



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

CARACTERÍSTICAS Y COMPARACIONES DE LOS
NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NAC) FRENTE A
LOS ANTIVITAMINA K.

Autor: Ana Isabel González de Canales Sarrión

D.N.I.: 47034269M

Tutor: Esperanza Pascual Sánchez-Gijón

Convocatoria:Febrero2016

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	5
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
Fármacos antivitamina K.....	8
Inconvenientes de los antagonistas de la vitamina K (AVK)	8
Nuevos anticoagulantes orales	9
Ventajas de los nuevos anticoagulantes	10
Dabigatrán etexilato (<i>Pradaxa</i>)	11
Rivaroxabán (<i>Xarelto</i>)	13
Apixabán (<i>Eliquis</i>).....	15
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

Introducción

La cascada de coagulación es un proceso natural por el cual se acaba formando un coágulo. Tiene que haber un equilibrio entre la formación de coágulos y el excesivo sangrado, hay ocasiones en las que se forma un coágulo desencadenando un daño a nivel cardiaco o cerebral. Los fármacos anticoagulantes son aquellos que previenen la formación de coágulos. Principalmente se están utilizando los fármacos antivitamina k aunque ya están comercializados los Nuevos Anticoagulantes Orales que actúan a diferentes alturas de la cascada de coagulación y presentan mejoras respecto a los anteriores.

Objetivos

Compararemos los anticoagulantes orales antivitamina k con los Nuevos Anticoagulantes Orales, analizando ventajas e inconvenientes de cada uno, así como revisar los estudios realizados.

Material y métodos

Revisión de numerosos artículos contenidos en las bases de datos AEMPS, SEMERGEN® y la Sociedad Española de Cardiología entre otros muchos.

Resultados y discusión

Los estudios demuestran que las ventajas de los Nuevos Anticoagulantes Orales superan a sus inconvenientes, aun así los fármacos antivitamina K han demostrado ser eficaces por lo que tampoco se descarta su uso.

Conclusiones

Los fármacos antivitamina K siguen siendo utilizados por multitud de pacientes debido a sus buenos resultados, aun así los Nuevos Anticoagulantes Orales han mejorado las condiciones actuales de los fármacos antivitamina K pues proporcionan una mejor calidad de vida al paciente.

ABSTRACT

Introduction

The coagulation waterfall is a natural process which ends up forming a clot. There must be a balance between clotting and excessive bleeding, there are times when a clot forms triggering a heart or brain damage. Anticoagulant drugs are those that prevent the formation of clots. Mainly antivitamin K drugs are being used although the new oral anticoagulants have been introduced on the market, these act at different levels of the coagulation waterfall and feature improvements over previous.

Objectives

We compare the antivitamin k drugs with the new oral anticoagulants, analyzing advantages and disadvantages of each, and review studies.

Materials and Methods

Review of numerous articles in the AEMPS bases, SEMERGEN® and the Spanish Society of Cardiology among others data.

Results and Discussion

Studies show that the benefits of the new oral anticoagulants outweigh its disadvantages, yet the antivitamin k drugs have proven effective so we wont discard.

Conclusions

The antivitamin k drugs are still used by many patients due to its good results yet the New Oral Anticoagulants have improved current conditions of antivitamin k drugs as they provide a better quality of life for the patient.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los trastornos vasculares de naturaleza trombótica representan la principal causa de mortalidad en los países industrializados y en vías de desarrollo. La activación de la hemostasia con generación de fibrina en el interior del vaso provoca la reducción del flujo sanguíneo, con la consiguiente isquemia y trombosis ¹. La formación de coágulos es un mecanismo complejo cuya finalidad es prevenir el sangrado tras sufrir un daño. Sin embargo, en ocasiones la formación de coágulos puede desencadenar un infarto de miocardio, infarto cerebral, o formación de coágulos en las venas o dentro de las aurículas del corazón. Una de las principales causas de la formación de coágulos es el ritmo cardiaco irregular (fibrilación auricular) debido a que el corazón no se contrae con la fuerza que debería, haciendo que la sangre se estanque en el corazón y se formen coágulos, estos coágulos se pueden desplazar llegando al cerebro quedando atrapados en alguna arteria cerebral estrecha, con lo que obstruirían el flujo de sangre produciendo un accidente cerebrovascular. Hasta un 20% de los accidentes cerebrovasculares están relacionados con la fibrilación auricular. ² y en estos casos, la administración de fármacos anticoagulantes es fundamental.

Los fármacos anticoagulantes son aquellos que impiden la coagulación de la sangre, evitando por tanto la formación de coágulos o impidiendo su crecimiento y favoreciendo su disolución (desaparición) en caso de que ya se hayan formado. ³

A la hora de **clasificar** los fármacos anticoagulantes podemos ver que hay muchos tipos, los más utilizados son las heparinas para la administración intravenosa o subcutánea y los derivados de la 4-hidroxycumarina como el Acenocumarol (*Sintrom*®) y la Warfarina (*Aldocumar*®) para la administración oral. Su descubrimiento se remonta al año 1922, a raíz de la observación en Canadá de una nueva enfermedad que afectaba al ganado vacuno y que causaba su muerte por hemorragias. Pero no fue hasta el año 1941 cuando estos fármacos se introdujeron en la práctica clínica como prevención del infarto agudo de miocardio. Han sido el modelo farmacológico más utilizado, especialmente desde que se demostró que la warfarina es más efectiva que el Ácido acetil salicílico en la prevención del embolismo de origen cardiaco, asociado a la fibrilación auricular. Esta nueva situación clínica, ha provocado dada la alta frecuencia de la fibrilación auricular en la población de más de 70 años, un crecimiento exponencial del número de pacientes que toman antivitaminas K. Durante más de 50

años Warfarina y Acenocumarol, como fármacos anticoagulantes antivitamina K, han marcado el modelo mayoritario en tratamientos anticoagulantes, aunque están lejos de ser el anticoagulante ideal, dados los inconvenientes derivados de su farmacocinética, necesidad de controles periódicos del grado de coagulación y sus complicaciones hemorrágicas derivadas de su uso. Su mecanismo de acción se basa en interferir en el metabolismo de la vitamina K, con el resultado de una disminución plasmática de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes (factores II, VII, IX y X) y de dos inhibidores naturales de la coagulación, las proteínas S y C2. Su metabolización es a través de la enzima CYP2C9 del sistema del citocromo P450. Las diferencias entre ambos son básicamente farmacocinéticas y farmacodinámicas, siendo la semivida de la Warfarina más larga que la del Acenocumarol (29-45 horas frente a 0,5-9 horas) ⁴.

En la última década, se han desarrollado nuevos inhibidores orales de la trombina o factor II activo :Dabigatrán (*Pradaxa*®) y del factor X activo: Rivaroxabán (*Xarelto*®) y Apixabán (*Eliquis*®) que presentan las ventajas de no requerir monitorización y escasas interacciones farmacológicas entre otras muchas. Tienen un efecto selectivo en un único factor de la coagulación, actuando de forma directa y reversible. Estudios clínicos recientes demuestran su utilidad en la prevención del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica mayor, así como en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular y en el tratamiento del tromboembolismo venoso. Es probable que a corto plazo estos fármacos sustituyan a los antivitamina K en diversos escenarios clínicos que cursan con trombosis. ¹

El anticoagulante ideal debería cumplir todos estos requisitos:

- ▶ Inicio rápido de acción. No precisar terapia puente
- ▶ Vida media corta
- ▶ Amplia ventana terapéutica, que discrimine dosis eficaz/toxica
- ▶ Efecto terapéutico. Dosis fijas. Mínimos cambios de dosis
- ▶ Ausencia de interacciones con alimentos
- ▶ Baja interacción con fármacos
- ▶ No precisar monitorización de forma rutinaria
- ▶ Tener opción a monitorizar en situaciones especiales de riesgo
- ▶ Farmacocinética bien definida en Insuficiencia renal o hepática

- ▶ Reversibilidad fácil. Disponibilidad de antídoto
- ▶ Coste/efectividad

5

Nosotros nos vamos a centrar en los Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO) debido a que son los que ofrecen una mejor aproximación al anticoagulante ideal.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es comparar los nuevos anticoagulantes orales (NACO) entre sí y con los Antivitamina K observando las ventajas e inconvenientes de cada uno.

Además, se pretende revisar los estudios que plantean la sustitución de estos nuevos fármacos anticoagulantes orales frente a los fármacos Antivitamina K.

METODOLOGÍA

La metodología mediante la cual se desarrolla el estudio acerca de los nuevos anticoagulantes orales y de los Antivitamina K consiste en una revisión bibliográfica de diferentes bases de datos científicas. Por ello decimos que es un estudio descriptivo en el cual la principal fuente bibliográfica utilizada ha sido la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Gracias a esta fuente he podido extraer información sobre las fichas técnicas de los fármacos, como de sus características y propiedades de interés. Además he podido obtener artículos relacionados a través de La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN®) entre otros muchos. Para acceder a estas dos últimas fuentes he tenido que entrar a través de los ordenadores de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fármacos antivitamina K

La forma de monitorizar el tratamiento con Antivitamina K (AVK) es a través del **ratio normalizado internacional (INR)**, que no es más que una forma de estandarización del tiempo de protrombina a través de una fórmula matemática que tiene en cuenta el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina utilizada como reactivo para realizar el tiempo de protrombina, así como el tiempo de protrombina del paciente y de un plasma control.

Los rangos terapéuticos de INR óptimos para cada paciente dependen de la patología por la que se indica el tratamiento con AVK. Hay que tener en cuenta que un uso terapéutico efectivo y seguro es aquel que tiene una intensidad de anticoagulación adecuada y el que mantiene durante la mayor parte del tiempo una INR dentro del margen terapéutico.

Hay que tener en cuenta que existen contraindicaciones para la anticoagulación atendiendo, en su mayoría, a un potencial riesgo hemorrágico, y que es preciso confirmar objetivamente el diagnóstico por el cual se inicia la anticoagulación. Tras la administración de AVK, el efecto empieza a aparecer a partir de 2-3 días, dependiendo de la dosis administrada. La dosis oscila entre 2-4 mg/día de Acenocumarol o 5-10 mg/día de Warfarina. Varios estudios concluyen que, con la edad, aumenta la sensibilidad a la Warfarina, reduciéndose así la dosis necesaria.

Inconvenientes de los antagonistas de la vitamina K (AVK)

Pese a su eficacia los fármacos AVK tienen un margen terapéutico estrecho, entre 2 y 3 de INR (cociente internacional normalizado). Niveles de INR < 2,0 ofrecen menos protección contra el accidente cerebrovascular, mientras que los niveles por encima del rango 3,0 aumentan el riesgo de Hemorragia.

La actividad de los ACO es alterada por la alimentación como los de hoja verde por contener altas dosis de vitamina K o por la toma de otros medicamentos como los AINES.

En cuanto a las interacciones, tienen una altísima unión a proteínas y un metabolismo a través del CYP 450 con lo que tienen una lista interminable de interacciones con fármacos.

El efecto teratógeno de los dicumarínicos como la Warfarina que atraviesa la placenta debido a su bajo peso molecular puede producir la embriopatía dicumarínica (4-10% de recién nacidos), que se puede presentar con alteraciones óseas, anomalías del sistema nervioso central (atrofia del nervio óptico, microcefalia, retraso mental, espasticidad e hipotonía) y aborto espontáneo.

Hay una gran variabilidad de dosificación hasta obtener efecto terapéutico, con un inicio del efecto anticoagulante lento y una controvertida finalización de efecto anticoagulante al suspender el tratamiento.

En resumen, la terapia anticoagulante con los AVK ha demostrado ser eficaz, pero presenta desventajas que limitan su uso. El temor a las **hemorragias iatrogénicas** es la razón más importante de no prescripción y de la **elevada discontinuación del tratamiento**.⁶

Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos fármacos, que deben llevar el apellido de “directos”, no precisan de ningún cofactor, ni bloquear más de un factor de la hemostasia, de forma que el Dabigatrán, es un inhibidor directo por vía oral de la Trombina (IIa), y el Rivaroxabán y Apixabán fármacos anticoagulantes orales directos que bloquean al factor X activado.

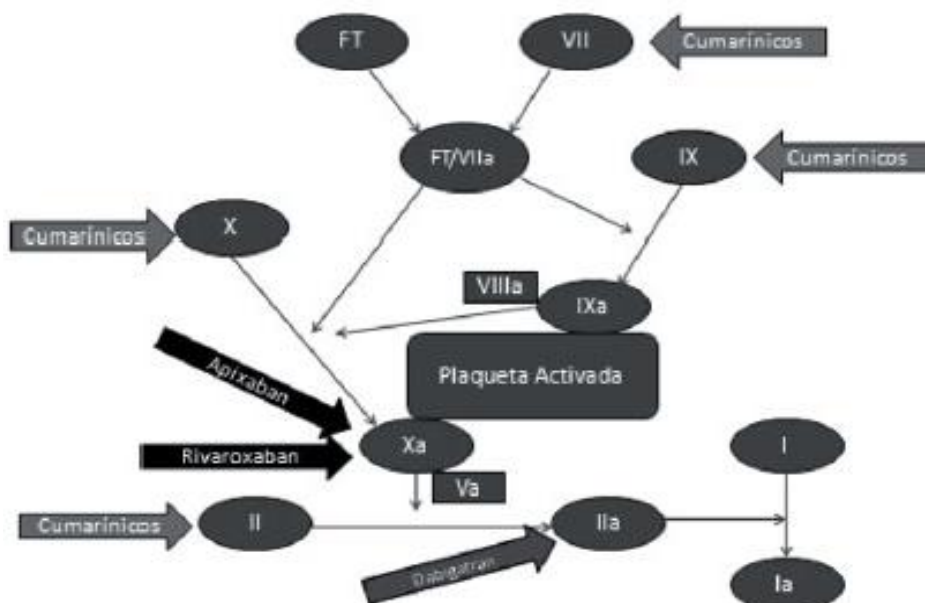


Ilustración 1: Sitios de acción de los anticoagulantes

Ventajas de los nuevos anticoagulantes

Los NACO presentan una serie de ventajas sobre los Antivitamina k. Han demostrado ser tan eficaces como la anticoagulación con Warfarina. La vida media de los NACO oscila entre 7 y 17 h, lo que permite su administración en 1 o 2 dosis diarias frente a la vida media de la Warfarina (entre 31 a 51 horas) y del Acenocumarol (entre 8 y 11 horas de vida media). Además la Warfarina presenta un comienzo de acción lento, en cambio los NACO comienzan su efecto desde las primeras horas (rápido on-off). Esta característica puede ser una ventaja a la hora de una sobredosificación o de una intervención urgente debido a que no sería necesaria una terapia puente (definida como el uso de anticoagulantes parenterales antes del procedimiento quirúrgico.⁷ Además, se emplean a dosis fijas y sin monitorización, aunque sí que precisan ajuste en insuficiencia renal significativa, si tiene una función renal normal el control se hará anual y si tiene un aclaramiento (CrCL) menor de 50ml/min la revisión se hará cada 3-4 meses.

Con la Warfarina es necesario su interrupción varios días antes de una intervención y su reintroducción 2/3 días después. Con los nuevos anticoagulantes, en la mayoría de los casos se puede interrumpir el día de la intervención y reanudar al día siguiente.

La ausencia de interacciones farmacológicas y alimentarias mejora la calidad de vida de los pacientes, que no se ven obligados a restricciones dietéticas, en muchas ocasiones incómodas y con frecuencia de consecuencias no predecibles cuando se utiliza Warfarina o Acenocumarol.

Respecto al riesgo de hemorragia intracraneal (HIC), se ha demostrado que hay menos riesgo con los nuevos anticoagulantes orales que con la Warfarina.

Aunque se encuentran en desarrollo, por el momento no hay antídotos para los NACO.

Dabigatrán etexilato (*Pradaxa*)

Es un inhibidor directo, muy específico y reversible de la trombina, que se presenta en forma de profármaco y que, a través de diferentes esterasas, se transforma a nivel gastrointestinal en su forma activa. Su metabolismo es a nivel hepático, no interviniendo el sistema del citocromo P450. Por ello presenta pocas **interacciones** farmacológicas. La interacción farmacológica más significativa es con la Amiodarona, debido a que este antiarrítmico inhibe a la glicoproteína P, transportadora del Dabigatrán. Su **eliminación** es renal en su mayor parte (80%), y el resto por vía biliar. Por este motivo la EMA lo contraindica para pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30mL/min). Durante el tratamiento debe evaluarse la función renal en situaciones clínicas que hagan sospechar su posible deterioro.⁸ Respecto a Rivaroxabán y Apixabán, cuya eliminación es menos dependiente de la función renal, es de esperar una menor probabilidad de acumulación. Actualmente este fármaco está **indicado** para la profilaxis tromboembólica en cirugía traumatológica mayor, basándose en los resultados de no inferioridad de tres estudios fase III multicéntricos y doble ciego que comparaban Dabigatrán y Enoxaparina.

El primero es el **estudio RE-MODEL**, que incluyó a 2.101 pacientes candidatos a prótesis total de rodilla, obteniéndose un resultado de eficacia del 37,7% respecto al criterio principal (enfermedad tromboembólica venosa o mortalidad de cualquier causa) con Enoxaparina frente a un 36,4% en el grupo de Dabigatrán 220 mg/día.

El segundo estudio es el **estudio RE-NOVATE**, realizado en 3.494 pacientes sometidos a prótesis de cadera con unos resultados similares.

El tercer estudio es el **REMOBILIZE**, realizado en centros de Estados Unidos.

Otros estudios todavía abiertos abarcan ámbitos como el tratamiento de la trombosis venosa, el tromboembolismo pulmonar y su prevención secundaria, y el síndrome coronario agudo.

El último ensayo clínico publicado ha sido el **estudio RE-LY(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)**, donde se comparó Dabigatrán etexilato con Warfarina en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. Con este estudio se consiguieron resultados prometedores, mayor eficacia y menos episodios hemorrágicos. Dabigatrán etexilato a una dosis de 110mg no fue inferior a Warfarina para la prevención de embolia sistémica e ictus, y obtuvo tasas

significativamente menores de hemorragia mayor, mientras que la dosis de 150mg se asoció con tasas más bajas de ictus y embolia sistémica, pero con tasas similares de hemorragia grave.

El Dabigatrán alcanza su máxima concentración en sangre entre 2-4 horas haciendo que en algunos casos y dependiendo del momento de extracción, puede alargarse hasta 14 veces el valor del control, y permanecer varios días alterado.

la toma oral, y es en ese intervalo de tiempo cuando más se alteran los tiempos básicos de coagulación.

De forma general podemos indicar que **el tiempo de trombina (TT)** es demasiado sensible, al contrario que **el tiempo de protrombina (TP/INR)** que es poco sensible e inespecífico desaconsejándose dicha prueba para conocer el nivel de coagulación de un paciente tratado con Dabigatrán; sin embargo **el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)**, aunque no sea el mejor para este fin sí que nos aporta información valiosa, especialmente en situaciones de urgencia en que las pruebas específicas no están disponibles. De momento podemos decir que el tiempo de trombina es la prueba más sensible, cuando el tiempo de trombina sea normal, nos indica que hay fármaco en plasma pero que no se trata Dabigatrán.

Por último, hablamos del **tiempo de coagulación con Ecarina**. La Ecarina es una metaloproteasa obtenida del veneno de la serpiente Echis Carinatus, que es capaz de activar directamente a la protrombina, convirtiéndola en meizotrombina, que es un precursor de la trombina, que es inhibida por Dabigatran y otros fármacos. La cantidad de meizotrombina libre es inversamente proporcional a la concentración de Dabigatrán⁹

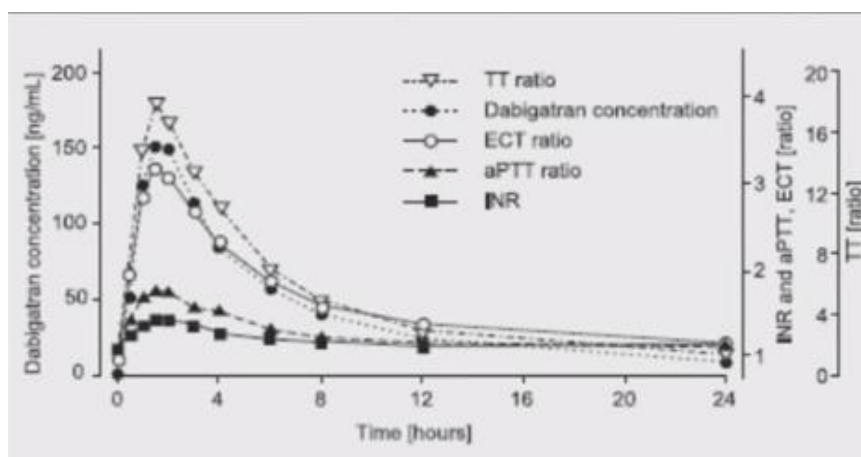


Ilustración 2: Concentración de Dabigatrán frente al tiempo ⁹

Los xabanos son moléculas de síntesis pequeñas y potentes que inhiben de manera reversible el FXa. La inhibición es directa, no hay productos intermedios como la antitrombina. No necesitamos monitorizar el efecto anticoagulante dada la farmacocinética lineal y la ausencia de interacciones además, la biodisponibilidad es buena. Apixabán es una pequeña molécula, que actúa como un inhibidor directo y reversible del FXa. Al igual que Rivaroxabán, inhibe tanto el FXa libre como el integrado en el complejo protrombinasa y el unido al trombo. Su biodisponibilidad es mayor del 50% y el pico máximo de concentración plasmática se alcanza a las 3 h. Su vida media es de 8 a 15 h y se metaboliza por el hígado (parcialmente por el citocromo CYP 3A4). La excreción es de un 75% fecal y un 25% renal. Al igual que con el Rivaroxabán, puede haber interferencias con los inductores potentes de P-glicoproteína I y CYP 3A4,19 (tabla 1).

CARACTERÍSTICAS	DABIGATRÁN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Diana	Factor IIa (trombina)	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	SI	NO	NO
Biodisponibilidad	6%	80%	60%
Dosis	Vía oral, una o dos veces al día	Vía oral, una vez al día	Vía oral, una o dos veces al día
Metabolismo	Hígado: conjugación	Hígado: CYP3A4 y sustrato para glico-P	CYP3A4 y glico-P
Vida Media	14-17h	7-11h	12h
Pico de acción	2h	2-4h	1-2h
Excreción	Renal (80%) Fecal (20%)	Renal (33%) Fecal (66%)	Renal (25%) Fecal(75%)

Tabla 1: Inhibidores directos del Factor Xa: ⁹

Rivaroxabán (*Xarelto*)

Se trata de un inhibidor directo, que se une al factor X activado (Xa) de la hemostasia, bloqueándolo de forma reversible. Por tanto no precisa ningún cofactor para ejercer su efecto anticoagulante. ¹⁰ Su biodisponibilidad por vía oral es del 80%.

En cuanto a la excreción, la tercera parte se excreta vía renal y el resto se metaboliza vía hepática en metabolitos activos. Este metabolismo a diferencia de Dabigatrán es dependiente de la actividad de las enzimas del Citocromo p450 (CYP 3A-4), pero también vía Glicoproteína P. ¹¹

La dosis seleccionada de Rivaroxabán para los ensayos clínicos en fase III fue de 10 mg/día. En los estudios del programa **RECORD** (*Regulation of Coagulation Ortopaedic Surgery Reducing the Risk of DVT and PE*), se comparó Rivaroxabán con enoxaparina en pacientes sometidos a prótesis total de cadera (RECORD 1 y 2) y rodilla (RECORD 3), demostrándose que era superior a la enoxaparina en la prevención de tromboembolismos venosos, con las mismas complicaciones hemorrágicas, con ello se consiguió demostrar la **eficacia** y **seguridad** el fármaco. Rivaroxabán demostró de forma homogénea una eficacia superior y una seguridad similar al no aumentar el sangrado importante en ninguno de los ensayos clínicos. Como antes, aún no existe un antídoto eficaz.

En el estudio **EINSTEIN-PE** se comparó rivaroxabán con la terapia estándar con enoxaparina seguida de una dosis ajustada de AVK durante 3, 6 o 12 meses en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda sintomática con o sin trombosis venosa profunda, rivaroxabán no fue inferior a la terapia estándar en eficacia y mostró una seguridad similar, con una reducción de hemorragia grave de aproximadamente el 50%.

El estudio de fase III **ROCKET-AF** (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) se diseñó para comparar la **eficacia** de rivaroxabán frente a la de la warfarina en 14.264 pacientes con FA no asociada a enfermedad valvular.⁶

Para la variable principal (prevención de ictus y embolia sistémica), rivaroxabán no fue inferior a la warfarina. Es importante destacar que las tasas de hemorragia fueron similares a warfarina aunque la hemorragia intracraneal (HIC) y el sangrado con resultado final de muerte fue menos frecuente en el grupo asignado a rivaroxaban.¹²

Otro dato importante a destacar es que aunque no necesitar monitorización se considera una ventaja, pues la falta de seguimiento podría afectar a la adherencia al tratamiento. Una baja adherencia podría anular el beneficio clínico de los nuevos anticoagulantes orales frente a los antagonistas de la vitamina K e incluso aumentar el riesgo de ictus o embolia sistémica. Como resultados del estudio ROCKET, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Rivaroxabán, en comparación con los que suspendieron la warfarina, presentaron mayor incidencia de ictus o embolia sistémica.¹³

Apixabán (*Eliquis*)

Es un inhibidor directo del Factor X activado (Xa), como Rivaroxabán, que en los ensayos clínicos **ADVANCE-2 y 3** administrado por vía oral dos veces al día mostró **una eficacia** superior a enoxaparina 40 mg una vez al día en la prevención del tromboembolismo venoso en la prótesis total de rodilla y reemplazo total de cadera, sin aumentar el sangrado.

En el estudio **ARISTOTLE** (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), que se comparó con warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA), apixabán fue superior a warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular o embolia sistémica, causó menos sangrado grave. ⁶

En cuanto a la gráfica, podemos decir que prolonga el Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa). En cambio la **sensibilidad** del Tiempo de Protrombina es menor que el caso de Rivaroxabán, por lo que la mayoría de los trabajos desaconsejan el Tiempo de Protrombina y el Tiempo de Tromboplastina Parcial activada para la valoración farmacodinámica del fármaco. Por todo esto, la prueba de elección es la que presente una buena correlación entre la concentración de Apixabán y la inhibición del Factor X activado (Xa). Al igual que el resto de los nuevos anticoagulantes orales no se precisa monitorización. La prueba consiste en manejar un sustrato cromogénico e hidrolizable que libera un color medible a través de espectrofotometría, la calibración se realiza contra un calibrador específico de Apixabán y un control de calidad interno que garantiza los resultados. Se trata del mismo sustrato que se utiliza en las heparinas de bajo peso molecular y para Rivaroxabán. ¹¹

Tabla 2 Elección del anticoagulante

CARACTERÍSTICA	FÁRMACO	JUSTIFICACIÓN
Fibrilación auricular o válvula mecánica	Warfarina	Otros no estudiados
Estable con warfarina	Warfarina	Valorar deseo del paciente
Hepatopatía, con INR anormal	Warfarina	Los nuevos sufren metabolismo hepático
CrCl menor de 30ml/min	Warfarina	Otros excluidos del ensayo
CrCl de 30-50ml/min	Rivaroxabán o Apixabán	Los Anti Xa se afectan menos que el anti IIa
Dispepsia (trastorno de la digestión) o síntomas gástricos	Rivaroxabán o Apixabán	Dabigatrán 10% de dispepsia
Hemorragia digestiva reciente	Apixabán	Más Hemorragia Digestiva Alta (HDA) con Dabigatrán 150 o Rivaroxabán que con Warfarina
CHADS2 *, altos	Rivaroxabán	Bajo riesgo
Ictus reciente con warfarina	Dabigatrán 150	Dabigatrán 150 se asocia a menor riesgo de ictus que Warfarina.
Síndrome Coronario Agudo (SCA) reciente	Rivaroxabán o Apixabán	Riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) ligeramente superior con Dabigatrán.
Mala cumplimentación	Warfarina o Rivaroxabán	Rápido on-off de los nuevos más consecuencias

* **CHADS2:** Consiste en las siglas correspondientes a las siguientes enfermedades: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, previous Stroke. Se utiliza con el fin de estimar de forma sencilla el riesgo de sufrir un Accidente Cerebrovascular en el caso de enfermos con fibrilación auricular de origen no reumático. El resultado se expresa en porcentaje .¹⁴

CONCLUSIONES

El descubrimiento de los AVK supuso un gran avance en la medicina, aunque es verdad que son fármacos que necesitan control médico debido a sus desventajas pero era la única opción del momento. Gracias a la aparición de los Nuevos Anticoagulantes Orales de Acción Directa, los pacientes anticoagulados tendrán una posibilidad de mejorar su tratamiento. Estos nuevos fármacos se aproximan al anticoagulante ideal y gracias a ellos, los pacientes no tendrán que monitorizarse constantemente para ver su nivel de coagulación. También es muy positiva la no interferencia con los alimentos y la baja, aunque no despreciable potenciación/inhibición con otros fármacos que se metabolizan por la vía de la Glicoproteína P y del Citocromo P450. warfarina o acenocumarol.

Además, se ha demostrado que hay menor riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) que con la warfarina, lo que aumenta la seguridad del mismo. Todo ello mejorará la calidad de vida de los pacientes.

Como todo, tiene su lado negativo, aún no disponemos de un antídoto capaz de neutralizarlos en situaciones de sangrado que puedan poner en riesgo la vida de los pacientes, aunque los derivados de plasma enriquecidos con factores de coagulación parecen un remedio eficaz en estas situaciones.

Aún así, los ensayos clínicos disponibles muestran que estas nuevas drogas son al menos tan efectivas y seguras como los AVK y que las ventajas superan a los inconvenientes por lo que los Nuevos Anticoagulantes Orales se están introduciendo en el mercado poco a poco. De todas formas tendremos que esperar a la aparición de nuevos estudios clínicos que comprueben el real beneficio de estas drogas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avances en el tratamiento antitrombótico. Nuevos anticoagulantes orales para reemplazar a acenocumarol (Sintrom[®]) Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España
2. Organización Mundial de la Salud (OMS)
3. Fundación Española del Corazón
4. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. M. Carrasco Expósito. Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona(Av Diabetol. 2010;26:17-20)
5. Dr Pascual Marco Vera, Nuevas terapias anticoagulantes. Aplicaciones y seguimiento. Programa de Formación Continua a Distancia. 2015
6. J. Polo García, Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. Semergen. 2013;39(Supl1):10-16. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90207406&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=40&ty=118&accion=L&origen=zona_delectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=40v39nSupl.1a90207406pdf001.pdf
7. Déaz M Juan C ,Duque R Mauricio, Duque G, Laura, Uribe A William, Medina D Eduardo, & Marén V Jorge. Tratamiento perioperatorio del paciente con antiagregación o anticoagulación. Rev. Colomb. Cardiol. [serial on the internet]. 2012 Oct [cited 2016 Jan 23]; 19(5): 252-259. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332012000500007&Ing=en.
8. Pradaxa (Dabigatran). Ficha tecnica. Disponible en :www.aemps.gob.es (CIMA)
9. Dra Blanca Navarro Cubells. Sociedad Española de Cardiología. Julio 2013. Disponible en https://www.youtube.com/watch?v=VvJe_8_TC6M
10. G. Zapata Wainberg, A. Ximénez-Carrillo Rico y J. Vivancos Mora , Aplicaciones de dabigatrán en neurología. Semergen. 2013;39(Supl 1):10-16 . Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90140423&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=295&ty=167&accion=L&origen=zona

[adelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=295v27nSupl.1a90140423pdf001.pdf](http://www.elsevier.es/lan/es/fichero=295v27nSupl.1a90140423pdf001.pdf)

11. Pacual Marco Vera. Nuevas Terapias anticoagulantes. Aplicaciones y seguimiento, Programa de Formación Continuada a Distancia 2015.tema 6
12. Marcos Manuel García Guimaraes, ROCKET AF. N Engl J Med 2010;363:2499-510, Disponible en: <http://www.cardioatrio.com/index.php/ensayos-clinicos-trombo/3889-rocket-af>
13. M. Dolores Vega-Coca, Laila Abdel-Kader, Carmen Beltrán-Calvo y Teresa Molina-López. Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular: resultados e implicaciones del estudio ROCKET. Revista española de cardiología, ISSN 0300-8932, Vol. 66, Nº. 9, 2013, págs. 757-758
14. Dra. Ana Rodríguez- Argüeso.CHADS2=1:¿anticoagulamos?. Sociedad Española de Cardiología.2013