vitamina K epóxido reductasa limitando la producción de factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X y proteínas C y S). Los precursores de dichos factores requieren para su activación la carboxilación de sus residuos de ácido glutámico, para lo cual es necesaria la presencia de una forma reducida de la vitamina K como cofactor (hidroquinona). Se trata, por tanto, de un mecanismo de acción indirecto, ya que no alteran la cascada de coagulación mediante la interacción directa con factores que formen parte de la misma (figura 1).



### Figura 1. Papel de la vitamina K en la activación de factores de coagulación

Modificado de: Montes R, Nantes O, Molina E, Zozaya J, Hermida J. Predisposición genética al sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes orales. Anales Sis San Navarra [Internet] Dic 2008 [citado Feb 2017]; 31(3):247-257. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000500005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000500005&lng=es)

Sin embargo, en los pacientes así tratados, la extensión de la TVP hacia las venas proximales o una EP se pueden esperar en un 8%. Además, el tratamiento con AVK requiere monitorización de acuerdo con el tiempo de protrombina, expresado con referencia a un estándar internacional: INR (International Normalized Ratio). Este hecho obliga al paciente a desplazarse al

correspondiente servicio de control del mismo, con regularidad variable en función de su adecuación al rango (2-3)<sup>5</sup>.

Así, se recogen las principales desventajas de los AVK:

- Margen terapéutico estrecho.
- Interacciones con alimentos ricos en vitamina K (ej.: espinaca, coliflor, col) y fármacos de uso frecuente, tales como paracetamol, ibuprofeno, omeprazol o levotiroxina.
- Tiempo en rango terapéutico del 60-70%.
- Las complicaciones hemorrágicas en pacientes de alto riesgo pueden alcanzar el 17%.
- Efecto teratógeno.
- Inicio lento del efecto (24-72 horas, hasta el agotamiento de las reservas de vitamina K) y consiguiente necesidad de iniciar el tratamiento agudo con heparina.
- Variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a una dosis concreta, que se podría deber a la variabilidad genética por los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas vitamina K epóxido reductasa y el citocromo P450 (CYP2C9).

Por todo ello surge la necesidad de desarrollar nuevos anticoagulantes de administración oral, con farmacocinética y farmacodinamia más predecibles, mayor rango terapéutico, menor riesgo de sangrado, dosis fija que no requiera monitorización, y sin interacciones con otros fármacos frecuentes y/o alimentos. Así, los NACOs o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), destinados principalmente a la inhibición específica del factor X activado (FXa) y de la trombina (IIa), superan las desventajas de los AVK, y aunque aún existen pocos datos de uso en nuestro medio, son múltiples los ensayos clínicos que avalan sus beneficios clínicos en morbimortalidad, lo que ha permitido el desarrollo de un nuevo y esperanzador contexto terapéutico en la anticoagulación oral.

De esta manera, como el caso expuesto de la paciente que, ante la dificultad en el control del INR, ve como única alternativa la administración diaria de heparina subcutánea, serían numerosas las personas que se beneficiarían ante el uso de los NACOs. Los pacientes jóvenes con TVP en tratamiento con NACOs tienen la posibilidad de ver su enfermedad bajo control, sin miedos, con la oportunidad de desarrollar una vida ininterrumpida ante los desplazamientos para llevar a cabo la monitorización. Además, cabe destacar otras diversas indicaciones o situaciones en las que emplear NACOs traería consigo enormes beneficios:

- Pacientes con contraindicación específica al uso de AVK.
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos o hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR

- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional<sup>6</sup>.

### 3. OBJETIVO

Este trabajo se ha desarrollado a partir de los siguientes objetivos:

1. Exponer el mecanismo de acción y farmacocinética de los principales NACOs.
2. Estudiar la percepción del paciente sobre su patología, su tratamiento con AVK y la repercusión en su calidad de vida de las dificultades que entraña, exponiendo así la posibilidad de solventarlas mediante el tratamiento con NACOs.
3. Revisar los avances que han supuesto los NACOs en el tratamiento de la TVP y su evidencia clínica, eficacia y seguridad comparada con los AVK mediante la recopilación de la información aportada por los ensayos clínicos realizados hasta el momento.
4. Por último, exponer las posibles dificultades que entraña el tratamiento con NACOs y las nuevas estrategias y antídotos disponibles que solventan dichos inconvenientes.

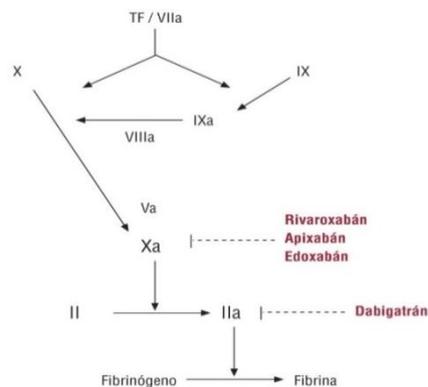
### 4. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica mediante la búsqueda con las palabras clave “nuevos anticoagulantes orales”, “antagonistas de la vitamina K”, “trombosis venosa profunda”, “calidad de vida”, “antídoto” en las bases de datos Pubmed, Elsevier, Google Académico y Scielo, centrada en los años comprendidos entre 2009 hasta la actualidad, con el objetivo de acceder a los estudios y revisiones más recientes en inglés y en castellano relativos a los AVK y NACOs. Se consultaron sus fichas técnicas en las páginas de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), además de guías de práctica clínica, revistas y libros especializados de medicina y farmacología. El caso clínico expuesto procede de la historia clínica de un familiar que sufrió un episodio tromboembólico en agosto de 2012.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 5.1. Mecanismo de acción y farmacocinética de los principales NACOs

Los NACOs cuentan con una serie de peculiaridades en su mecanismo de acción y farmacocinética respecto a los AVK que se traducen en la resolución de las limitaciones de estos últimos. De modo general, inhiben sus dianas terapéuticas (figura 2) directamente, no a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos como los AVK; su inicio de acción es rápido, no requieren monitorización y se administran en dosis fija<sup>7,8,9</sup>.



**Figura 2. Dianas terapéuticas de los principales NACO en la cascada de coagulación.**

Tomado de: Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2013 [citado Marz 2017]; 13(C):33-41. Disponible en:

<http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel/articulo/90194342/>

### A. Inhibidores de la trombina

Son antagonistas competitivos y reversibles de la trombina capaces de inhibir su función, tanto de la fracción soluble como la unida a fibrina. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina, su inhibición impide la formación de trombos:

*Dabigatrán etexilate* (Pradaxa<sup>®</sup>): profármaco, es transformado por esterasas en el hígado a dabigatrán (metabolito activo) sin utilizar citocromo P450, por lo que tiene baja interacción con otros fármacos. Tiene biodisponibilidad oral baja (7,2%), un pico plasmático en 1,5-3 horas y t<sub>1/2</sub> de 12-17 horas. Se excreta principalmente por orina (80%).

### B. Inhibidores del FXa

Actúan inhibiendo el FXa libre, unido al complejo protrombinasa (junto al cofactor V), y al FXa asociado a trombina:

*Rivaroxabán* (Xarelto<sup>®</sup>): tiene 80% de biodisponibilidad, alcanzando un máximo plasmático en 3-4 horas. Su t<sub>1/2</sub> varía según la función renal (5-9 horas en jóvenes y 11-13 horas en adultos mayores). Un tercio se excreta vía renal sin metabolizar, y el resto de forma inactiva vía renal y en heces en partes iguales.

*Apixabán* (Eliquis<sup>®</sup>): posee una biodisponibilidad mayor del 50% con máximo plasmático en 3 horas y t<sub>1/2</sub> de 12. El aclaramiento renal es responsable del 27% del total, siendo la excreción mayoritariamente fecal.

*Edoxabán* (Lixiana<sup>®</sup>): con una biodisponibilidad del 62%, alcanza sus concentraciones máximas en 1-2 horas. El 50% se elimina por vía renal, representando el metabolismo y la excreción biliar/intestinal el resto del aclaramiento. La t<sub>1/2</sub> es de 10 a 14 horas.

Los cuatro NACO citados son sustratos de la glucoproteína P (gp-P); además, los inhibidores del FXa, a diferencia del dabigatrán, sí son metabolizados mediante el citocromo CYP3A4, por

lo que su administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 y de la gp-P está contraindicada (tabla 2).

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Interferencia citocromos	No	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Interacciones que pueden requerir ajuste de dosis	quinidina, amiodarona, verapamilo	rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan	rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan	rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan
Fármacos contraindicados	ketoconazol, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus, dronedarona	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir

**Tabla 2. Principales interacciones medicamentosas de los NACOs.**

Modificado de: Escolar-Albaladejo G, García-Frade J, Lopez-Fernandez M, Roldán-Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2012. [citado Marz 2017].

Disponible en:

<http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-NAO-MODIFICADA-diciembre-2012-R.pdf>

### C. Inhibidores de epóxido reductasa de vitamina K

*Tecarfarina*: se trata de un nuevo AVK con una  $t_{1/2}$  de 119 horas. Su estructura y mecanismo de acción son análogos a la warfarina y la monitorización se realiza mediante la determinación del INR, pero a diferencia de la warfarina, es metabolizada por esterasas, por lo que carece de interacciones con fármacos metabolizados a través del CYP y de variaciones inter e intraindividuales debidas a la variabilidad genética del sistema del CYP<sup>7</sup>.

Dado su mecanismo de acción, al no tratarse de un anticoagulante de acción directa, para la elaboración del trabajo no se ha considerado la tecarfarina como un NACO propiamente dicho, por lo que se ha excluido de la búsqueda realizada para revisar la bibliografía disponible en cuanto a su eficacia y seguridad, que se ha centrado en los NACOs de acción directa de mayor evidencia clínica hasta el momento (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

#### 5.2. Percepción y preocupación del paciente sobre la TVP y su tratamiento con AVK

La satisfacción del paciente con su tratamiento y las limitaciones que éste le impone, cobran especial importancia en jóvenes que encuentran sus vidas paralizadas ante el evento tromboembólico. En diversos estudios (que han puesto de manifiesto la baja autoestima de estos pacientes, su mayor ratio de prescripción de antidepresivos y ansiolíticos, y sus dificultades psicológicas de adaptación a las actividades cotidianas), llegan a describir su situación como una

experiencia de pérdida de la sensación de inmortalidad juvenil, una percepción de ser diferente y de vivir en un cuerpo en estado de alarma<sup>10</sup>. Como profesionales sanitarios, resulta de crucial importancia tener en mente las palabras de Samuel Z. Goldhaber (profesor de medicina en la Universidad de Harvard y director del grupo de investigación en trombosis del hospital Brigham and Women en Boston), quien recalca la trascendencia de reconocer las secuelas psicológicas del evento y de pararnos a preguntar al paciente cómo está lidiando emocional y psicológicamente con el mismo, proporcionándole educación sanitaria adecuada<sup>11</sup>.

En el contexto, por tanto, de un evento de tal repercusión psicológica en el paciente, no sólo deben ser consideradas las consecuencias de la propia TVP o EP en su calidad de vida, sino también las que acompañan al tratamiento. Dada la elevada prevalencia de pacientes anticoagulados en todo el mundo, existen numerosos estudios que analizan las indicaciones, grado de control y complicaciones del tratamiento con AVK. Sin embargo, son escasos los estudios encontrados que analicen la calidad de vida del paciente.

Cabe destacar los resultados de un estudio, realizado en 140 pacientes mayores de 18 años tratados con AVK seguidos en un ambulatorio de anticoagulación oral en Rio Grande do Sul, que se elaboró a partir un cuestionario para la evaluación de, entre otros, la percepción del paciente sobre su tratamiento mediante seis preguntas calificadas para un total de un score de 0 a 100 puntos. Se atribuyó un número ordinal a cada respuesta, comenzando con el número 0 como peor percepción sobre la terapéutica, y concluyendo con el 100 como percepción óptima. El promedio del score fue de  $67,8 \pm 12,8$  (tabla 1). Las principales preocupaciones comprendidas como limitantes fueron la toma diaria de la medicación durante un largo período de tiempo, los efectos adversos y la necesidad de realización periódica de exámenes de sangre<sup>12</sup>.

Pregunta	n (%)
Preocupación en cuanto a la posibilidad de hemorragia	96 (68,6)
Limitaciones diarias consecuencia del tratamiento	18 (12,8)
Presencia de hemorragia	46 (32,8)
Necesidad de transfusión	4 (2,9)
Incomodidad por la realización periódica de análisis	30 (20,4)
Preocupación con el uso diario de medicación	133 (95)
Score de porcentaje de puntos	$67,8 \pm 12,8$

**Tabla 1. Percepción del paciente sobre las complicaciones de su tratamiento con AVK** (expresada en número y porcentaje de pacientes que indicaron preocupación para cada pregunta). Modificado de: Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Uso crónico del anticoagulante oral. Implicaciones para el control de niveles adecuados. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 [citado Marz 2017]; 93(5):538-542. Disponible en:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001100017&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001100017&script=sci_arttext&tlng=es)

De forma similar, se realizó un estudio descriptivo transversal en un ambulatorio de anticoagulación oral en el Estado de Sao Paulo en una muestra conformada por 178 pacientes en control INR mayores de 18 años. En este caso, se evaluó la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) mediante el cuestionario SF-36, conformado por 36 preguntas (puntuadas de igual manera de 0 a 100), agrupadas en ocho dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental, incluyendo además una pregunta de transición sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior). Con relación a la evaluación de la CVRS se obtuvo mejor evaluación para la dimensión aspectos sociales ( $82 \pm 26,6$ ) y peor para aspectos físicos ( $54,8 \pm 47,8$ ). Los otros seis dominios del SF-36 tuvieron variación entre 66,5 (salud mental) y 62,9 (aspectos emocionales)<sup>13</sup>.

Por otro lado, el “*Estudio del Perfil Sociosanitario del Paciente Anticoagulado en España*”, realizado por la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN), basado en 388 encuestas a pacientes realizadas en 31 centros de 9 provincias españolas, recoge las percepciones de los propios pacientes anticoagulados sobre su tratamiento y calidad de vida. El 95,7% de ellos tomaban un AVK, de los cuales, encontraban especial dificultad para la realización del control por lejanía del centro de salud un 5,1% y por la necesidad de realizar más de una visita (prueba y recogida de resultados) al mismo un 3,4%. El 32,2% de los pacientes acudían acompañados a la realización del control<sup>14</sup>.

### 5.3. Ventajas de los NACOs

#### **A. Evidencia clínica en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa**

En los estudios realizados hasta el momento, de forma simplificada, los NACOs han demostrado un efecto similar a los AVK en reducción de morbilidad y prevención de recurrencias, con menor incidencia de complicaciones hemorrágicas<sup>15,16</sup>:

#### ***Dabigatrán***

Uno de los ensayos más relevantes que avala el dabigatrán respecto a la warfarina para el tratamiento del tromboembolismo venoso es el estudio doble ciego RE-COVER. Con el objetivo de comparar su seguridad y eficacia, se reclutaron pacientes que, tras el correspondiente tratamiento inicial con anticoagulación parenteral, continuaron durante 6 meses, según aleatorización, con dabigatrán administrado a una dosis fija de 150 mg dos veces al día, o con warfarina en dosis según control INR. No hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a la prevención de tromboembolismos recurrentes o mortales, tasas de hemorragias mayores, ni en la frecuencia de efectos adversos (exceptuando la dispepsia como único evento adverso atribuible a dabigatrán); sin embargo, dabigatrán se asoció con una tasa

menor de hemorragia no clínicamente relevante. Se concluyó que dabigatrán tiene una eficacia comparable con warfarina y que, por tanto, podría constituir una alternativa más conveniente dada la ausencia de interacciones conocidas con alimentos y sus mínimas interacciones con otros fármacos, lo que se traduce en que no requiere pruebas de coagulación de sangre de rutina<sup>17</sup>.

A raíz de estos resultados, con el fin de estudiar la eficacia y seguridad del dabigatrán para la profilaxis a largo plazo tras un tromboembolismo, se realizaron dos estudios con diseño aleatorio y doble ciego, con pacientes que habían completado por lo menos 3 meses de tratamiento anticoagulante. En el estudio denominado RE-MEDY, dabigatrán demostró no-inferioridad respecto a la warfarina para la prevención del tromboembolismo venoso recurrente con menor riesgo de sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE, en el que se comparó dabigatrán con placebo, el primero redujo la tasa de tromboembolismo venoso recurrente, pero con mayor riesgo de sangrado<sup>18</sup>.

### **Rivaroxabán**

El estudio EINSTEIN DVT comparó, en pacientes con TVP, el tratamiento con rivaroxabán (15 mg/12 h durante tres semanas, seguido de 20 mg/día durante 3, 6 ó 12 meses, según se requiriera), con el tratamiento estándar (enoxaparina 1 mg/kg/12 h durante al menos cinco días seguida de warfarina 3, 6 ó 12 meses en dosis según control INR). Rivaroxabán fue igual de efectivo y seguro que la combinación de enoxaparina y warfarina, con la ventaja de no requerir el tratamiento inicial con HBPM. Más adelante, se desarrolló el estudio EINSTEIN EXT en pacientes que hubiesen recibido alguno de los tratamientos anteriores durante 6-12 meses si persistían con factores de riesgo para trombosis. Con el objetivo de estudiar la eficacia y seguridad de rivaroxabán para la profilaxis a largo plazo tras tromboembolismo, se aleatorizaron los pacientes a recibir rivaroxabán 20 mg/día o placebo. Rivaroxabán redujo en un 82% el riesgo de trombosis recurrente con seguridad similar. Estos resultados sugieren que rivaroxabán también parece constituir una buena alternativa frente a AVK para profilaxis secundaria a largo plazo<sup>19</sup>.

### **Apixabán**

En el estudio AMPLIFY, aleatorizado y doble ciego, se comparó la eficacia y seguridad de apixabán (10 mg/12 horas durante 7 días, seguidos de 6 meses con 5 mg/12 horas), con el tratamiento convencional en pacientes con TVP. Los resultados demostraron que apixabán era tan eficaz como el tratamiento con enoxaparina más warfarina, y se asoció con una reducción del 69% de hemorragias mayores<sup>20</sup>. Continuando la misma línea de investigación que los anteriores NACOs, se desarrolló el estudio AMPLIFY EXT, el cual comparó la eficacia y seguridad de apixabán en dosis 2'5 ó 5 mg dos veces al día, con placebo, en pacientes con TVP

que habían sido tratados durante 6-12 meses con tratamiento anticoagulante estándar o apixabán. Ambas dosis de apixabán redujeron el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente<sup>21</sup>.

### ***Edoxabán***

El ensayo clínico aleatorizado y doble ciego HOKUSAI-TVE comparó la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes con TVP iniciado con heparina durante al menos 5 días, continuado con edoxabán (60 mg una vez al día), o con warfarina (en dosis según INR) durante 3-6 meses. El tratamiento con edoxabán resultó ser no inferior respecto a la eficacia, y demostró menor tasa de hemorragias mortales e intracraneales, aunque la diferencia entre ambos grupos respecto al sangrado mayor no alcanzó significancia estadística<sup>22</sup>.

La EMA recoge las indicaciones aprobadas para estos cuatro NACOs ya comercializados; entre ellas, se encuentra el tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y EP<sup>8</sup>. La indicación más prevalente financiada en nuestro país es la prevención de las complicaciones tromboembólicas en la fibrilación auricular no valvular (FANV).

## **B. Rentabilidad de los NACOs**

El coste del tratamiento por paciente es superior con NACOs que con AVK. Sin embargo, numerosos estudios, considerando otros costes directos del tratamiento con AVK (tales como el control INR) y el ahorro que supondría la prevención de accidentes tromboembólicos y complicaciones hemorrágicas, han demostrado una relación coste-efectividad incremental razonable, entre 13.000 y 17.000€ por cada año de vida ajustado por calidad ganado (AVAC). En España, el umbral de eficiencia se sitúa en 30.000€ por AVAC; con costes adicionales inferiores a esta cifra, los autores de las evaluaciones económicas recomiendan la adopción por parte del SNS de la intervención evaluada<sup>23</sup>.

El ya mencionado “*Estudio del Perfil Sociosanitario del Paciente Anticoagulado en España*” cifra el gasto por cada paciente y control en 10,86€ más un coste informal (por desplazamiento, tiempo o pérdida de productividad) de 7,57€ ó 15,15€ si el paciente acude acompañado.

### ***5.4. Inconvenientes y dificultades del tratamiento con NACOs***

#### **A. La prevalencia de AVK frente a NACOs**

A pesar de las ventajas expuestas de los NACOs en cuanto a eficacia y seguridad y su relación coste-efectividad razonable frente a los AVK, existe un Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS que, aunque únicamente hace referencia al empleo de NACOs en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, mantiene a los AVK como tratamiento de primera elección, reservando la prescripción de los NACOs para aquellas situaciones clínicas en que los primeros estén contraindicados, o cuando el porcentaje del

tiempo en rango INR sea inferior al 65% en los últimos 6 meses, sin contar el primer mes de tratamiento<sup>24</sup>.

Según el informe “*Adecuación de la prescripción de los NACOs en España. Propuestas de mejora*”,<sup>25</sup> sólo el 15-17% de los pacientes que los necesitan son prescritos con NACOs en nuestro país. Dicho documento avala los NACOs frente a los AVK y advierte del riesgo que entrañan para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios y para los pacientes una financiación y prescripción limitadas por una serie de barreras económicas y administrativas que se atribuyen a dos aspectos fundamentales: las irregularidades en el cumplimiento del IPT por parte de las CC.AA. (donde se toman decisiones de gestión que modifican las condiciones de financiación del SNS) y el propio ejercicio profesional. Expuestos ambos factores, dado que el presente trabajo concierne a los aspectos farmacológicos y clínicos influyentes en la calidad de vida del paciente anticoagulado, se han analizado las limitaciones que los NACOs suponen para el profesional sanitario desde este punto de vista. Sin embargo, cabe destacar como propuesta de mejora de dicho informe “la necesidad de desarrollar un consenso para definir un método que evalúe el control de la anticoagulación y se aplique por igual en todas las CC.AA. con el objetivo de lograr una prescripción comprometida con la calidad de vida de los pacientes”

## **B. Limitaciones clínicas del tratamiento con NACOs**

Son numerosos los aspectos del uso clínico de los NACOs que no se conocen bien por el momento. Se necesitan estudios a más largo plazo y fuera de ensayo clínico que proporcionen al profesional sanitario un apoyo científico a la hora de hacer frente a la incertidumbre que plantea este nuevo paradigma de la anticoagulación oral<sup>26</sup>. Ejemplos de esta situación son la falta de evidencia clínica a la hora de escoger un NACO u otro dada la ausencia de ensayos comparativos, o la existencia de situaciones clínicas en torno a las cuales no se disponen de datos suficientes de eficacia y seguridad, tales como determinados tumores, válvulas cardíacas mecánicas, o tromboembolismo asociado a síndrome anti-fosfolípido.

Por otro lado, a pesar de que este trabajo está orientado al empleo de NACOs en pacientes jóvenes, es importante destacar que estos fármacos, especialmente dabigatrán, presentan un porcentaje significativo de eliminación renal. Deben ser utilizados con precaución en pacientes con función renal comprometida, que presentarían mayor riesgo de hemorragia ante el aumento de las concentraciones plasmáticas. Esto contradice el hecho de que el receptor primordial de este tratamiento sea, precisamente, el paciente anciano, y que los participantes en los ensayos clínicos consultados sean, fundamentalmente, adultos mayores.

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta es la dificultad a la hora de abordar el seguimiento de los pacientes para detectar problemas de adherencia al tratamiento, puesto que la no

necesidad de monitorización deja obsoleta la actual estrategia de control. Además, los NACOs cuentan con una vida media corta que determina una pauta de administración de dos tomas diarias generalmente (excepto rivaroxabán), hecho que dificultaría el cumplimiento terapéutico<sup>27</sup>.

Por último, conviene recordar que todos los anticoagulantes se asocian con riesgo de sangrado. En el caso de los AVK, existen protocolos de actuación ante este tipo de reacciones adversas que incluyen antídotos conocidos y disponibles que proporcionan al profesional sanitario una seguridad basada en el conocimiento de la reversión del efecto anticoagulante (necesaria no sólo para el manejo de la hemorragia aguda, sino también para permitir procedimientos quirúrgicos de emergencia). Hasta hace poco, la ausencia de un antídoto para los NACOs era una de las principales barreras que frenaban la optimización de su empleo. Sin embargo, esta situación ha cambiado recientemente.

### **C. Reversión del efecto anticoagulante**

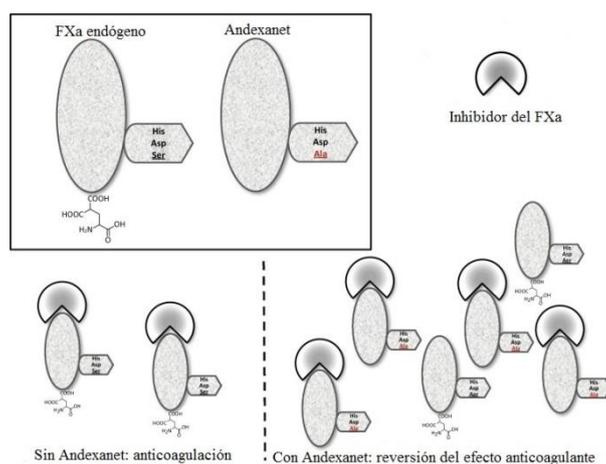
En caso de que exista un fallo en el tratamiento y se presente una hemorragia, se considera la gravedad de la misma para evaluar las pautas a seguir. Si el sangrado es leve, el mejor aliado para alcanzar la caída de las concentraciones plasmáticas de los NACOs es el tiempo, por lo que, en general, basta con recurrir a la interrupción de la anticoagulación dada su semivida relativamente corta. Es especialmente importante mantener una diuresis adecuada para la reversión del efecto de dabigatrán. El manejo de la hemorragia moderada a grave incluye medidas estándar de soporte, tales como reposición de líquidos o reemplazo del volumen sanguíneo, y si el sangrado amenaza la vida del paciente, se puede considerar la administración de preparados procoagulantes (como concentrados del complejo de protrombina activado o factor VIIa recombinante)<sup>28</sup>. La reciente aparición de antídotos específicos ha supuesto una alternativa eficaz para la neutralización de la anticoagulación:

- Antídoto para inhibidores directos e indirectos del FXa: Andexanet alfa (andexanet)

Andexanet es una proteína recombinante que imita al FXa, catalíticamente inactiva pero con capacidad de unirse al inhibidor con alta afinidad, restableciendo de esta manera la actividad del FXa endógeno (figura 3).

En estudios de fase II, dio lugar a una reversión rápida y reproducible del efecto anticoagulante (evaluada a partir de la reducción de la actividad anti-FXa, las concentraciones del inhibidor no unido y la restauración de la generación de trombina) en cohortes de voluntarios sanos que recibían un inhibidor del FXa. Se administró un bolo más una infusión de 1 a 2 horas, sin notificarse reacciones adversas graves ni detectarse anticuerpos contra FXa.

Tras este éxito en estudios de fase II, en noviembre de 2015 se publicaban los resultados de los estudios de fase III ANNEXA-A y ANNEXA-R, dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en los que se evaluó la eficacia y seguridad de andexanet en la reversión del efecto de apixaban y rivaroxaban, respectivamente, en voluntarios sanos. El efecto máximo del antídoto se observó a los 2-5 minutos con una disminución de más del 90% de la actividad anti-FXa, manteniéndose el efecto durante 1-3 horas desde el cese de la administración del fármaco<sup>29</sup>. No se observaron efectos adversos relevantes. Actualmente, se encuentra en marcha el estudio ANNEXA-4 en el que se está evaluando la eficacia y seguridad de andexanet en pacientes que presentan sangrado mayor<sup>30</sup>. En base a los resultados provisionales de este estudio, su autorización se encuentra bajo evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMUH) de la EMA<sup>31</sup>.



**Figura 3. Reversión del efecto anticoagulante mediante andexanet.**

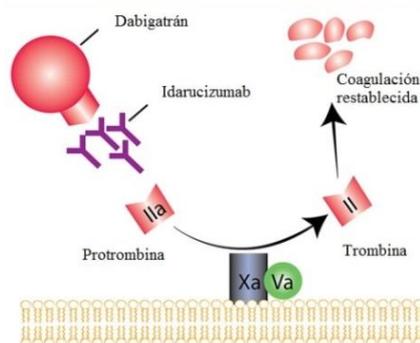
Modificado de: Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favalaro EJ. Andexanet: Effectively Reversing Anticoagulation. Trends Pharmacol Sci [Internet]. 2016 [citado May 2017];37(6):413-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614716000456>

- Antídoto para inhibidores de la trombina: idarucizumab

Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán con una afinidad 350 veces mayor que la trombina. En voluntarios sanos produjo una reversión inmediata y completa del efecto anticoagulante (figura 4).

En base a ello se realizó un estudio, aún en curso, de cohorte prospectivo para examinar su eficacia y seguridad en pacientes que presentaron sangrado grave o que requirieron cirugía o intervención urgente (RE-VERSE AD). Tras la publicación en junio de 2015 de sus resultados provisionales, en los que idarucizumab mostraba revertir de forma completa e inmediata el efecto anticoagulante de dabigatrán sin efectos adversos<sup>32</sup>, el CMUH recomendó autorizar su uso en la Unión Europea. De esta manera, actualmente se encuentra autorizado como Praxbind<sup>®</sup>,

indicado para la reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán en intervenciones quirúrgicas de urgencia o ante hemorragias potencialmente mortales o no controladas<sup>33</sup>.



**Figura 4. Reversión del efecto anticoagulante mediante idarucizumab.**

Modificado de: Mantz J. Science, Medicine, and the Anesthesiologist. Anesthes [Internet]. 2015 [citado May 2017];123(4):A21-A22. Disponible en:

<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2441323#110209192>

- Antídoto “universal” para NACOs y heparina: ciraparantag (PER977)

Ciraparantag es una molécula sintética capaz de unirse a los inhibidores del FXa, inhibidores de la trombina y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) mediante interacciones no covalentes, aunque únicamente ha demostrado una reversión dosis-dependiente de la anticoagulación en pacientes sanos a los que se había administrado edoxabán. La FDA ha asegurado la designación de una vía de desarrollo y estudio rápida del antídoto<sup>34,35</sup>.

Tras la aparición de dichos antídotos, la preocupación se dirige ahora hacia su disponibilidad en los centros sanitarios, donde deberán establecerse protocolos para asegurar su rápida administración, ya que los NACOs tienen semividas breves y el antídoto debe estar disponible en cuestión de minutos u horas<sup>36</sup>.

En caso de que este nuevo paradigma prospere, el paciente receptor de NACOs que presente una hemorragia o requiera un procedimiento invasivo urgente, podría pasar a ver cómo su vida se mantiene fuera de peligro con la administración del antídoto. Pero para ello, el profesional sanitario debe conocer primero el estado de anticoagulación evaluando qué NACO y cuándo se tomó. Es aquí donde entran en juego las pruebas de control. Si bien se ha expuesto como principal ventaja de estos fármacos la no necesidad de monitorización, existen diversas situaciones en las que resulta recomendable (sobredosificaciones o para la evaluación del cumplimiento terapéutico, además de los ya comentados sangrados o cirugías urgentes). En la actualidad se dispone de métodos sensibles y específicos para determinar el efecto anticoagulante de los NACOs, tales como Hemoclot® thrombin inhibitor para dabigatrán y tests para la determinación de la concentración anti-Xa para los inhibidores del FXa. En ausencia de

un método específico, cabe señalar que los NACOs afectan al resultado de los test más rutinarios de coagulación, como el tiempo parcial de tromboplastina activado y el tiempo de protrombina; sin embargo, dichas pruebas cuentan con escasa sensibilidad para medir el efecto anticoagulante de los NACOs, variabilidad dependiente del reactivo y falta de correlación a elevadas concentraciones del fármaco<sup>37, 38</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

- La TVP y sus complicaciones constituyen un evento de especial relevancia en el paciente joven, que encuentra en su situación una limitación en el desarrollo de sus actividades cotidianas y se ve obligado a hacer frente a importantes secuelas psicológicas. Por ello, resulta imprescindible que su tratamiento le posibilite llevar una vida activa y sin miedos. En este contexto, los AVK traen consigo un enorme impacto en la calidad de vida debido a sus interacciones, el riesgo de hemorragia y la necesidad de monitorización.
- Los NACOs comercializados hasta el momento han demostrado eficacias similares a los AVK para el tratamiento y prevención de la TVP. Sus mejores resultados en cuanto a seguridad los hacen adecuados especialmente para el paciente joven, libre de la obligación de acudir a la realización de los controles periódicos del INR. Esto conlleva situaciones de incertidumbre para los profesionales sanitarios a la hora de evaluar si dichas ventajas traerían consigo suficientes beneficios en la calidad de vida del paciente como para posicionar a los NACOs como tratamiento de primera elección frente a los AVK que, al fin y al cabo, constituyen un tratamiento conocido cuyas limitaciones sabemos controlar.
- Las dificultades que entraña el tratamiento con NACOs parecen estar difuminándose con la reciente aparición de antídotos.
- Por último, cabe destacar que, en la revisión bibliográfica realizada, se han encontrado estudios realizados en su mayoría en adultos mayores, lo cual resulta lógico analizando la edad promedio del paciente anticoagulado. Sin embargo, los NACOs deben ser administrados con precaución en situaciones de insuficiencia renal, que aparece con frecuencia en el paciente anciano. Además, sus principales ventajas están relacionadas con la posibilidad de llevar una vida más activa y segura, por lo que cabe esperar que el principal beneficiario del tratamiento con NACOs sea el paciente joven. ¿Se trata del gran olvidado del nuevo paradigma de la anticoagulación oral?

## 7. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> García-Fuster MJ, Corner MJ, Flor-Lorente B, Soler J, Campos S. Anomalías de la vena cava y trombosis venosa profunda [Internet]. 2006 [citado Feb 2017];59(2):171-5. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/anomalias-vena-cava-trombosis-venosa/articulo/13084646/>

<sup>2</sup> Madrid.org. [Internet] Madrid: Grupo Planes de Cuidados Hospital Universitario Ramón y Cajal. 2006 [citado Feb 2017]. Disponible en:

[http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3Dpc13\\_TVP.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalRamonCajal&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1202756186009&ssbinary=true](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3Dpc13_TVP.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalRamonCajal&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1202756186009&ssbinary=true)

<sup>3</sup> Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Children and Young Adults. School of Medicine - Hemophilia and Thrombosis Center, University of Colorado. [Internet]. Aurora, Colorado; 2007 [citado Feb 2017]. Disponible en:

[http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschoo/centers/HemophiliaThrombosis/resources/Documents/NG\\_VTE\\_Brochure.pdf](http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschoo/centers/HemophiliaThrombosis/resources/Documents/NG_VTE_Brochure.pdf)

<sup>4</sup> Manzano Espinosa L. Manejo del paciente anticoagulado: estrategia terapéutica y pautas de actuación en la enfermedad tromboembólica venosa. [Internet]. 1ª ed. Madrid: International Marketing & Communication (IM&C); 2014 [citado Feb 2017]. Disponible en:

<https://www.ffomc.org/sites/default/files/PAS%20ANTICOAGULACION-MONOGRAFIA.pdf#page=34>

<sup>5</sup> Weinmann Eran E, Salzman Edwin W. Trombosis venosa profunda. Rev cubana med [Internet]. 1996 [citado Feb 2017];35(2):118-135. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75231996000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231996000200007)

<sup>6</sup> Valverde Gubianas JM. acenocumarol (Sintrom®) vs Nuevos Anticoagulantes Orales. [Internet] 1ª ed. Centro de salud Fuensanta (Córdoba): Universidad Internacional de Andalucía; 2013 [citado Feb 2017]. Disponible en:

[http://dspace.unia.es/bitstream/handle/10334/2858/0569\\_Valverde.pdf?sequence=1](http://dspace.unia.es/bitstream/handle/10334/2858/0569_Valverde.pdf?sequence=1)

<sup>7</sup> Andreotti F, Pafundi T. Los nuevos anticoagulantes y el futuro de la cardiología. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2010 [citado Feb 2017]; 63(11):1223-9. Disponible en:

<http://www.revespcardiol.org/es/los-nuevos-anticoagulantes-el-futuro/articulo/13183597/>

<sup>8</sup> EMA: European Medicines Agency – Pradaxa, Xarelto, Eliquis y Lixiana : EPAR - Summary for the public [Internet]. Londres: EMA [citado Feb 2017]. Disponible en:

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

<sup>9</sup> Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2013 [citado Marz 2017]; 13(C):33-41. Disponible en:

<http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel/articulo/90194342/>

<sup>10</sup> Højen AA, Dreyer PS, Lane DA, Larsen TB, Sørensen EE. Adolescents and Young Adults Lived Experiences Following Venous Thromboembolism: It will always lie in wait. Nursing Research [Internet] Nov 2016 [citado Feb 2017];65(6):455-464. Disponible en:

[http://journals.lww.com/nursingresearchonline/Abstract/2016/11000/Adolescents\\_and\\_Young\\_Adults\\_Lived\\_Experiences.5.aspx](http://journals.lww.com/nursingresearchonline/Abstract/2016/11000/Adolescents_and_Young_Adults_Lived_Experiences.5.aspx)

<sup>11</sup> Fiandaca D, Bucciarelli P, Martinelli I et al. Psychological impact of thrombosis in the young. Int Emergency Med [Internet] Jul 2006 [citado Feb 2017]; 1(2):119-126. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02936536>

<sup>12</sup> Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Uso crónico del anticoagulante oral. Implicaciones para el control de niveles adecuados. Arq Bras Cardiol [Internet]. Ago2009 [citado Mar 2017]; 93(5):538-542. Disponible en:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001100017&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001100017&script=sci_arttext&tlng=es)

<sup>13</sup> Corbi ISA, Dantas RAS, Pelegrino FM, Carvalho ARS. Calidad de vida relacionada a la salud de pacientes que usan anticoagulación oral. Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]. Jul 2011 [citado Mar 2017];19(4):[09 pantallas]. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n4/es\\_03.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n4/es_03.pdf)

<sup>14</sup> Fernández M, Rueda Y, Villa V, Belmonte S, Stoyanova A. FEASAN (Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados). Análisis del perfil sociosanitario del paciente anticoagulado en España [Internet]. 2013 [citado 19 Marzo 2017]. Disponible en: <http://www.anticoagulados.info/upload/20130619111410.pdf>

<sup>15</sup> Berkovits Alejandro, Aizman Andrés, Zúñiga Pamela, Pereira Jaime, Mezzano Diego. Nuevos anticoagulantes orales. Rev. méd. Chile [Internet]. Oct 2011 [citado Mar 2017];139(10):1347-1355. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872011001000016](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011001000016)

<sup>16</sup> Vargas Ruiz AG, Ramírez López AN, Medina Viramontes ME. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Gaceta Médica de México [Internet]. Ene 2012 [citado Mar 2017];148:257-264. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012/gm123g.pdf>

<sup>17</sup> Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet] Dic 2009 [citado Mar 2017]; 361:2342-2352. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0906598?ssource=mfv&#t=articleResults>

<sup>18</sup> Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet] Feb 2013 [citado Mar 2017]; 368:709-718. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113697#t=articleResults>

<sup>19</sup> Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet] Dic 2010 [citado Mar 2017];363:2499-2510. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa1007903>

<sup>20</sup> Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet] Ago 2013 [citado Mar 2017]; 369:799-808. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1302507#t=article>

<sup>21</sup> Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet] Feb 2013 [citado Mar 2017]; 368:699-708. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1207541#t=articleDiscussion>

<sup>22</sup> Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet] Sep 2013 [citado Mar 2017];369:1406-1415. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1306638>

<sup>23</sup> Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. Rev Esp Cardiol Supl [Internet] Dic 2016 [citado Mar 2017];16 (A):55-59. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/acceso-los-anticoagulantes-accion-directa/articulo/90460438/#bib9>

<sup>24</sup> Suárez-Varela Pineda S, Rodríguez Pérez L, Gallego Fuentes R, Buitrago F. Prescripción de nuevos anticoagulantes orales en un área de salud. Aten Primaria [Internet] May 2017 [citado May 2017];49(5):312-313. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-prescripcion-nuevos-anticoagulantes-orales-un-S0212656716303705>

<sup>25</sup> González-Juanatey JR, Avendaño C, Suárez C, López Bastida J. Adecuación de la prescripción de los NACOs en España. Propuestas de mejora [Internet] Madrid: Daiichi-Sankyo. May 2015 [citado Mar 2017]. Disponible en:

<https://www.daiichi-sankyo.es/prensa/noticias-de-espana/ultimas-noticias-daiichi-sankyo-espana/archivo-de-compania-2014-2015/informe-nacos/>

<sup>26</sup> Escolar Albadalejo G, García Frade J, Lopez Fernandez MF, Roldán Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales [Internet] Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Dic 2012 [citado Mar 2017]. Disponible en:

[http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion\\_Guia\\_Nuevos\\_Anticoag\\_Orales\\_05112012.pdf](http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion_Guia_Nuevos_Anticoag_Orales_05112012.pdf)

<sup>27</sup> Lozano Sánchez FS. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Angiología [Internet] Sep 2012 [citado Mar 2012]; 64(5):212-217. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-nuevos-anticoagulantes-orales-el-tratamiento-S0003317012000752>

<sup>28</sup> Kazmi RS Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. Br J Clin Pharmacol [Internet] Jul 2011 [citado Abr 2017]; 72(4):593-603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195736/pdf/bcp0072-0593.pdf>

<sup>29</sup> Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med [Internet] Dic 2015 [citado Abr 2017];373:2413-2424. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1510991>

<sup>30</sup> Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med [Internet] Sep 2016 [citado Abr 2017];375:1131-1341. Disponible en:

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1607887>

<sup>31</sup> EMA: European Medicines Agency. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use [Internet] Londres: May 2017 [citado May 2017]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/05/WC500227100.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/05/WC500227100.pdf)

<sup>32</sup> Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med [Internet] Ago 2015 [citado May 2015];373:511-520. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1502000>

<sup>33</sup> EMA: European Medicines Agency - Praxbind: EPAR - Summary for the public [Internet]. Londres: EMA; Dic 2015 [actualizado May 2017; citado may 2017]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002629/WC500186050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002629/WC500186050.pdf)

<sup>34</sup> Truman JM, Kaatz S. Preclinical and clinical data for factor Xa and “universal” reversal agents. American Journal of Emergency Medicine [Internet] Sep 2016 [citado May 2017]; 34(11):39-45. Disponible en: [http://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(16\)30653-2/pdf](http://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(16)30653-2/pdf)

<sup>35</sup> López Fernández FJ, Expósito Gázquez A. Administración pública y medicamentos [Internet]. 1ª ed. Almería: ACCI ediciones; Dic 2016 [citado May 2017]. Disponible en: [https://books.google.es/books?id=OIEqDgAAQBAJ&hl=es&source=gbs\\_navlinks\\_s](https://books.google.es/books?id=OIEqDgAAQBAJ&hl=es&source=gbs_navlinks_s)

<sup>36</sup> Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost [Internet] Feb 2016 [citado May 2017]; 14(3):623–627. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13227/pdf>

<sup>37</sup> Weitz JJ. Fármacos antagonistas frente al tratamiento complementario en las hemorragias relacionadas con los NACO: ¿qué indican los datos? En: Reunión del International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Toronto. Medscape [Internet] Sep 2015 [citado May 2017]. Disponible en: [http://img.medscapestatic.com/images/848/146/848146\\_span.pdf](http://img.medscapestatic.com/images/848/146/848146_span.pdf)

<sup>38</sup> Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llauc JV, Andrés J, Gomar C. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. Rev Esp Anesthesiol Reanim. [Internet] Feb 2015 [May 2017];62(8):450-460. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-articulo-manejo-perioperatorio-los-anticoagulantes-orales-S0034935615000110?redirectNew=true>