



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE CON ALTERACIONES EN LA  
COAGULACIÓN: NUEVOS  
ANTICOAGULANTES ORALES.**

Autor: María Bolaños Díaz

D.N.I.: 05713911K

Tutor: Jose Antonio Romero Garrido

Convocatoria: Junio 2016

## **INDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Mecanismo de acción.....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Características farmacocinéticas.....</b>	<b>8</b>
<b>4.3 Indicaciones y posología.....</b>	<b>9</b>
<b>4.4 Formas de presentación.....</b>	<b>10</b>
<b>4.5 Interacciones.....</b>	<b>10</b>
<b>4.6 Antídotos.....</b>	<b>14</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>6. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>19</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La coagulación es un proceso fisiológico del organismo que se desarrolla para detener una hemorragia tras una rotura vascular, a través de la formación de un coágulo. La finalidad es prevenir la pérdida de sangre en el organismo. Figura 1.

Existen más de 50 sustancias que interfieren en la coagulación sanguínea. Mientras que unas favorecen el proceso de coagulación, son sustancias procoagulantes, otras inhiben el proceso de coagulación, sustancias anticoagulantes.

En condiciones normales, en el organismo, hay un equilibrio entre las sustancias procoagulantes y las anticoagulantes, aunque está ligeramente desplazado hacia los anticoagulantes para mantener el estado fluido de la sangre.

En estados patológicos, puede haber un desequilibrio entre las sustancias procoagulantes y anticoagulantes. Depende de hacia dónde se desplace este equilibrio pueden darse dos situaciones:

- Estados de hipercoagulabilidad: tendencia a formar trombos. Ej: Trombosis venosa profunda (TVP).
- Estados de hipocoagulabilidad: tendencia a tener hemorragias. Ej: La hemofilia. [1]

Figura 1.



Los estados de hipercoagulabilidad se producen porque en el organismo existe una tendencia a la formación de coágulos sanguíneos en arterias y venas, que pueden desencadenar en la formación de trombos, ocasionando infartos o ictus, poniendo en peligro la vida de la persona.

Para prevenir la formación de coágulos se utilizan fármacos anticoagulantes. Estos favorecen la fluidez de la sangre en venas y arterias, pero no son efectivos cuando el coágulo ya se ha formado.

Los fármacos más utilizados como anticoagulantes hasta la actualidad han sido los fármacos que inhiben la vitamina K (AVK), ya que esta favorece la activación de los factores de la coagulación. Estos fármacos antagonistas de vitamina K actúan impidiendo la activación de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K impidiendo así la formación de coágulos, minimizando el riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

El número de personas anticoaguladas con fármacos AVK es muy elevado debido a ser una de las pocas alternativas terapéuticas existentes por vía oral para la prevención de estos episodios. Se calcula que en España 13,2/1.000 habitantes reciben fármacos AVK. [2]

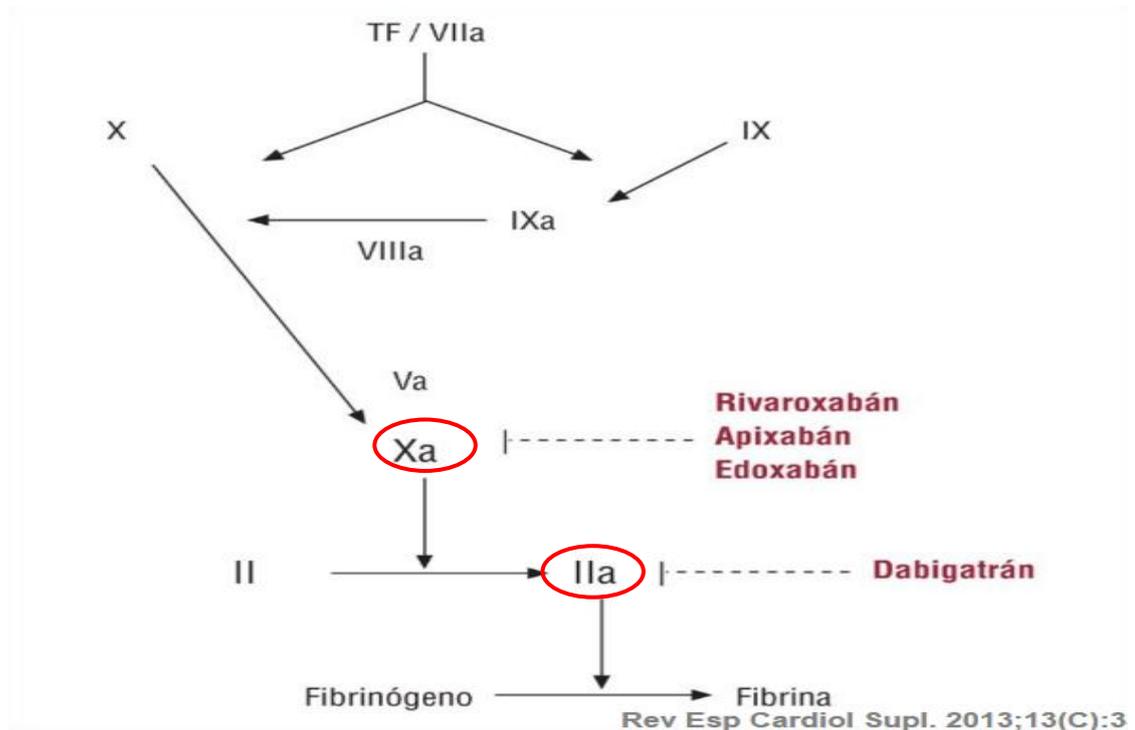
Una de las limitaciones de estos medicamentos es la variabilidad en la respuesta debido a las numerosas interacciones con otros fármacos, lo que supone la necesidad de controles frecuentes. Estas limitaciones han servido de base para obtener una alternativa que suponga una mayor seguridad en los pacientes tratados con fármacos anticoagulantes. En este sentido, recientemente han aparecido nuevos anticoagulantes orales (NACOs) con mecanismos de acción más específicos, un margen terapéutico más amplio y una mayor eficacia. Por estos motivos estos fármacos necesitan menos controles de laboratorio, tienen menos efectos secundarios y también se pueden administrar por vía oral.

A pesar de las ventajas que presentan estos NACOs, solo han sido comercializado cuatro fármacos: Rivaroxaban, Dabigatrán, Apixaban y Edoxaban. Estos fármacos presentan a su vez diferentes mecanismos de acción. Mientras que rivaroxaban, apixaban y edoxaban inhiben al factor Xa, dabigatrán inhibe directamente a la trombina.

Cualquiera de los dos mecanismos da lugar a un efecto anticoagulante, ya que impide la actividad de la trombina y por tanto, la formación del coágulo. [3]

La siguiente figura (Figura 2), representa las dianas de los distintos fármacos. La inhibición del factor Xa impide la formación del complejo protrombinasa, y por lo tanto, la formación de trombina (IIa) a partir de la protrombina (II). La inhibición directa de la trombina impide la formación de fibrina a partir del fibrinógeno.

Figura 2.



El mecanismo desarrollado por esos fármacos ha dado lugar a una amplia variedad de indicaciones terapéuticas, aunque su aplicación en la práctica clínica es compleja. Esta complejidad se deriva de las diferentes dosis que pueden utilizarse, así como de la diferente farmacocinética que presenta cada uno de ellos. Por otra parte, no se conocen efectos adversos a largo plazo ni muchas posibles interacciones ya que su introducción en la terapéutica es muy reciente.

## **1. OBJETIVOS**

Los NACOs han supuesto una alternativa a los fármacos inhibidores de la vitamina K, presentando un mayor margen terapéutico así como una menor variabilidad intra- e interindividual. Por otra parte, pueden administrarse a dosis fijas sin necesidad de una monitorización tan estrecha como los AVK.

En este sentido, estos nuevos fármacos representan un nuevo paradigma en el tratamiento anticoagulante con posibles ventajas para el paciente. Sin embargo, cada uno de ellos presenta peculiaridades que lo diferencia del resto. En este sentido pueden variar en las indicaciones aprobadas, forma de administración, dosis, pauta, etc.

Por todo ello, el objetivo del trabajo es realizar un análisis comparativo de estos cuatro nuevos fármacos: Rivaroxaban (Xarelto®), Dabigatrán (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®) y Edoxaban (Lixiana®).

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la consecución de los objetivos se realizó una búsqueda bibliográfica para obtener información de las características de cada uno de los fármacos.

Se consultó la base de datos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y se analizó la Ficha Técnica de cada uno de los medicamentos y además se consultó el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y se realizó un estudio comparativo de cada uno de los fármacos.

Para realizar la comparación también se consultó la “Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia), además de varias páginas webs, a partir de las cuales se contrastó la información recogida.

En este análisis se compararon los mecanismos de acción de cada uno de los fármacos, se analizó la farmacocinética y las interacciones farmacológicas. Además se analizaron las contraindicaciones de cada uno de ellos, así como las ventajas e inconvenientes y sus presentaciones. Además se estudiaron las reacciones adversas y el perfil de seguridad. La lista de excipientes, precauciones e incompatibilidades también se tuvieron en cuenta.

### 3. RESULTADOS

Tras analizar detalladamente la información recogida de los diferentes fármacos, se consiguieron los resultados que se desarrollan a continuación.

#### **4.1 Mecanismo de acción:**

A pesar de que los cuatro nuevos anticoagulantes orales presenten indicaciones similares, no todos tienen el mismo mecanismo de acción. Los fármacos Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban son inhibidores selectivos del factor Xa, tanto en su forma libre, unidos a fibrina o al factor Xa del complejo protrombinasa. Mientras que Dabigatrán es un potente inhibidor directo, competitivo y reversible, de la trombina, tanto en su forma libre como la unida a fibrina, así como inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por trombina. [4]

#### **4.2 Características farmacocinéticas:**

Uno de los resultados importantes fue la diferencia en las características farmacocinéticas de los cuatro fármacos. Estas diferencias, son imprescindibles a la hora de elegir el tratamiento con alguno de ellos. Se estudiaron las diferentes características farmacocinéticas y se recogieron en la siguiente tabla (Tabla 1.)

Tabla 1.

<b>Característica</b>	<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Edoxabán</b>
<b>Diana Terapéutica</b>	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
<b>Peso molecular (Da)</b>	628	436	460	548
<b>Unión a proteínas (%)</b>	3	>90	87	54
<b>Biodisponibilidad oral (%)</b>	6	80	50	50
<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	2	3	3	1-2
<b>Semivida (h)</b>	12-17	9-12	8-15	9-11
<b>Excreción renal</b>	80	33% fármaco inactivo	25	35
<b>Dializable</b>	Sí	No	No	No
<b>Metabolismo CYP</b>	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	<4% CYP3A4
<b>Transporte de GP-P</b>	Sí	Sí	Sí	Sí

En relación a su unión a proteínas plasmáticas se ha visto que Rivaroxaban es el fármaco que más unión a proteínas plasmáticas presenta (> 90 %). Mientras que Dabigatrán es el de menor unión. Este es un factor importante a tener en cuenta a la hora de determinar la dosis que se va a utilizar, así como la posibilidad de interacciones.

Otro factor a tener en cuenta, y que será necesario a la hora de elegir la dosis de fármaco para el tratamiento es la biodisponibilidad oral de ese fármaco. Siendo Rivaroxaban el fármaco que mayor biodisponibilidad oral presenta (80%), y Dabigatrán el de menor biodisponibilidad (6%).

En cuanto al tiempo que tardan en alcanzar la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ), es muy similar en los cuatro fármacos. Mostrando un valor entre 1-3 h.[3]

La semivida del fármaco se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta terapéutica diaria. Ya que nos informa del tiempo que permanece el fármaco en el organismo.[4]

La excreción renal es una vía de eliminación de fármacos muy importante. De estos cuatro fármacos, Dabigatrán es el que mayor excreción renal presenta (80%). Mientras que Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban presentan una excreción renal inferior (33%, 25% y 35% respectivamente) [4]

Otra diferencia encontrada es que Dabigatrán es el único de los cuatro fármacos que no sufre metabolismo hepático por vía del CYP3A4, mientras que el resto: Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban presentan metabolismo hepático en un 30%, 15% y < 4%, respectivamente. [3]

Los cuatro fármacos son sustratos de la glucoproteína P (GP-P), por lo que habrá que tener en cuenta la administración concomitante con fármacos que sean inhibidores o inductores de esta proteína y puedan, por tanto, modificar la concentración en el plasma del anticoagulante.

### **4.3 Indicaciones y posología:**

A pesar de que los nuevos anticoagulantes orales en España se han centrado en la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla y en la profilaxis del ictus en la fibrilación auricular, existen diferencias en sus indicaciones, así como en su posología.

**Rivaroxaban** (Xarelto ®): administrado con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o combinado con clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

La dosis recomendada es 2,5 mg dos veces al día. Los pacientes deben tomar también una dosis diaria de 100-300 mg de AAS, o una dosis diaria de 100-300 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina. [4]

**Dabigatrán** (Pradaxa ®): Indicado en la prevención de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla programadas. [4]

**Apixaban** (Eliquis ®): Indicado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como el ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad, etc. y en tratamiento de la TVP y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos. [4]

**Edoxaban** (Lixiana ®): Indicado en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, mayores de 75 años, DM, ictus o ataque isquémico transitorio previos. Tratamiento de la TVP y la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos. [4]

En la siguiente tabla (Tabla 2) se muestran las indicaciones que actualmente están aprobadas por la Agencia Española del Medicamento para los diferentes anticoagulantes y la posología utilizada.

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>Profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada (prótesis de rodilla o cadera )</b>	Dosis de inicio 110mg y luego 220mg/24h (75mg y luego 150mg si insuficiencia renal moderada o edad>75años o con algunos fármacos)(*)	10mg/24h. Iniciar tratamiento entre 6 y 10 horas tras cirugía	2,5mg/12h vía oral. Dosis inicial entre 12 y 24h tras intervención	
<b>Tratamiento de la TVP y de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos</b>		15mg/12h 3 semanas, luego 20mg/24h (15mg/24 si insuficiencia renal moderada y riesgo de sangrado superior al de recurrencia)	10 mg/12h vía oral, durante los 7 primeros días, seguida de 5mg/12h.	60mg/24h tras uso de un anticoagulante parenteral durante 5 días. Evaluar la duración del tratamiento en función del beneficio.
<b>Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con (FA)</b>	150mg/12h (menores de 80 años); reducir a 110mg/12h en mayores de 80 años, pacientes con riesgo hemorrágico, combinaciones con algunos fármacos (verapamilo)**)	20mg/24h 15mg/24h si insuficiencia renal moderada (aclaramiento 30-50 ml/min) (***)	5 mg/12h por vía oral. 2,5 mg/12h en insuficiencia renal grave	60mg/24h. 30mg/24h si Clcr 15-50 ml/min

(\*) Se debe reducir la dosis de Dabigatrán a 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) en caso de:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), ya que dos tercios de molécula se elimina por vía renal. Evaluar la función renal previa al tratamiento.
- Asociación con inhibidores potentes de la glucoproteína-P (amiodarona, verapamilo o quinidina).
- Pacientes en edad avanzada

(\*\*) La dosis de 110mg /12h de Dabigatrán fue no inferior a warfarina en la prevención del ictus asociado a la FA aunque demostró una tasa del 20% inferior de sangrado mayor, mientras que la dosis de 150mg/12h fue superior a warfarina en la prevención del ictus con una tasa mayor similar a esta. Ambas dosis mostraron una tasa significativa menor de sangrado intracraneal.

(\*\*\*) Rivaroxaban demostró no inferioridad respecto a la warfarina en el análisis por intención de tratar con una tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal significativamente inferior. [3]

En ficha técnica de los cuatro fármacos se recomienda mantener el tratamiento 10-14 días en caso de cirugía de reemplazo de rodilla y 35 días en caso de reemplazo de cadera. No obstante las recomendaciones según las guías actuales son mantener el tratamiento 35 días en ambas cirugías.

#### **4.4 Formas de presentación:**

Las diferentes formas de presentación de estos cuatro fármacos permiten adaptar el tratamiento a los requerimientos de cada paciente, y a su enfermedad. A continuación se exponen las diferentes formas en las que se encuentran estos fármacos en el mercado (Tabla 3.) [2]

Tabla 3.

RIVAROXABAN (comprimidos recubiertos con película)	DABIGATRÁN (cápsulas duras)	APIXABAN (comprimidos recubiertos con película)	EDOXABAN (comprimidos recubiertos con película)
<b>2,5 mg</b>	75 mg	2,5 mg	15 mg
<b>10 mg</b>	110 mg	5 mg	30 mg
<b>15 mg</b>	150 mg		60 mg
<b>20 mg</b>			

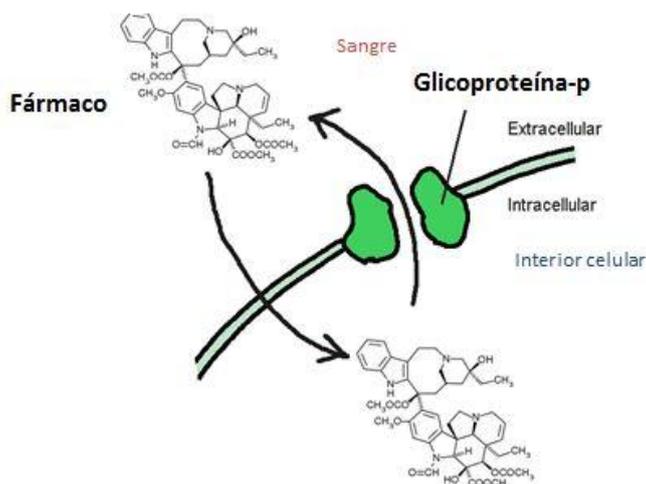
#### **4.5 Interacciones:**

Como ya hemos comentado anteriormente, estos nuevos anticoagulantes orales tienen la ventaja de que presentan menor riesgo de interacciones con fármacos y alimentos que los fármacos AVK.

Sin embargo, la reciente aparición de estos nuevos anticoagulantes orales hace que no puedan conocerse todavía todas las interacciones con otros fármacos o con la dieta, que presentan. Sin embargo, su uso y estudio han llevado al conocimiento de que son sustratos de la glucoproteína P (GP-P) y que los fármacos anti-Xa además, se metabolizan, en parte, por el citocromo P450 3A4.

La GP-P es un transportador que funciona como una bomba de flujo que se encarga de expulsar a sangre el fármaco que entra en la célula. Su mecanismo se puede observar en la figura. (Figura 3.)

Figura 3.



Los inhibidores de la GP-P van a aumentar las concentraciones plasmáticas de anticoagulante, potenciando el efecto de este, mientras que los inductores de la GP-P disminuirán su acción, favoreciendo la salida del anticoagulante a sangre, y disminuyendo la concentración plasmática, y por tanto el efecto de estos.

Son fármacos inhibidores de la GP-P la amiodarona, ketoconazol, quinidina y verapamilo mientras que la rifampicina, carbamacepina o fenitoína serán fármacos inductores de esta.

Respecto a la administración conjunta con otros antitrombóticos indudablemente, potenciarán los efectos, aumentando el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (válido para AINEs)[3]

Los estudios sobre interacciones son todavía escasos, pero es probable que existan otros inductores e inhibidores de la GP-P que puedan modificar la concentración de estos anticoagulantes.[5][3]

En la siguiente tabla (Tabla 4.) [4] se recogen las interacciones que los anticoagulantes orales pueden producir al administrarse de manera concomitante con otros fármacos.

Tabla 4.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxaban
<b>Disminuyen el efecto</b>				
→ Rifampicina	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
→ Hierba de San Juan	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
→ Carbamazepina	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
→ Fenitoína	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
<b>Aumentan el efecto</b>				
→ Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol)	No asociar	No asociar	No asociar	Reducción de dosis
→ Inhibidores de proteasas del VIH (ritonavir y similares)	No asociar	No asociar	No asociar	
→ Eritromicina, claritromicina		Precaución		Reducción de dosis
→ Verapamilo	Reducción de dosis			
→ Amiodarona	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal			
→ Dronedarona	No se recomienda	No se recomienda		Reducción de dosis
→ Quinidina	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal			
→ AINE	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	No se recomienda el uso crónico de AINE
→ Anticoagulantes	No asociar	No asociar	No asociar	No asociar
→ Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta el riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta el riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta el riesgo de sangrado.

#### **4.6 ANTÍDOTOS:**

Tras la aparición de una hemorragia, en muchos casos, lo único necesario sería suspender el tratamiento. Aunque lo más importante es establecer la gravedad de la hemorragia: leve, moderada o grave.

Aunque actualmente, sigue existiendo un amplio debate sobre fármacos que pudieran ejercer de antídoto de estos nuevos anticoagulantes orales, recientemente ha sido comercializado un anticuerpo monoclonal con este efecto.

**IDARUCIZUMAB (Praxbind ®):** Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) que se une a la fracción libre de Dabigatrán con una afinidad muy alta, hasta 300 veces más que la afinidad de unión de Dabigatrán a la trombina.

Está indicado cuando se necesita una reversión rápida en pacientes en tratamiento con dabigatrán. La dosis recomendada es de 5 g. Ese fármaco ha sido recientemente autorizado por la EMA pero no está comercializado en España.

Sin embargo, hay otros fármacos en estudio con un posible efecto frente a los inhibidores del factor Xa, que son los siguientes:

**ANDEXANET ALFA:** Es una molécula recombinante modificada del factor Xa. Compite con el factor Xa nativo por la unión a los inhibidores directos del FXa (Apixaban, Rivaroxaban y Edoxaban), revirtiendo su actividad anticoagulante.

**ARIPAZINA:** Es una molécula sintética pequeña que revierte la actividad de inhibidores de la trombina, inhibidores orales directos del FXa, fondaparinux y HBPM.

## 5. DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro trabajo consistía en realizar un análisis comparativo de los Nuevos Anticoagulantes Orales comercializados.

Los resultados de ese análisis han mostrado diferencias significativas entre los cuatro fármacos estudiados.

La primera de las diferencias encontradas fue en relación al mecanismo de acción. Mientras que uno de ellos (Dabigatrán) inhibe directamente a la trombina, los tres restantes (Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban) inhiben al factor Xa. Esta diferencia es importante en dos sentidos: por una parte en el efecto final del fármaco que es la inhibición del efecto de la trombina y como consecuencia, el efecto anticoagulante. Y por otra parte, el segundo, es su posible reversión ante una sobredosis.

Por otra parte, se encontraron diferencias sustanciales en las características farmacocinéticas de los diferentes fármacos. La primera de ellas fue a nivel de unión del fármaco a proteínas plasmáticas. Mientras que algunos de ellos se unen en más del 50% (Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban), Dabigatrán presentó un porcentaje más bajo (3%). Entre los que presentaron una unión mayor del 50%, el más relevante es Rivaroxaban, ya que se une (en más de un 50%) a proteínas plasmáticas. Por este motivo un desplazamiento de la unión a proteínas pequeño, supondrá un gran aumento del efecto. Mientras que en los demás supone una repercusión menos importante.

Otro parámetro farmacocinético importante es la eliminación del fármaco mediante la excreción renal. En este sentido Dabigatrán presenta una elevada excreción renal (80%), mientras que en los tres restantes no es tan relevante. Esta diferencia es importante debido a que en la utilización de Dabigatrán deberá tenerse en cuenta la función renal del paciente para ajustarlo a una posología adecuada. Por tanto a la hora de iniciar un tratamiento con Dabigatrán se recomienda explorar la integridad de la función renal en pacientes de edad avanzada y tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, estando contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia renal grave. Otra consecuencia importante de esta forma de eliminación sería que en caso de sobredosis el Dabigatrán podría ser dializable, mientras que en el resto no tendría sentido. [4]

Por último, el metabolismo ha supuesto una diferencia importante entre los cuatro fármacos. Mientras que Dabigatrán no tiene metabolismo hepático (CYP), el resto tienen en mayor o menor medida un metabolismo a través de enzimas hepáticas. Habrá que evaluar, por tanto, la función hepática, antes de iniciar el tratamiento.

Los resultados del estudio han confirmado el efecto final anticoagulante de los cuatro NACOs, a pesar de presentar un mecanismo de acción diferente. Este hecho explica que sus indicaciones terapéuticas sean distintas.

Mientras que en la Profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada se utilizan Dabigatrán, Rivaroxaban y Apixaban, Edoxaban no está indicado. No está indicado Dabigatrán en el tratamiento de la TVP y de la EP y en la prevención de sus recurrencias, mientras que los otros tres sí.

Dabigatrán, Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban están indicados en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA.

Las diferentes formas de presentación de los cuatro NACOs permiten un mayor margen para el ajuste de las pautas posológicas que requiere cada uno de ellos.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que los cuatro NACOs son sustratos de la gP-p, lo que supone diferentes tipos de interacciones con diferentes fármacos, como se puede ver en la Tabla 4. Eso hará que se puedan asociar, no se puedan asociar, o que haya que disminuir la dosis cuando se administren de forma concomitante.

La rifampicina, carbamacepina o fenitoína pueden disminuir la concentración plasmática de los NACOs, y por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Está contraindicado el uso de NACOs con antimicóticos azoles (ketoconazol, itraconazol, posaconazol).

No se recomienda el uso de estos con otros anticoagulantes, ya que aumentará el riesgo de hemorragia. [3]

El desarrollo de un antídoto ha supuesto un amplio debate en qué tipo de fármaco debería utilizarse. Finalmente ha sido comercializado un anticuerpo monoclonal que se une a la trombina y aún están en estudio otros dos fármacos parecidos al FXa que van a

facilitar la formación de trombina de forma directa a través del FXa. De este modo, se revertirá el efecto de la sobredosis producida.

En este trabajo se han desarrollado las múltiples ventajas que presentan los NACOs frente a los fármacos AVK, pero no siempre van a ser los fármacos de elección a la hora de establecer un tratamiento anticoagulante. A continuación, y para finalizar, se desarrollan los criterios que se han de seguir para la elección de un fármaco anticoagulante.

Pacientes con FA no valvular que deberían permanecer anticoagulados con dicumarínicos:

- Pacientes con FA con afectación valvular definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requieran o hayan sido sometidos a un tratamiento específico como prótesis valvular o valvulopatías.
- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal. En pacientes con dispepsia evitar el cambio a Dabigatrán.
- Pacientes con insuficiencia renal severa, ya que estos fueron excluidos de los ensayos clínicos. En pacientes con insuficiencia renal moderada las opciones más seguras parecen ser los dicumarínicos o los inhibidores directos del factor Xa.
- Pacientes que no deseen pasar a los nuevos anticagulantes orales.

Pacientes que deberían pasar de dicumarínicos a nuevos anticoagulantes orales:

- Pacientes con un mal control terapéutico (tiempo en rango terapéutico por debajo de 60%) de acuerdo con la recomendación de la AEMPS.
- Pacientes con interacciones medicamentosas.
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico: pacientes recibiendo AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (1-2) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- Pacientes con alto riesgo trombótico, especialmente si han sufrido un ictus o embolismos sistémicos graves durante el tratamiento con dicumarínicos.
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.

Pacientes que deberían comenzar tratamiento anticoagulante con los nuevos anticoagulantes:

- Pacientes con alto riesgo trombótico.
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico.
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.[3]

## **6. CONCLUSIONES**

1. Los NACOs presentan ventajas frente a los fármacos AVK, lo que ha provocado un desplazamiento de estos en la terapéutica.
2. Estos NACOs presentan diferente mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas.
3. Estas diferencias hacen que tengan diferentes pautas, presentaciones, indicaciones, y existan criterios para elegir unos u otros.
4. Presentan una reciente comercialización, lo que supone un desconocimiento de algunos de sus efectos a largo plazo.
5. La reciente comercialización y el estudio de nuevos antídotos supone un avance en los pacientes en tratamiento con los NACOs.

## 7. **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Apuntes Hematología. Facultad de Farmacia.
- [2] Dr. Alejandro Pales Argullos. El tratamiento anticoagulante oral con antivitaminas K preguntas y respuestas. Disponible en: <http://www.tromboembolismo.com/doc/faqs.pdf>
- [3] Gines Escolar Albadalejo, Javier García Frade, M<sup>a</sup> Fernanda Lopez Fernandez, Vanessa Roldán Schilling et al. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia).
- [4] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2011 [acceso 3 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
- [5] José Mateo. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev esp cardiol [Internet] 2016. Volumen 13. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel/articulo/90194342/#t0020>