

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**



**NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y SU  
APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA**

**TUTOR:**

**Pedro Gutiérrez Ríos**

**AUTORES:**

**Carlos Alonso Peralta**

**Carolina Serrano Bayón**

**MADRID, 2016**

## RESUMEN

La terapia anticoagulante oral sigue suponiendo un problema para el profesional sanitario debido a la dificultad de encontrar el anticoagulante oral ideal. En la actualidad y gracias a los avances en investigación han surgido los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) que abren las puertas hacia un nuevo mundo para los pacientes. Estos fármacos actúan en dos vías de forma directa, por un lado inhibiendo a la trombina (IIa), y por otro al factor Xa. Su indicación más estudiada y la que actualmente se prescribe mayoritariamente es la fibrilación auricular no valvular, donde se incrementa la posibilidad de riesgo tromboembólico. Los NACOs han demostrado mediante estudios tales como RE-LY (dabigatran), ARISTOTLE (Apixaban) y ROCKET AF (Rivaroxaban), entre otros, su eficacia frente a los anti vitamina K (AVK), y además, presentan una serie de ventajas como menor interacción con alimentos, no requieren un seguimiento tan estricto y un rápido inicio de acción. Pero los NACOs plantean un problema y se trata del gasto que suponen. Por ello, no son ahora la primera opción a la hora de prescribir, escogiéndose coagulantes de menor coste.

Esta revisión bibliográfica trata de recopilar la información necesaria para orientar al profesional sanitario sobre el manejo de la nueva terapia anticoagulante oral. Los criterios necesarios para su prescripción, las complicaciones que pueden plantear al paciente, su monitorización y posibles antídotos.

**PALABRAS CLAVE:** nuevos anticoagulantes orales (NACOs), antagonistas de la vitamina K (AVK), fibrilación auricular no valvular (FANV), práctica clínica, monitorización, insuficiencia renal, hemorragias, cirugía.

## INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales tiene su origen en 1941, cuando Karl Paul Link logró aislar dicumarol desde cumarina, una molécula derivada de una planta dulce llamada "hierba del bisonte" (*melilotus alba*) que producía sangrado en el ganado que la comía. Su uso clínico no será hasta 1950<sup>[1,2]</sup>. Se comienzan a realizar controles a los pacientes alrededor de 1980, por conocimiento en su mecanismo de acción, antagonizando a la vitamina K. Los primeros ensayos clínicos para demostrar eficacia y seguridad comienzan en la década de los 90. Ante los efectos adversos e interacciones de estos fármacos, se empezaron a investigar nuevos medicamentos, que empezarán a sustituir a los AVK, con mejor perfil

farmacológico y de seguridad comercializándose el primero de la nueva generación de anticoagulantes en el 2010, Dabigatran etexilato (Pradaxa® Boehringer Ingelheim) <sup>[3]</sup>, apareciendo en años inmediatamente posteriores Rivaroxaban (Xarelto® Bayern) <sup>[4]</sup> y Apixaban (Eliquis® Pfizer) <sup>[5]</sup>. Por último, falta por comercializar en España, aunque ya se encuentra comercializado en otros países, Edoxaban (Lixiana® Daiichi Sankyo) <sup>[6]</sup>. Existen en la literatura 3 ensayos clínicos que analizan la eficacia relativa y la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, Dabigatran <sup>[7]</sup>, Apixaban <sup>[8]</sup> y Rivaroxaban <sup>[9]</sup>, comparados con warfarina en pacientes con FA. Cada uno de ellos fue diseñado para determinar una eventual «no inferioridad» del fármaco a estudio frente a la Warfarina con respecto al *endpoint* combinado de ictus y embolismo sistémico.

### **Farmacodinámica**

La terapia anticoagulante oral incluye AVK y NACOs. Ambos interfieren en la cascada de coagulación de manera diferente, los primeros de manera inespecífica y los segundos de manera más selectiva. Los antagonistas de la vitamina K ejercen su efecto anticoagulante por inhibición del complejo enzimático de la vitamina K epóxido reductasa subunidad 1 (VKORC1) con la subsiguiente reducción de la gamma-carboxilación de algunas moléculas de ácido glutámico localizadas en puntos terminales de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X y de la Proteína C o su cofactor la proteína S. Sin esta reacción, la coagulación sanguínea no puede iniciarse <sup>[9]</sup>. En España el más utilizado es el acenocumarol (sintrom® de 1 mg o 4 mg) mientras que la warfarina (Aldocumar® 1, 3, 5, 10 mg) es para pacientes con determinadas características que no pueden tomar sintrom® <sup>[10]</sup>.

Dentro de los NACOs tenemos que diferenciar dos mecanismos de acción diferentes. Por un lado, tenemos el Dabigatran que ejerce una inhibición directa de la trombina (factor IIa) de manera competitiva y reversible produciendo una disminución en la producción de fibrina (Factor Ia) a partir de fibrinógeno (factor I). Por otro lado, tenemos a los inhibidores directos, competitivos y reversibles del factor Xa, el Rivaroxaban y Apixaban que al impedir la formación de trombina (F.IIa) evitan la formación del coágulo de fibrina <sup>[11]</sup>.

## Farmacocinética:

	Acenocumarol	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Biodisponibilidad	95%	3-7%	50-60%	80-90% (+ 39% con comida)
Máxima concentración	1-9 h	2 h	2h	3h
Sustrato CYP3A4	si (CYP2C9)	no	si	si
Sustrato gp-p	no	si	si	si
Vida media de eliminación	37 h (20-60)	14-17 h	9-14 h	5-13 h
Excreción	renal (92%)	renal(80%) heces(20%)	renal(25%) heces (75%)	renal(66%) heces (34%)
Modificado de Goel R <i>et al.</i> 2012[12] y Heidbuchel H, <i>et al.</i> 2013[13]				

## Interacciones farmacológicas

Los nuevos anticoagulantes orales son sustratos de la glicoproteína P, transportador que actúa como una bomba de flujo, expulsando al fármaco cuando entra en la célula. Los inhibidores de la Gp-P aumentan la absorción, por lo que causan incremento en las concentraciones plasmáticas. El Dabigatran no es sustrato del CYP3A4, pero Rivaroxaban y Apixaban si, aumentando o disminuyendo su concentración con fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4, respectivamente <sup>[12]</sup>.

Interacciones farmacocinéticas. Modificado de Heidbuchel <i>et al.</i> 2013				
	Vía	dabigatran	apixaban	Rivaroxaban
atorvastatina	gp-p/CYP3A4	18%	No datos	No efecto
Digoxina	gp-p	No efecto	No datos	No efecto
Verapamilo	gp-p/CYP3A4	+ 12-180%	No datos	No efecto
Diltiazem	gp-p/CYP3A4	No efecto	40%	No efecto
Quinidina	gp-p	+ 50%	No datos	+ 50%
Amiodarona	gp-p	+ 12-60%	No datos	No efecto
Dronedarona	gp-p y CYP3A4	+ 70- 100%	No datos	No datos
Ketoconazol, Itraconazol, voriconazol, posaconazol	gp-p / CYP3A4	+140-150%	+ 100%	+ 160%
Fluconazol	CYP3A4	No datos	No datos	+ 42%
Ciclosporina, tracolimus	gp-p	No datos	No datos	+ 50%
Claritromicina, eritromicina	gp-p / CYP3A4	15%	No datos	+ 30-54%
Inhibidores proteasa VIH (ritonavir)	Gp-p / CYP3A4	No datos	No datos	+ 153%
Rifampicina, llerva de san juan, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital	gp-p / CYP3A4	- 66%	- 54%	- 50%
Antiácidos (IBP; anti-H2, hidróxido Al, Mg)	Absorción GI	Menos 12-30%	No datos	No efecto

En la guía práctica de la EHRA (European Heart Rhythm Association) para el uso de anticoagulantes en pacientes con FANV (fibrilación auricular no valvular) se ha propuesto una escala de colores para determinar qué fármacos interaccionan con los nuevos anticoagulantes orales y cuáles son las pautas para no administrarlos de manera conjunta. El amarillo nos indica que hay que considerar una reducción de dosis si hay otro fármaco o factor amarillo (p.ej. Dabigatran + claritromicina+ edad  $\geq$  75 años habría que sopesar la disminución de dosis de Dabigatran de 150mg a 110mg/ 12horas). El naranja nos indica una reducción de dosis directa si se administra el fármaco conjuntamente con el NACO, el Dabigatran de 150mg a 110mg/12 horas, el Rivaroxaban de 20mg a 15mg/24 horas, el Apixaban 5mg a 2,5 mg/12 horas. Por último, el color rojo nos indica contraindicación/ no recomendado la administración del NACO junto con dicho fármaco que eleva o disminuye el NACO en plasma. Además, hay otros factores que afectan al aumento de los NACOs plasmáticos son: edad  $\geq$  75 años, peso  $<$  60 Kg, función renal, antiagregantes plaquetarios; AINES; terapia esteroidea sistémica; otros anticoagulantes (heparinas, acenocumarol);

historia de sangrado GI; cirugía reciente de un órgano crítico (cerebro, ojo); trombopenia (quimioterapia); HAS-BLED  $\geq 3$ , que son de código amarillo <sup>[14]</sup>.

### **Contraindicaciones**

Situaciones en las que la TAO está contraindicada o es inconveniente <sup>[15]</sup>:

- Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión: deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos, alcohólicos.
- Embarazo.
- Hemorragia aguda (al menos durante 2 primeras semanas tras episodio: hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital, sistema respiratorio, pericarditis, derrame pericárdico y endocarditis infecciosa.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o prevista del SNC.
- Hipertensión grave y no controlada.
- Enfermedades hepáticas o renales graves.
- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

### **Efectos adversos**

Los principales efectos adversos son de tipo hemorrágico consecuencia de su mecanismo de acción sobre los factores de la coagulación evitando la formación de trombos.

- Acenocumarol: hemorragias menores, equimosis, hematuria, diarrea, náuseas, pérdida de apetito o calambres abdominales <sup>[10]</sup>.
- Dabigatran: dispepsia y sangrados gastrointestinales <sup>[3]</sup>.
- Rivaroxaban: náuseas, anemia y sangrados menores (epistaxis y hematuria) <sup>[5]</sup>.
- Apixaban: náuseas, anemia y sangrados menores <sup>[4]</sup>.

## Ventajas y desventajas de anticoagulantes orales

El anticoagulante oral ideal actualmente no existe, pero si se desarrolla debería cumplir con una serie de características:

1. Altos índices de eficacia y seguridad
2. Solo efectos relacionados con su capacidad anticoagulante.
3. Relación lineal entre la dosis y la respuesta terapéutica.
4. No necesidad de control de laboratorio.
5. Rápido inicio de la acción anticoagulante, por lo que solo la vía oral sería necesaria.
6. Disponibilidad de un antídoto específico seguro.
7. Libre de efectos secundarios.
8. Mínima interacciones farmacológicas y alimentarias.
9. Relación coste/beneficio adecuado.

A estas características se acercan más los nuevos anticoagulantes orales que los AVK. Aunque ambos tienen ventajas y desventajas como se recoge a continuación a modo de tabla:

Ventajas y desventajas ACO. Modificado de Mikaj <i>et al.</i> 2015[16]		
Fármaco	ventajas	desventajas
Sintrom®	Test de monitorización con protrombina (INR) para ajustar dosis	Farmacocinética impredecible e individual
	Antídoto conocido (vitamina K1)	Necesidad de monitorización frecuente de INR
	Usados en todos los grupos de edad	Estrecha ventana terapéutica
	Amplia experiencia clínica (60 años de uso)	Inicio y final de acción lento. Requiere de terapia puente con heparina
	Bajo coste	Interacción con fármacos y alimentos
		Elevado tiempo de semivida
NACOs	Farmacocinética y farmacodinámica predecible. Administración en dosis fijas.	Valoración y controles de función renal, hematológica y hepática.
	No monitorización tan frecuente	Falta de disponibilidad de pruebas de laboratorio en circunstancias de riesgo.
	Bajo tiempo de semivida	Falta de antídotos específicos
	Inicio y final de acción rápido.	Elevado coste
	Pocas interacciones con fármacos y alimentos	Falta de experiencia clínica

## **OBJETIVOS**

- Comparación de las dos posibles terapias anticoagulantes orales: AVK vs. NACO valorando cual es más idóneo.
- Revisión de las consideraciones prácticas para los profesionales sanitarios sobre la nueva terapia anticoagulante oral.

## **METODOLOGÍA**

Se realiza una búsqueda sistemática partiendo de la pregunta: ¿qué se necesita saber un profesional sanitario sobre los nuevos anticoagulantes orales?

En primer lugar realizamos una búsqueda de palabras clave que se ajusten a la pregunta formulada en los descriptores de ciencias de la salud (DeCS) y, tras traducir la cuestión al inglés, realizamos la misma búsqueda en Medical Subject Headings (MeSH). Con los descriptores obtenidos, se realiza una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos: tripdata base, uptodate, medline, pubmed, google académico, Cochrane, Scielo. La búsqueda se centró en los años comprendidos entre 2010 hasta la actualidad, para intentar conseguir los estudios y revisiones lo más actualizadas posibles.

Los artículos incluidos deben cumplir los siguientes requisitos: Estar redactados en inglés o español; Estudios realizados sin limitaciones geográficas; Deben tener acceso al texto completo. Se excluyen los estudios que: No detallan metodología en la realización del estudio.

Según los criterios de inclusión, se identificaron los títulos de los artículos y los resúmenes de los mismos. Una vez seleccionados los artículos definitivos, se procedió a su análisis completo.

## **RESULTADOS**

### **Indicaciones**

En la ficha técnica de los diferentes NACOs aparecen las siguientes indicaciones aprobadas por la EMA y AEMPS:

- ✓ Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos sometidos cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

- ✓ Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previo; edad igual o superior a 75 años; hipertensión arterial (HTA); diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC) (clase II NYHA). Única financiada por SNS.
- ✓ Tratamiento prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP).
- ✓ Prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados, en combinación con ácido acetil salicílico (AAS) solo, o con AAS más Clopidogrel o ticlopidina. Solo indicado para Rivaroxaban<sup>[17]</sup>.

Éstas son las indicaciones en las que se ha visto que los fármacos son efectivos en los diferentes estudios clínicos, pero debido a su alto coste (visado de inspección) y la presencia de los AVK ha hecho que su prescripción esté limitada. Así, la AEMPS (agencia española de medicamentos y productos sanitarios) ha hecho públicas mediante el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) unas recomendaciones sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular no valvular, su principal prescripción. La recomendación final es que para iniciar el tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes, el paciente debe cumplir todos los criterios siguientes:

- ✓ Presencia de fibrilación auricular no valvular (FANV) con indicación de tratamiento anticoagulante.
- ✓ Ausencia de contraindicaciones generales para la anticoagulación.
- ✓ Presencia de, al menos, una de las siguientes situaciones clínicas: (a) alergia conocida o contraindicación para el uso de ACO anti-vit.K, (b) antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) cuando los beneficios de la anticoagulación superan al riesgo hemorrágico, (c) ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC (definido como la combinación de HAS-BLEED  $\geq 3$  y, al menos, uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples), (d) pacientes en tratamiento con anti-vit. K que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR, (f) pacientes en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico, o (g) imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

- ✓ Ausencia de contraindicaciones específicas para los nuevos anticoagulantes.
- ✓ Capacidad del paciente para entender el riesgo/beneficio de la anticoagulación y/o con entorno de atención familiar/social que lo entienda.
- ✓ Historia de buen cumplimiento terapéutico previo.
- ✓ Posibilidad de seguimiento periódico de controles que sean necesarios <sup>[15,17]</sup>.

Desde diversos organismos (SEC -Sociedad Española de cardiología-) se intenta incrementar la posibilidad de prescribir estos fármacos por su eficacia y seguridad, y el aumento en la calidad de vida del paciente, eliminando las barreras que se imponen actualmente por su elevado coste <sup>[18]</sup>.

### **Instauración terapia anticoagulante en pacientes con FANV**

La mayoría de las guías actuales sobre el tratamiento anticoagulante (NICE <sup>23</sup>, ESC <sup>19</sup>, AHA <sup>22</sup>) coinciden en recomendar los NACOs en la prevención del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular según la evidencia extraída de diferentes tipos de estudios clínicos.

La fibrilación auricular es la arritmia con mayor prevalencia, con el 4,4% en la población general, 8 % en mayores de 70 años y 17% en mayores de 80 años. Esta patología se asocia con un riesgo tromboembólico muy elevado que normalmente acaba en ictus si no se trata adecuadamente. El tratamiento profiláctico incluye antiagregantes plaquetarios (AAS, Clopidogrel), cardioversión farmacológica (antiarrítmicos, beta bloqueantes, antagonistas del calcio), que moderan el ritmo y frecuencia cardiaca, cardioversión eléctrica (choque eléctrico) y la terapia anticoagulante oral (AVK y NACOs).

El algoritmo para elegir el anticoagulante oral idóneo en pacientes que requieren de un tratamiento crónico de esta patología comienza diferenciando si se trata de fibrilación auricular no valvular (FANV) o valvular. En la FA valvular solo están recomendados los AVK, ya que se ha demostrado la menor incidencia en eventos tromboembólicos que los NACOs. Si se trata de FANV tenemos que valorar una serie de criterios:

- ✓ Si < 65 años y solo padece de FA no será necesario administrar ninguna terapia antitrombótica.
- ✓ Si > 65 años con FA y otros factores de riesgo, hay que valorar el riesgo de ictus mediante la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que si es (0) no será necesario administrar terapia antitrombótica; si es igual a uno o  $\geq 2$  habrá que escoger una terapia anticoagulante oral valorando el riesgo

hemorrágico del paciente mediante la escala HAS-BLEED ( $\geq 3$  elevado riesgo hemorrágico) y considerar las preferencias y evaluaciones hechas al paciente (comorbilidades, edad, cumplimiento, tolerabilidad y coste)<sup>[19](ANEXO D)</sup>.

Las dosis y duración del tratamiento con la cual se debe iniciar un tratamiento con NACOs varían según la indicación y las características del paciente. Así, será diferente la posología para un paciente que acaba de ser operado de rodilla que otro que ha sido operado de cadera, ya que el riesgo tromboembólico es diferente. Además, siempre hay que tener en cuenta el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, problemas hepáticos, que tomen otros medicamentos. A continuación, se muestran las dosis en circunstancias normales y las dosis disponibles si hay que realizar algún ajuste.

	dabigatran	apixaban	edoxaban	rivaroxaban
acción	inhibidor directo trombina	inhibidor directo factor Xa	inhibidor directo factor Xa	inhibidor directo factor Xa
dosis	150 mg/12h	5 mg/12h	60mg/24h	20mg/24h
ajuste por IR, edad, interacciones, comorbilidades	110mg/12h	2,5mg/12h	30mg/24h-15mg/24h	15mg/24h

### Situaciones ante un olvido:

Uno de los problemas que pueden surgir es un error en la dosificación en la toma del fármaco por el paciente. El paciente ante el olvido de una dosis: si el fármaco es Dabigatran o Apixaban, que se toma cada 12h, se tiene que tomar la dosis olvidada en las próximas 6h, sino tiene que esperar a la próxima toma. Si el fármaco es Rivaroxaban, que se toma cada 24horas, tiene que tomar la dosis en las próximas 12 horas, sino saltar la dosis y esperar a la próxima toma programada. Si el paciente toma doble dosis en Dabigatran y Apixaban, se tienen que saltar la siguiente dosis y reempezar la toma después de 24 horas. En Rivaroxaban, se continuaría con el régimen posológico normal. Si el paciente no sabe que dosis ha tomado en Dabigatran y Apixaban, continuar con el régimen posológico normal. En Rivaroxaban, tomar una dosis y luego continuar con el régimen normal. Si el paciente sufre sobredosis requerirá hospitalización urgente <sup>[20]</sup>.

## **Seguimiento y monitorización de los pacientes**

En los pacientes que toman NACOs es necesario estructurar un adecuado seguimiento durante todo el proceso, ya que todos pueden causar sangrado y tener múltiples interacciones.

El proceso de seguimiento consta de una serie de pasos: primero se necesita instaurar la terapia anticoagulante más adecuada según las características de cada paciente (medicación, comorbilidades, estilo de vida) y las indicaciones del NACO. También se le llevará a cabo una analítica determinando la hemoglobina base (Hb), función renal (ClCr), función hepática (transaminasas). Una vez realizado esto el médico prescriptor será el encargado de educar al paciente sobre su nueva medicación prestando especial atención a la importancia de la adherencia y cumplimiento de las tomas de la medicación. Además, podrá facilitar al paciente una tarjeta de anticoagulación indicando al paciente que la tiene que llevar siempre con él (los medicamentos también disponen de dichas tarjetas).

Al paciente se le realizará el primer seguimiento al mes de comenzar con el tratamiento y consta de una serie de puntos a realizar:

- ✓ Cumplimiento: el paciente traerá su medicación y se le volverá hacer hincapié en la importancia de la adherencia, y se le facilitará información para facilitar el cumplimiento como mensajería SMS o aplicaciones móviles.
- ✓ Eventos tromboembólicos: localizar posibles ocurrencias de eventos circulatorios cerebrales, sistémicos y/o pulmonares. Valorando eficacia y comedificaciones.
- ✓ Sangrado: diferenciación entre un sangrado menor, donde se realizará un seguimiento al paciente, y un sangrado mayor, que afecte a la calidad de vida del paciente, donde habrá que sopesar la anulación de la medicación o ajuste posológico.
- ✓ Otros efectos adversos: si el paciente tiene problemas que afectan a su calidad de vida habrá que sopesar el cambio de medicación anticoagulante o suspender temporalmente la medicación por una terapia puente (HBPM).
- ✓ Otras medicaciones: tendrá que tenerse en cuenta si son medicaciones prescritas por un médico o por el contrario son EFP (Especialidades farmacéuticas publicitarias).
- ✓ Muestra de sangre: se le realizarán periódicamente.
- ✓ Al final de cada seguimiento se le asignará al paciente una nueva fecha para que se realice un nuevo chequeo.

La monitorización en el laboratorio de los pacientes con NACOs mediante los test de coagulación tradicionales no está recomendada exceptuando en situaciones de emergencia como sobredosificación o cirugía de urgencia. También, en casos de insuficiencia renal, insuficiencia hepática, pesos extremos, interacción con medicamentos, donde las concentraciones del fármaco pueden estar muy alteradas.

Los test de coagulación tradicionales evalúan el tiempo que tarda en producirse la coagulación reproduciendo lo que ocurre durante el proceso de formación de un trombo. Para los NACOs estas pruebas son inespecíficas y cualitativas, aportando datos solo orientativos sobre la anticoagulación en el paciente. Para Dabigatran, el tiempo de trombina (dTT-hemoclot®) es muy sensible ofreciendo respuesta lineal y con valores > 65 segundos supone un riesgo elevado de sangrado, el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), si está elevado el doble de su valor normal sugiere un elevado riesgo de sangrado. Para Apixaban no se recomienda utilizar ningún test de coagulación, ya que ninguno es lo suficientemente sensible, ni específico. Para Rivaroxaban, se puede prolongar el tiempo de protrombina (TP) y podría indicar riesgo de sangrado.

Las pruebas más actuales se basan en pruebas cromogénicas como anti- factor Xa y la medición del tiempo de coagulación de ecarina (ECT), que se basan en la metodología cromogénica o amidolítica en donde se utiliza una sustancia productora de un color específico llamada cromóforo<sup>[24]</sup>. Estas pruebas son específicas y cuantitativas del factor Xa (mide Rivaroxaban y Apixaban) y de la trombina (mide Dabigatran). Para Dabigatran, el tiempo de coagulación con ecarina ofrece datos cuantitativos de la presencia de Dabigatran en plasma, y si la concentración supera por tres los valores de referencia se correlaciona con un elevado riesgo de hemorragia, el ensayo anti-FXa no es aplicable. Para Rivaroxaban, el ensayo anti-FXa se podría determinar el riesgo de sangrado o tromboembólico, pero aún no hay valores de referencia.

### **Manejo en insuficiencia renal**

La insuficiencia renal crónica (IRC) debería ser considerada como un riesgo adicional de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Además, la IRC puede incrementar el riesgo de sangrado, con un incremento de la concentración en todos los anticoagulantes orales (AVK y NACOs).

Los nuevos anticoagulantes orales parecen ser la elección razonable para la terapia anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular con una insuficiencia renal media o moderada.

Todavía no hay estudios comparativos que analicen el riesgo en IR entre los diferentes NACOS. Para Dabigatran en pacientes con IR, que es eliminado principalmente por esta vía, podría no ser el NACO de primera elección, especialmente en estadio III o superior. Los inhibidores del FXa son eliminados en un 25-50% por el riñón. La reducción de la dosis en Apixaban (2,5mg/12h) y Rivaroxaban (15mg/24h) puede considerarse en IR moderada (CrCl < 50ml/min) <sup>[21]</sup>

En pacientes con NACOs, la función renal necesita ser monitorizada cada año, para detectar cambios en la función renal y adaptar la dosis en función del cambio. Si la función renal está disminuida ( $\leq 60$  ml/min), se requiere monitorización cada 6 meses. Esto es especialmente relevante para Dabigatran, ancianos (> 75 años) y pacientes frágiles. En enfermedad aguda se afecta transitoriamente la función renal (infecciones, infarto agudo de miocardio,...) y debe hacerse una re-evaluación de la terapia anticoagulante <sup>[20,22]</sup>.

Periodización en seguimiento según función renal:

1. Monitorización cada año para IRC estadio I-II (CrCl  $\geq 60$  ml/min)
2. Monitorización cada 6 meses para IRC estadio III (CrCl 30-60 ml/min)
3. Monitorización cada 3 meses para IRC estadio IV (CrCl  $\leq 30$  ml/min)

### **Manejo en cirugía**

Los procedimientos quirúrgicos o procedimientos invasivos tienen riesgo de sangrado que requieren un cese temporal del NACO. Se tienen que tener en cuenta las características del paciente (función renal, edad, historia de complicaciones hemorrágicas, medicación concomitante) y los factores quirúrgicos a la hora de interrumpir y reintroducir los NACOS. La terapia puente (heparina) se requiere en pacientes con fibrilación auricular con elevado riesgo tromboembólico tratados con AVK, pero no es necesario en pacientes con NACOs, ya que poseen un efecto predecible, que permite la cesión temprana del tratamiento y su reinicio, antes y después de la cirugía.

Cuando la intervención quirúrgica no posee riesgo de hemorragia clínicamente relevante, y/o cuando es posible mantener la hemostasia local, como en procedimientos dentales,

cataratas o glaucoma, se puede llevar la cirugía con baja concentración de NACO en plasma, siempre dejando entre 12-24 horas de la última toma en función de si es cada 12 horas o 24 horas cada toma. Nunca se actuará durante la máxima concentración en plasma (2-4 horas). La reintroducción puede ser a las 6 horas tras intervención. Para procedimientos dentales, el paciente podría enjuagarse con ácido tranaxémico al 5%, cuatro veces al día, durante cinco días.

Cuando la intervención posee un bajo riesgo de sangrado, es recomendable interrumpir NACOS 24 horas antes de la intervención en pacientes con una función normal del riñón. Las intervenciones con un riesgo bajo de sangrado son: endoscopia con biopsia; biopsia de vesícula o de próstata; estudio electrofisiológico o ablación por catéter de radiofrecuencia por taquicardia supraventricular; angiografía; implantación de marcapasos)

Cuando la intervención tiene un alto riesgo de hemorragia, está recomendado interrumpir la toma del NACO 48 horas antes de la intervención. Las intervenciones con un alto riesgo hemorrágico son: anestesia espinal o epidural, cirugía torácica; cirugía abdominal; cirugía mayor ortopédica, biopsia hepática; resección transuretral prostática; biopsia renal.

En situaciones de IR el tiempo de interrupción aumenta. Para Dabigatran con un CrCl 50-80 ml/min, en cirugías de bajo riesgo hemorrágico, hay que interrumpir al menos 36 horas antes, y con alto riesgo al menos 72 horas antes. En pacientes con CrCl 30-50 ml/min, en procedimiento de bajo riesgo 48 horas antes, y con alto riesgo al menos 96 horas antes, y con CrCl 15-30 ml/min, no está indicado Dabigatran. Para Apixaban y Rivaroxaban, en todos los casos es de al menos 24 horas antes, si es de bajo riesgo, y 48 horas antes, si es de alto riesgo, excepto con aclaramiento 15-30 ml/min, donde se interrumpirá al menos 36 horas antes de la intervención de bajo riesgo, y se mantendrá en 48 horas las de alto riesgo.

En situaciones de urgencia quirúrgica, el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y el tiempo de protrombina (PT), podría dar datos semi-cuantitativos de la concentración de Dabigatran e inhibidores del FXa, respectivamente. Si son bajas (<30ng/ml) se podrá intervenir, pero si son moderadas (30-200 ng/ml) habrá que esperar 12 horas y si son elevadas (>200ng/dl) habrá que esperar 24 hora para intervenir<sup>[28]</sup>.

La reintroducción de la terapia anticoagulante con NACOs se tiene que realizar una vez finalizado el procedimiento quirúrgico y restablecido completamente la hemostasia del paciente en unas 6-8 horas posteriores a la intervención. Siempre valorando el riesgo tromboembólico del paciente. Además, se tiene que tener en cuenta que no hay antídotos específicos para algunos (Rivaroxaban, Apixaban), en caso de hemorragia postquirúrgica o necesidad de reintervención. Para procedimientos asociados a inmovilización, es apropiado iniciar trombopprofilaxis venosa con HBPM (heparinas de bajo peso molecular) como terapia puente de 6-8 horas tras el procedimiento. De todas formas la terapia con NACOs puede ser reintroducida 48-72 horas después de un procedimiento invasivo. El máximo efecto anticoagulante se alcanzará a las 2 horas tras ingesta<sup>[22, 23]</sup>.

### **Manejo de complicaciones hemorrágicas**

Las recomendaciones sobre el manejo de hemorragias no se basa tanto en la experiencia clínica, debido al poco tiempo que llevan en el mercado, sino en las opiniones de los expertos y las conclusiones de los laboratorios, pero a medida que aumente sus prescripciones como está ocurriendo, aparecerán las hemorragias, aunque también aparecerán las soluciones como el antídoto ya comercializado para Dabigatran y otros dos en fases avanzadas.

Para llevar a cabo medidas en caso de hemorragia, en primer lugar, se comprobará el estado hemodinámico del paciente mediante pruebas de coagulación, según el NACO que tome, comedicación, función renal, última toma del fármaco. Por otra parte, hay que tener en cuenta si se trata de un sangrado que no ponga en peligro la vida del paciente o un sangrado vital.

Para una hemorragia que no ponga en peligro la vida del paciente, además de las medidas estándar de soporte (comprensión mecánica, hemostasia quirúrgica, reemplazo de fluidos y otros soportes hemodinámicos) en vista de el corto tiempo de semivida, el tiempo es el más importante antídoto de los NACOS. Otras medidas son restaurar el volumen plasmático y el número de plaquetas en caso de trombopatías o trombopenias. Para Dabigatran, se puede recurrir a hemodiálisis teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo, ya que requiere punción que puede conllevar sangrado. Para los inhibidores del FXa, debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, la diálisis no se espera que reduzca sus niveles en plasma.

Por otra parte, en hemorragias que pongan en peligro la vida del paciente, se administrará concentrados de factores de coagulación II, VII, IX y X (complejo concentrado de protrombina, PCC, como Beriplex®, Octaplex®, Prothromplex®), factor VII recombinante activado (rFVII como Novoseven®), complejo concentrado de protrombina (Feiba®, que contiene el factor VII activado a diferencia del PCC). Por lo tanto, estos factores de la coagulación se podrán administrar, aunque su eficacia es controvertida. La dosis de PCC puede iniciarse con 25 U/kg, y repetir si está indicado clínicamente. El complejo concentrado de protrombina activado (Feiba®) puede administrarse con dosis desde 50 IE/ kg hasta como máximo 200 IE/kg/día y el factor VIIa recombinante (Novoseven®) 90 µg/kg <sup>[17]</sup>. El uso de procoagulantes, como los antifibrinolíticos, ácido tranaxémico, ácido aminocaproico y la desmopresina (especialmente en situaciones de coagulopatía o trombopatía), aunque su eficacia es controvertida. El plasma congelado no ayudaría a revertir la anticoagulación, pero podría estar indicado en pacientes que requieren una transfusión. En ausencia de deficiencias de vitamina K o tratamiento con AVK, la administración de vitamina K (fitomenadiona-vitamina K1-) no tiene efecto sobre el posible control de hemorragias por NACOS. La protamina revierte el efecto anticoagulante de las heparinas, pero no se ha visto efecto sobre el sangrado por NACOS [25].

Finalmente, los antídotos son el método más eficaz para revertir específicamente el efecto anticoagulante de los NACOs

Idarucizumab (Praxbind®) es un anticuerpo humanizado que se une formando un complejo con Dabigatran y neutraliza su acción. Está indicado intervenciones quirúrgicas de urgencia y hemorragias potencialmente mortales. Limitado uso hospitalario <sup>[25]</sup>.

Andexamet alpha: factor X recombinante. Es antídoto universal para Rivaroxaban, Apixaban, HBPM, Fondaparinux. Estudios en fase III.

Aripazine: Es un antídoto que revierte la actividad anticoagulante de todos los nuevos anticoagulantes (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban), así como HNF, HBPM, fondaparinux. Estudios en fase I y II <sup>[26,27]</sup>.

## CONCLUSIÓN

- Los NACOs comparándolos con AVK han resultado ser igual de efectivos e incluso más seguros y prácticos, en características farmacodinámicas, farmacocinéticas y efectos adversos. Pero su elevado coste limita su financiación a una sola indicación (pacientes con FANV con factores de riesgo cardiaco) requiriendo visado de inspección para su prescripción.
- El adecuado seguimiento y manejo en diversas circunstancias del paciente, como las hemorragias, insuficiencia renal y cirugía, por el profesional sanitario evita efectos adversos (hemorragias), y garantiza que estos fármacos acaben siendo principal opción terapéutica en pacientes con FANV que requieren anticoagulación oral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wardrop, D. and D. Keeling. "The story of the discovery of heparin and warfarin." *British Journal of Haematology*. 2008. 141(6): 757-763.
2. Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci*. 2002; 66: 4-6.
3. Dabigatran. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 25/04/2016]. Disponible:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf).
4. Apixaban: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 25/04/2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
5. Rivaroxaban: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 25/04/2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
6. Edoxaban: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 25/04/2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf)
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al*. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 363:1877.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, *et al*. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* .2011; 365:981-992.

9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al* . ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
10. Sintrom® ficha técnica. AEMPS (CIMA). [consultado el 10/05/2016]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT\\_58994.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT_58994.pdf)
11. Berkovits A, Aizman A, Zúñiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. *Revista Médica de Chile*. 2011; 139:1347-55.
12. Pascual M, Zamorano JL., Chana F, Llau J. Nuevas perspectivas clínicas en el uso de los anticoagulantes orales directos. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(4): 171-178. [consultado el 15/05/2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-nuevas-perspectivas-clinicas-el-uso-90267426>
13. Goel R, Srivathsan K. Newer Oral Anticoagulant Agents: A New Era in Medicine. *Current Cardiology Reviews*. 2012;8(2):158-165
14. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, *et al*. European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide of the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013) 15, 625–651.
15. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. España: AEMPS; 2013. Informe de Posicionamiento Terapéutico: UT/V4/23122013.
16. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015; 11:967-977.
17. MEDIMECUM, guía de terapéutica farmacológica. 20ª ed. Madrid: Adis internacional- Springer healthcare. 2015. Sangre y líquidos corporales; págs. 165-282.
18. Roldán I, Marín F, Tello-Montoliu A, Roldán V, Anguita M, Ruiz JM, *et al*. Propuesta de modificación de posicionamiento terapéutico para uso de NACO. *Sociedad Española de Cardiología (SEC)*; 2015.
19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH *et al*; ESC Committee for Practice Guidelines(CPG). Update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2719-2747.
20. Guía SEHH-SETH para el manejo de los nuevos anticoagulantes orales. 2015. [consultado el 20/05/2016]. Disponible en: [http://www.sehh.es/documentos\\_detalle.php?id=53](http://www.sehh.es/documentos_detalle.php?id=53)
21. De Francisco AL, Belmar L. Nuevos Anticoagulantes Orales en la Enfermedad Renal crónica. Servicio de nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España). *Nefrología digital [revista en internet]* 2016 [consultada 28/05/2016].
22. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2; 64(21):e1-76

23. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. June 2014. National Clinical Guideline Centre. [consultado el 25/05/2016]. Disponible en : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/evidence>
24. Johns CS. Equipamiento para estudios de coagulación. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. Médica panamericana; 2005. Págs. 764-765.
25. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016; 41:206-232.
26. Praxbind® (idarucizumab). Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultada 28/05/2016]. [consultado el 29/05/2016] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003986/WC500197462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf)
27. Das A, Liu D. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Experimental Hematology & Oncology*. 2015; 4:25.
28. Herrero S. Sesión clínica: Manejo práctico de los nuevos anticoagulantes orales [VIDEO]. Servicio de informática y la unidad de comunicación Hospital universitario de Guadalajara. Madrid. 2015.

## ANEXO

<b>Escala de estratificación riesgo tromboembólico[18]</b>	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	puntuación
insuficiencia cardiaca congestiva(ICC)	1
hipertension arterial	1
edad ≥ 75 años	2
diabetes mellitus	1
ictus/ AIT previo/ tromboembolismo	2
enfermedad vascular	1
edad de 65-74 años	1
sexo femenino	1

<b>Escala de estratificación riesgo hemorrágico[18]</b>		
letra	característica clínica	puntuación
H	hipertension (TAS>160mmhg)	1
A	alteración de la función renal/hepática (1 punto cada una)	1 ó 2
S	ictus o AIT previo (stroke)	1
B	sangrado (bleeding)	1
L	lábil INR	1
E	edad > 65 años	1
D	fármacos / alcohol (drugs)(1 punto cada una)	1 ó 2