



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE  
ANTICOAGULATES ORALES DIRECTOS**

Autor: ANA DE SANTIAGO SÁEZ

Tutor: MARGARITA RUANO

Convocatoria: FEBRERO 2018

## **1. RESUMEN**

En un estado hipercoagulable se produce un predominio de las actividades protrombóticas (formación de coágulos en los vasos sanguíneos), que pueden derivar en ictus o infarto. Para evitar estos estados patológicos, se utilizan los fármacos anticoagulantes.

Durante décadas, la anticoagulación oral se ha llevado a cabo gracias a los fármacos anti vitamina K (warfarina y acenocumarol), que son fármacos de manejo muy complicado y con múltiples limitaciones. Se están desarrollando nuevos anticoagulantes que reciben el nombre de anticoagulantes orales directos (ACODS) con mecanismos de acción más específicos, más eficaces, y con un mayor margen terapéutico. Son el dabigatrán (bloquea de forma reversible el sitio activo de la trombina) y el edoxaban, apixabán y rivaroxabán (inhiben el factor Xa).

Este trabajo se centra en evaluar el uso de ACODS en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de La Paz, Cantoblanco y Carlos III, analizando distintas variables de estudio.

**Palabras clave:** Anticoagulantes orales directos, dabigatrán, apixabán, edoxabán, rivaroxabán, fibrilación auricular no valvular.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 Antecedentes**

La hemostasia es un mecanismo fisiológico de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Se divide en hemostasia primaria, en la que participan fundamentalmente las plaquetas a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación para formar el tapón hemostático plaquetario inicial, y la hemostasia secundaria, que se caracteriza por la activación del sistema de coagulación para formar fibrina. Por último, tenemos el sistema fibrinolítico, que actúa como regulador del sistema de la coagulación, eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia<sup>1</sup>.

En individuos sanos, existe un equilibrio de estos dos sistemas, sin embargo, si disminuyen los factores de coagulación o el potencial fibrinolítico sobrepasa el potencial de coagulación se producirá hemorragia, mientras que si el potencial de coagulación sobrepasa el fibrinolítico o bien disminuyen los factores inhibidores de la coagulación se producirá una trombosis.<sup>2</sup>

Un estado hipercoagulable se produce cuando la activación del mecanismo hemostático del plasma sobrepasa su capacidad anticoagulante fisiológica, por lo que existe un predominio de las actividades protrombóticas, es decir, la formación de coágulos en los vasos sanguíneos. Es un problema de salud muy grave ya que puede derivar en ictus o infarto.<sup>3</sup>

Para evitar estos estados patológicos, se utilizan los fármacos anticoagulantes. Durante décadas, la anticoagulación oral en el tratamiento y prevención de la tromboembolia venosa, así como del ictus en pacientes con fibrilación auricular y de embolias y trombosis en portadores de válvulas mecánicas cardíacas, ha sido posible mediante el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK)<sup>4</sup>.

Los fármacos antivitamina K (warfarina y acenocumarol) presentan una alta eficacia, inhiben de forma reversible la vitamina K epóxido reductasa (VKOR), enzima que se encarga de transformar la vitamina K oxidada (inactiva) en reducida (activa), impidiendo que se formen factores de coagulación funcionales. Sin embargo, son fármacos de manejo muy complicado y con múltiples limitaciones ya que su margen terapéutico es estrecho y requieren monitorización periódica para conseguir mantener niveles razonables de seguridad y de eficacia, pueden tener una respuesta impredecible, tienen un comienzo de la acción lento (necesidad de solapamiento con heparina). Además, son frecuentes las interacciones con otros medicamentos y con componentes de la dieta<sup>5</sup>.

Estos controles periódicos para ajustar la dosis del fármaco a unos rangos de anticoagulación seguros se realizan en función a una prueba analítica conocida como razón normalizada internacional (INR). A pesar de ello, en la práctica habitual, se siguen detectando problemas que originan ingresos hospitalarios y complicaciones hemorrágicas<sup>6</sup>.

Actualmente, están disponibles los siguientes anticoagulantes (mencionados por orden cronológico):

- Heparina no fraccionada (HNF)
- Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK)
- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)
- Anticoagulantes orales directos (ACODs)

La heparina fue descubierta en 1918 por Jay Mclean, estudiante de medicina en la Universidad Johns Hopkins (Baltimore), se denominó heparina por su alto contenido en el hígado.

El descubrimiento de los primeros anticoagulantes (dicumarínicos o AVK) se remonta al hecho de que, en Canadá, los ganaderos observaban como su ganado fallecía a causa de una enfermedad hemorrágica. Más tarde, se descubre que la alimentación de estos animales consistía en un trébol “dulce” que contenía dicumarol. Dicho descubrimiento se debe a Karl Paul Link y a Wilhelm Schoeffel (Universidad de Wisconsin) y se comercializó en 1941.

Se están desarrollando nuevos anticoagulantes, reciben el nombre de anticoagulantes orales directos (ACODs) con mecanismos de acción más específicos, más eficaces y con un mayor margen terapéutico. Por lo tanto, presentan menor número de efectos adversos, se pueden administrar por vía oral y no necesitan control de laboratorio.

A continuación se mencionan las características que tiene el anticoagulante ideal<sup>7</sup>:

- Administración oral, una vez al día
- Efectividad y eficacia en disminuir los eventos tromboembólicos
- Farmacocinética y farmacodinamia predecibles
- Bajo porcentaje de eventos hemorrágicos y otras complicaciones
- No necesidad de monitorización rutinaria (coagulación o recuento de plaquetas)
- Amplia ventana terapéutica
- Dosis fija. No necesidad de ajustar la dosis
- Escasa interacción con la comida u otros fármacos
- Efecto rápido
- Efecto reversible rápidamente. Antídoto
- Bajo coste. Alta eficiencia.

Este trabajo va dirigido a los ACODs, ya que son los de comercialización más reciente y los que más se aproximan a las características que debería tener el anticoagulante ideal.

## **2.2 Farmacocinética y farmacodinamia**

Los AVK bloquean la formación de múltiples factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, son los factores II, VII, IX y X. Los ACODs bloquean un único paso en la coagulación. El dabigatrán etexilato (profármaco del dabigatrán que en el organismo se transforma rápidamente en dabigatrán por la acción de esterasas) bloquea de forma reversible el sitio activo de la trombina, mientras que el rivaroxabán, apixabán y edoxaban inhiben el factor Xa<sup>8</sup>. Estos nuevos fármacos son activos por vía oral, tienen un efecto

rápido y su respuesta anticoagulante es predecible, no requiriendo una monitorización rutinaria de la coagulación.

**FÁRMACOS PARENTERALES**

**FÁRMACOS ORALES**

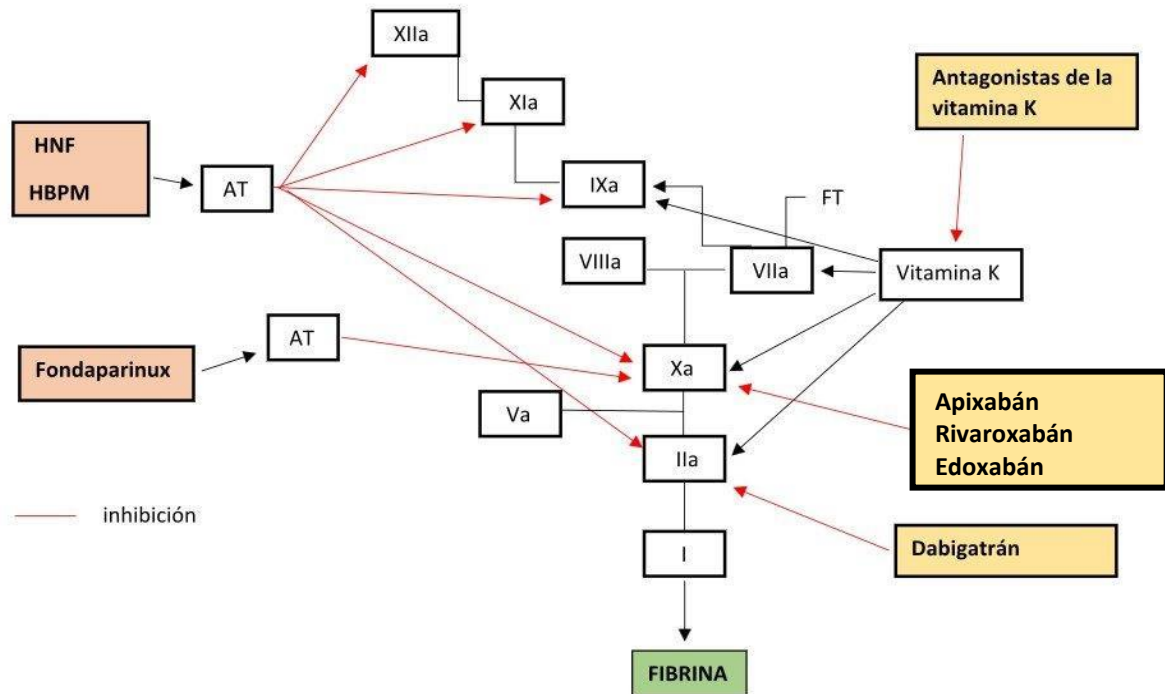


Figura 1- Nivel de actuación de anticoagulantes en la cascada de coagulación

En la figura 1 podemos ver el mecanismo de acción que presentan los diferentes grupos de fármacos anticoagulantes. La heparina no fraccionada (HNF) se une a la antitrombina, que cataliza la inactivación de la trombina y los factores de coagulación IXa, Xa, XIa y XIIa, mientras que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) activan la antitrombina y catalizan la inactivación del factor Xa y, en un menor grado, del factor IIa. El fondaparinux activa la antitrombina y, por lo tanto, indirectamente inhibe el factor Xa. El rivaroxabán y apixabán inhiben directamente el factor Xa. El dabigatrán etexilato (profármaco que se transforma en el organismo por acción de las esterasas en dabigatrán) inhibe directamente la trombina (factor IIa). Los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina y el acenocumarol, inhiben la activación dependiente de la vitamina K de los factores II, VII, IX y X<sup>9</sup>.

En la tabla 1 se realiza una comparación de las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los ACODS.

Característica	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®) <sup>10</sup>	Apixabán (Eliquis®)	Edoxabán (Lixiana®)
<b>Diana</b>	Inhíbe a la trombina	Inhíbe el factor Xa	Inhíbe el factor Xa	Inhíbe el factor Xa
<b>Profármaco</b>	Sí (dabigatrán etexilato)	No	No	No
<b>Peso molecular (Da)</b>	628	436	460	548
<b>Unión a proteínas (%)</b>	3	92-95	87	54
<b>Biodisponibilidad(%)</b>	6	80-100	50	50
<b>T<sub>max</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% fco. 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

Tabla 1- Comparación de las características de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K aprobados

### 2.3 Indicaciones y posología

En la tabla 2 se muestra las diferentes indicaciones para las cuales los ACODs están autorizados en España, así como su posología y los ajustes de dosis, en caso de que fuera necesario realizarlos.

Además de las indicaciones que se reflejan en la tabla 2, el **rivaroxabán** cuenta con otra adicional:

Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados.

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

	<b>Dabigatrán (Pradaxa®) 75,110,150 mg.</b>	<b>Rivaroxabán (Xarelto®) 2.5,10,15 y 20 mg.</b>	<b>Apixaban (Eliquis®) 2,5 y 5 mg.</b>	<b>Edoxaban(Lixiana®) 15, 30 y 60mg</b>
<b>POSOLÓGÍA</b>				
<b>Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla.</b>	110 mg cada 12 horas. Durante 30 días en cirugía de cadera y durante 10 días en cirugía de rodilla. <b>(Ajuste de dosis: 150mg/24 horas)</b>	10 mg cada 24 horas. (Durante 5 semanas en cirugía de cadera y durante 2 semanas en cirugía de rodilla.)	2,5 mg cada 12 horas <sup>11</sup> .	No se utiliza
<b>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular(FANV), con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad mayor o igual de 75 años, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipertensión.</b>	150 mg cada 12 horas. <b>(Ajuste de dosis: 110mg/12 horas)</b>	20 mg al día <sup>12</sup> . <b>(Ajuste de dosis: 15mg/24 horas)</b>	5 mg cada 12 horas. <b>(Ajuste de dosis: 2,5mg/12horas)</b>	60 mg al día. <b>(Ajuste de dosis: 30 mg/24 horas)</b>
<b>Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.</b>	150 cada 12 horas después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante 5 días. <b>(Ajuste de dosis: 110mg/12 horas)</b>	15 mg cada 12 horas, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias.	10 mg cada 12 horas los primeros 7 días, seguida de 5 mg cada 12 horas. Para la prevención de las recurrencias 2,5 mg cada 12 horas tras haber completado 6 meses de tratamiento con 5mg cada 12 horas <sup>13</sup> . <b>(Ajuste de dosis: 2,5mg/12horas)</b>	60 mg al día <sup>14</sup> . <b>(Ajuste de dosis: 30 mg/ 24 horas)</b>

Tabla 2- Indicaciones de los anticoagulantes orales directos en España

En la tabla 2 se muestran los ajustes de dosis que deben ser realizados, a continuación, se cita en qué ocasiones deben realizarse:

En el caso del **dabigatrán**, en todos los pacientes, es muy importante evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina antes de comenzar el tratamiento, con el fin de excluir a pacientes con una insuficiencia renal grave, ya que está contraindicado en estos casos<sup>15</sup>. Es necesario realizar un ajuste de dosis si se cumple alguno de los siguientes factores: edad igual o superior a 80 años (o edad superior a 75 si existe un riesgo hemorrágico alto), insuficiencia renal moderada (ClCr:30-49 ml/min) y tratamiento con verapamilo<sup>11</sup>.

En el caso del **rivaroxabán** es necesario realizar un ajuste de dosis si el paciente tiene una insuficiencia renal moderada o grave (ClCr: 15-49ml/min).

Cuando se usa el **apixabán** para el tratamiento de la TVP y de la EP se le debe realizar un ajuste en caso de que exista una insuficiencia renal grave (ClCr: 15-29ml/min) o que existan al menos dos de las siguientes características: edad igual o superior a 80 años, peso corporal menor de 60Kg, creatinina igual o superior a 1,5mg/dl.

Por último, es importante destacar que el **edoxabán** también necesita un ajuste de dosis a 30mg cada 24 horas en caso de que exista una insuficiencia renal moderada o grave (ClCr: 15-49ml/min), el peso corporal sea inferior a 60Kg, el paciente esté tratado al mismo tiempo con inhibidores de la Gp-P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol)<sup>16</sup>.

## **2.4 Patologías y escalas**

A pesar de que el tratamiento de la fibrilación auricular progresa rápidamente, esta arritmia sigue siendo una de las causas más importantes de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, morbilidad cardiovascular y muerte súbita en todo el mundo. Los pacientes con fibrilación auricular presentan una calidad de vida menor debido a la presencia de una serie de síntomas, como son el letargo, palpitaciones, disnea, opresión torácica, trastornos del sueño y estrés psicosocial.

Existen muchas patologías que aumentan el riesgo de ictus en fibrilación auricular no valvular, por lo tanto, el conocimiento de estos factores es fundamental. Estas patologías son: Insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y pérdida de peso, enfermedad renal crónica, valvulopatías y enfermedades respiratorias.



Se recomienda la estratificación del riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular según la escala de riesgo embólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabla 3). De forma general, los pacientes sin factores de riesgo no precisan de tratamiento antitrombótico, mientras que los pacientes que sí tienen factores de riesgo (se considera factor de riesgo cuando CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  1 punto en hombres y  $\geq$  2 puntos en las mujeres) se pueden beneficiar de un tratamiento anticoagulante<sup>17</sup>.

Una vez que se ha establecido la indicación con tratamiento anticoagulante mediante CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, se debe calcular el riesgo hemorrágico con la escala HAS-BLED (Tabla 4). Una puntuación de HAS-BLED mayor o igual a 3 indica un riesgo elevado de sangrado con anticoagulantes dicumarínicos, por lo que se deben administrar con extrema precaución o valorar la posibilidad de administrar los nuevos anticoagulantes orales<sup>18</sup>.

Factores de riesgo CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Puntos
Insuficiencia cardíaca congestiva (o disfunción sistólica ventricular izquierda).	+1
Hipertensión. Presión arterial en reposo >140/190 mmHg en al menos dos ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso.	+1
Edad > 75 años.	+2
Diabetes Mellitus. Glucosa en ayunas >125mg/dl o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina.	+1
Episodio previo de accidente cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio)	+2
Enfermedad vascular. Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos.	+1
Edad entre 65 y 74 años.	+1
Categoría de sexo (sexo femenino).	+1

Tabla 3-Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Característica clínica	Puntos
Hipertensión	1
Función renal	1
Función hepática	1
ACV	1
Sangrado	1
INR lábil	1
Edad > 65 años	1
Fármacos	1
Alcohol	1

Tabla 4- Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED

## 2.5 Financiación de los ACODS.

A pesar de que cuentan con alguna indicación autorizada adicional (sin ser homogéneas en todos ellos), sólo está financiada la utilización de los ACODs por el Sistema Madrileño de Salud en las siguientes indicaciones<sup>19</sup>:

- Como alternativa, en prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardiaca (> Clase II escala NYHA), hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos.
- Como alternativa de segunda elección en la prevención de trombosis en la cirugía protésica programada de cadera o rodilla.

La Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), mediante un Informe de Posicionamiento Terapéutico de 2016<sup>16</sup> ha hecho públicas unas recomendaciones sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular no valvular. Para comenzar el tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes, el paciente debe cumplir todos los criterios siguientes<sup>20</sup>:

- Presencia de fibrilación auricular no valvular (FANV) con indicación de tratamiento anticoagulante.
- Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación.
- Presencia de, al menos, una de las siguientes situaciones clínicas:
  - Alergia conocida o contraindicación para el uso de ACO anti-Vitamina K.

- Antecedentes de hemorragia intracraneal cuando los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal.
- Pacientes en tratamiento con anti-Vitamina K que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de tener un buen control de INR.
- Pacientes en tratamiento con anti-Vitamina K que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes en los que no es posible mantener un control de INR dentro del rango a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- 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 los controles que sean necesarios.

## **2.6 Antídotos.**

Para los pacientes con fibrilación auricular, la anticoagulación oral es la medida que mayor impacto tiene sobre la supervivencia y el aumento de la calidad de vida. Por ello, es muy importante conocer las dosis concretas de cada ACOD, y en situaciones especiales, saber cómo debe realizarse el cese de los mismos. El uso de antídotos que reviertan la acción anticoagulante puede ser de vital importancia en casos extremos.

### **Idaracizumab (Praxbind®)**

Idaracizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán con una afinidad muy alta (300 veces más potente que la afinidad de unión de dabigatrán a la trombina) actuando como antídoto específico. Ha sido autorizado para su uso en pacientes adultos tratados con dabigatrán etexilato cuando se requiere una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes:

- En intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos invasivos urgentes.
- En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas<sup>21</sup>.

La dosis recomendada es de 5 gramos administrados por vía intravenosa mediante dos perfusiones de entre 5 a 10 minutos o en bolus. En caso la necesidad clínica de revertir el efecto se podría considerar una segunda dosis de 5 gramos de idaracizumab.

Es un medicamento de uso hospitalario y no revierte el efecto anticoagulante de otros medicamentos que no sea dabigatrán<sup>22</sup>.

Otros antidotos en estudio, no comercializados todavía son:

### **Andexanet alfa.**

Andexanet es una proteína recombinante modificada del factor Xa humano que ha demostrado revertir la inhibición del factor Xa en voluntarios sanos<sup>23</sup>.

Se realizó un ensayo en el que finalmente se pudo ver que este antidoto revertía la acción del rivaroxabán y del apixabán.

### **Citaparantag/PER977**

Es una molécula sintética y catiónica que se une de forma no covalente a inhibidores del factor Xa (edoxabán, apixabán y rivaroxabán), inhibidores directos de trombina (dabigatrán) y heparina, revirtiendo el efecto anticoagulante que producen todos ellos.

## **3. OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el uso de anticoagulantes orales directos en pacientes hospitalizados.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

- **Ámbito de estudio:** Hospital Universitario de La Paz, Hospital de Cantoblanco y Hospital de Carlos III.
- **Criterios de inclusión y exclusión:** En este estudio se incluyeron pacientes hospitalizados que estuvieran en tratamiento con ACODS. Se excluyeron aquellos pacientes que no pertenecían a la Comunidad Autónoma de Madrid debido a la imposibilidad de acceder a sus historias clínicas.
- **Tamaño de la muestra:** En el estudio se incluyeron a 34 pacientes.

- Variables del estudio: Al analizar las historias clínicas se analizaron las siguientes variables.
  - Edad
  - Sexo
  - Comorbilidades
  - ACOD prescrito
  - Dosis
  - Medicación concomitante
  - Servicio médico prescriptor
  - Motivo de la prescripción.
- Fuentes de datos:
  - Se revisaron las historias clínicas de los pacientes a través del programa Estación clínica y las historias de atención primaria a través de la aplicación Horus®.
  - Los datos de laboratorio del sistema de análisis clínico se obtuvieron mediante el programa Labtrack®.
  - Programa de prescripción electrónica Farmatools®.
  - La revisión de artículos científicos ha sido realizada empleándose la base de datos Medline (PubMed), AEMPS, y la Sociedad Española de Cardiología, entre otros.

## 4.2 MÉTODOS

Se localizaron pacientes que estaban en tratamiento con fármacos anticoagulantes orales directos tanto incluidos en la guía terapéutica (rivaroxabán) como fuera de la guía terapéutica (apixabán, edoxabán y dabigatrán) mediante el programa de prescripción electrónica Farmatools®. Se realizaron cuatro cortes con un intervalo de una semana aproximadamente: el día 3 de octubre, el día 12 de octubre, el día 17 de octubre y el día 26 de octubre de 2017. Una vez que el paciente era aceptado en el estudio se revisaron sus datos de laboratorio centrándonos en sus valores de aclaramiento renal (para poder evaluar posibles ajustes de dosis) a través del programa Labtrack®. A continuación, se llevó a cabo un análisis de las diferentes historias clínicas mediante consulta de la Estación Clínica y de Horus® recabando información relevante sobre las variables a estudiar. El registro de los datos se realizó en una hoja de cálculo Excel.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En cuanto al sexo de los pacientes no se encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres (56% de varones frente a un 44% de mujeres). (Figura 2)

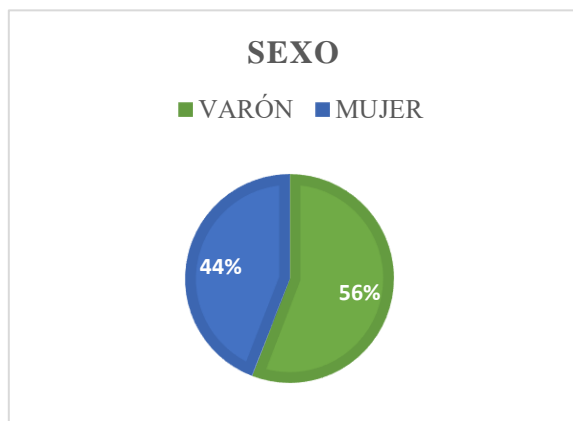


Figura 2- Sexo de los pacientes incluidos en el estudio

Se observa que el 64% de los pacientes eran mayor de 75 años, dato a tener en cuenta ya que era uno de los requisitos que debían cumplir los pacientes para ser candidatos a la financiación de estos fármacos. (Figura 3)

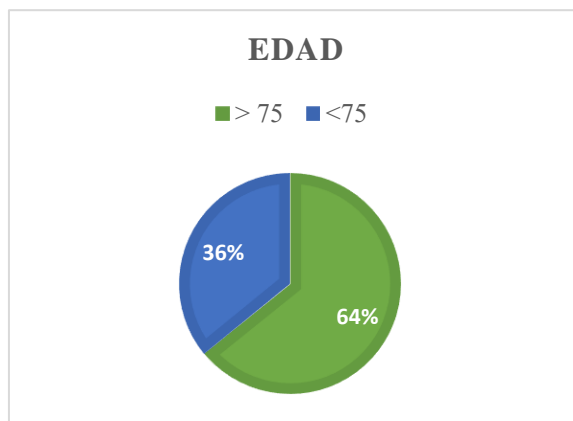


Figura 3- Edad de los pacientes incluidos en el estudio

El anticoagulante oral directo incluido en la guía terapéutica del Hospital Universitario de la Paz es el rivaroxabán, siendo este el más prescrito (53% de los pacientes), el resto, figuraban como medicamentos fuera de guía y son prescritos en un porcentaje mucho menor. (Figura 4)

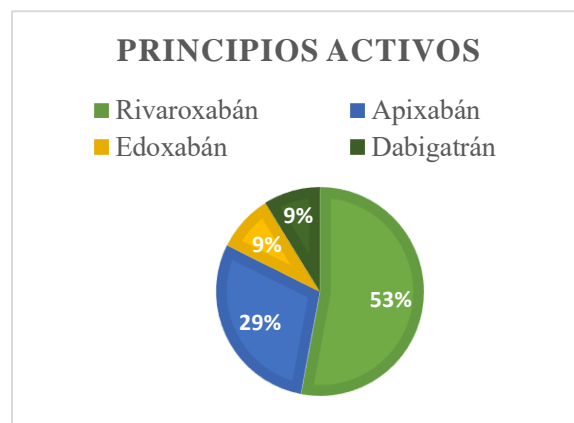


Figura 4- Principios activos prescritos

Del Servicio Médico Prescriptor cabe destacar que el que más veces prescribió un ACOD fue el servicio de cardiología, seguido del servicio de medicina interna y neurología. (Figura 5)

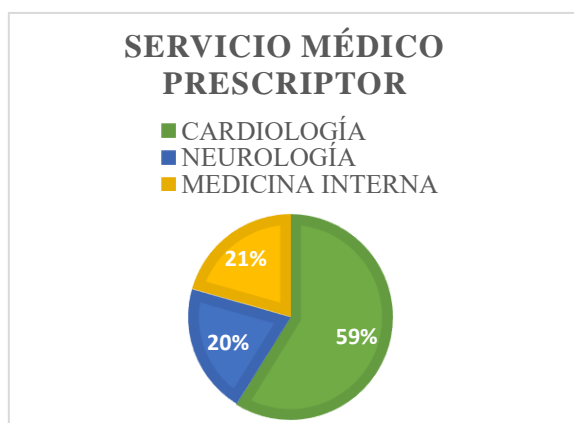


Figura 5- Servicio médico responsable de la prescripción del ACOD.

De los pacientes estudiados, el 35% de ellos sufrían insuficiencia renal (IR), 7 pacientes sufrían IR leve, 2 pacientes sufrían IR moderada y 3 pacientes sufrían IR grave. Ninguno de los pacientes tenía insuficiencia hepática. (Figura 6)

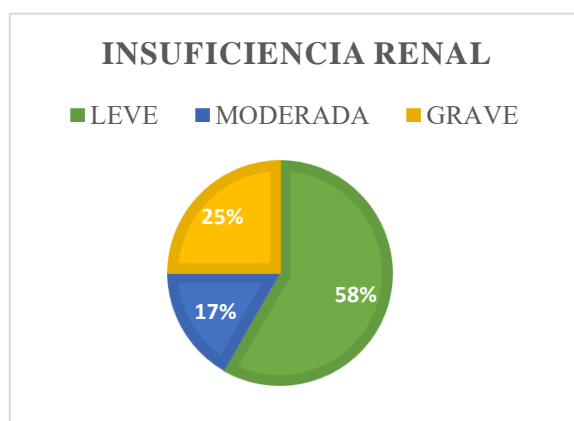


Figura 6- Clasificación de los pacientes en función del tipo de IR que presentan

El conocimiento de la insuficiencia renal es realmente importante ya que es necesario ajustar las dosis de los fármacos, esto es de especial importancia en el caso del **dabigatrán** puesto que el 80% de la excreción que sufre el fármaco es renal (está contraindicado en casos de insuficiencia renal grave). En pacientes en tratamiento con dabigatrán se realizaron dos ajustes de dosis (110 mg/12 horas en lugar de 150 mg/12 horas) al ser ambos mayores de 80 años.

De entre los pacientes medicados con **rivaroxabán** a uno de ellos se le realiza un ajuste de dosis a 15 mg/24 horas debido a la insuficiencia renal grave que sufría.

En el caso del **apixabán** se llevan a cabo tres ajustes de dosis a 2,5mg/12 horas, dos de ellos porque los pacientes eran mayores de 80 años y el tercero debido a que el paciente sufría una insuficiencia renal grave.

De los pacientes tratados con **edoxabán** se ajusta la dosis a tres pacientes a 30mg/24 horas, dos de ellos debido a una insuficiencia renal moderada y un último debido a una insuficiencia renal grave.

Se debería haber realizado ajuste de dosis en un total de diez casos, sin embargo, en nuestro estudio se ajustó solo en los nueve pacientes que se acaban de citar (90%). El paciente al que no se le adecuó la dosis estaba anticoagulado con rivaroxabán y sufría una insuficiencia renal moderada, por lo tanto, la dosis ajustada debería ser de 15 mg al día, no obstante, mantuvo la dosis de 20mg al día, por lo que se procedió a realizar una intervención farmacéutica.

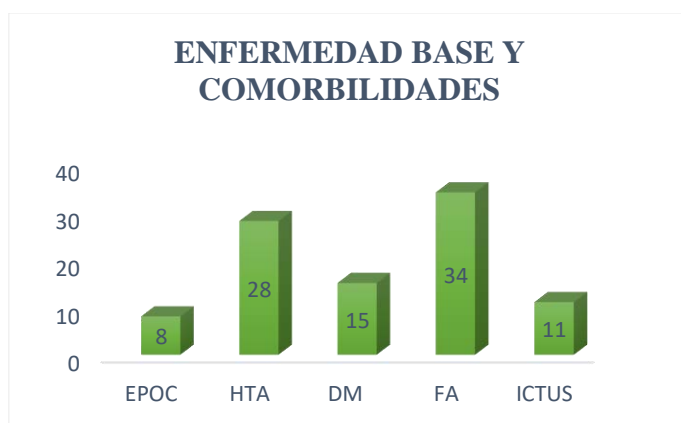
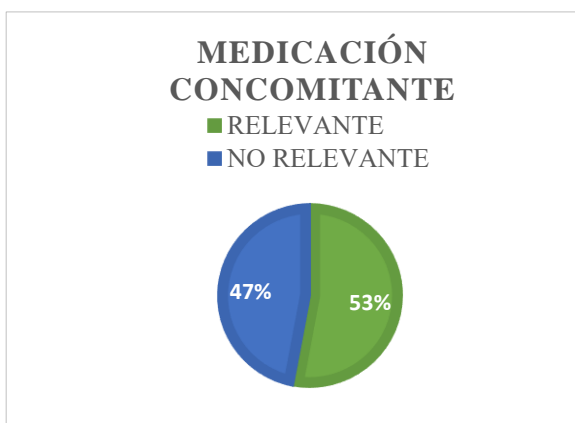


Figura 7- Comorbilidades que presentaban los pacientes incluidos en el estudio.

Como se ha visto antes, para que la prescripción de los ACODS sea acorde a las indicaciones aprobadas en la Comunidad Autónoma de Madrid (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 ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad mayor o igual de 75 años, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipertensión.), el paciente debe tener fibrilación auricular no valvular (FANV), en el estudio realizado el 100% de los pacientes tenían FANV. Además, el 44,11% de ellos sufría Diabetes Mellitus (DM), el 82,35% hipertensión arterial (HTA) y el 32,35% había sufrido un ictus previo al último ingreso. (Figura 7)



*Figura 8-Medicación concomitante de los pacientes incluidos en el estudio.*

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, el ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, el ritonavir) ya que estos principios activos, al ser inhibidores del CYP3A4 y de la gp-P, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los ACODS, aumentando el riesgo de hemorragia.

También se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. De todos los pacientes analizados, el 53% de ellos presentaba medicación concomitante relevante, aunque en todos los casos esta medicación era paracetamol. (Figura 8)

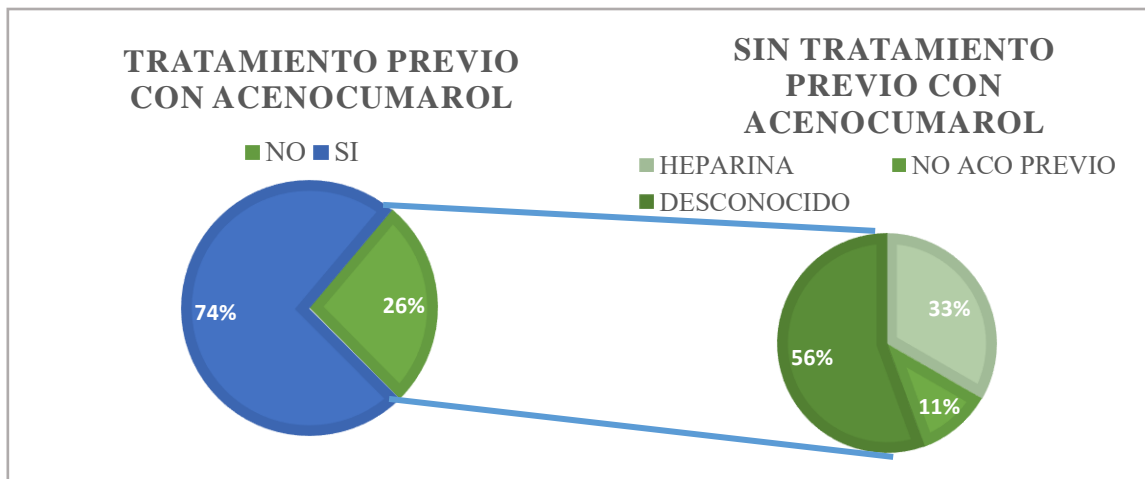


Figura 9- Relación de los pacientes que habían recibido tratamiento previo con acenocumarol y los que no lo habían recibido.

La gran mayoría de los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con alguno de los ACODs, habían estado anticoagulados previamente con otro fármaco. El 74% de los pacientes habían estado anticoagulados con acenocumarol previamente, mientras que en el 26% restante nos encontramos ante tres situaciones distintas: el 33% de los que no habían recibido acenocumarol previo habían estado en tratamiento anticoagulante con heparina, el 56% de los que no habían recibido acenocumarol previo no disponemos de los datos debido a que pertenecían a diferentes comunidades autónomas y por último, el 11% de los que no habían recibido tratamiento previo con acenocumarol no habían recibido ningún tipo de anticoagulación previa al ACOD. Estos últimos son los pacientes que no cumplirían, por lo tanto, los criterios de financiación del Servicio Madrileño de Salud (Figura 9).

## 6. CONCLUSIÓN

- Los ACODs se manejan como una alternativa adecuada a los fármacos AVKs en la mayoría de los casos según criterios del SNS.
- Es preciso vigilar la función renal al validar los tratamientos para poder recomendar un ajuste de dosis.
- Los fármacos AVKs han sido utilizados durante décadas con una eficiencia clínica indiscutible. Los ACODs deben representar un avance sobre los clásicos, pero continúa siendo necesaria precaución debido a la corta experiencia en su uso.
- Para evaluar la seguridad de los ACODs sería interesante plantear estudios de seguimiento de episodios hemorrágicos en estos pacientes.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- 1-** Furie B, Furie B. Mechanisms of Thrombus Formation. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(9):938-9.
- 2-** Páramo J.A, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: Una visión moderna de la hemostasia. *Revista Médica Universidad de Navarra*.2009;53(1)19-23
- 3-** Páramo Fernández J. Diagnóstico de hipercoagulabilidad. *Revista Clínica Española* [Internet]. 2001 [citado el 18 de noviembre de 2017];201(1):30-2. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/diagnostico-hipercoagulabilidad/articulo/10022683/>
- 4-** Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2013;13:34-5.
- 5-** Hirsh J, Guyatt G, Albers G, Schünemann H. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):172S-173S.
- 6-** Navarro J, Cesar J, Fernández M, Fontcuberta J, Reverter J, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Revista Española de Cardiología*. 2007;60(12):1227-9.
- 7-** Lozano F, Arcelus J, Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología*. 2010;62(1):26-29.
- 8-** Andreotti F, Pafundi T. Los nuevos anticoagulantes y el futuro de la cardiología. *Revista Española de Cardiología*. 2010;63(11):1223-7.
- 9-** Romero Garrido JA, Bruno Montoro Ronsano B. Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación. Barcelona: Letramédica SCP; 2014.
- 10-** S K. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. - PubMed - NCBI [Internet]. 2017 [citado el 4 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859389>
- 11-** Sociedad Española De Hematología Y Hemoterapia / Sociedad Española De Trombosis y Hemostasia. Guía sobre Nuevos Anticoagulantes Orales [Internet]. 2017 [citado el 17 noviembre de 2017]. Disponible en:

[http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion\\_Guia\\_Nuevos\\_Anticoag\\_Oral\\_es\\_05112012.pdf](http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion_Guia_Nuevos_Anticoag_Oral_es_05112012.pdf)

**12-** Ficha técnica rivaroxabán [Internet]. 2017 [citado el 12 de noviembre de 2017].

Disponible en:

[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08472006/FT\\_08472006.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08472006/FT_08472006.pdf)

**13-** Ficha técnica apixabán [Internet]. 2017 [citado el 1 de diciembre de 2017].

Disponible en:

[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/11691002/FT\\_11691002.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/11691002/FT_11691002.pdf)

**14-** Ficha técnica edoxabán [Internet]. 2017 [citado el 8 de noviembre de 2017].

Disponible en:

[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/115993001/FT\\_115993001.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/115993001/FT_115993001.pdf)

**15-** Ficha técnica dabigatrán [Internet]. 2017 [citado el 8 de noviembre de 2017].

Disponible en:

[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FichaTecnica\\_08442005.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FichaTecnica_08442005.html.pdf)

**16-** Informe de posicionamiento terapéutico UT\_ACOD/V5/21112016 [Internet]. 2017 [citado el 23 de diciembre de 2017]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>

**17-** Kirchhof P, Benussi S. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Revista Española de Cardiología. 2017;70(11):e13-e21.

**18-** Guindo Soldevila J, Martínez Ruíz D, Duran Robert I, Tornos P, Martínez-Rubio A. Avances en anticoagulación oral: papel del rivaroxabán. Revista Española de Cardiología. 2013;13(C):9-13

**19-** Resolución 624/2016 de 21 de diciembre de 2016. Resolución de la dirección general de la coordinación de la asistencia sanitaria del servicio madrileño de salud por la que se actualizan las instrucciones para la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en el ámbito del servicio madrileño de salud.

**20-** Villa Alcázar L, Esteban Calvo C, Agustí A. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 22nd ed.2017

**21-** EPAR Idarucizumab (Praxbind) [Internet].2017 [citado el 13 de noviembre de 2017]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003986/WC500197465.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf)

- 22-** Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia [Internet]. 2017 [citado el 18 de noviembre de 2017]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf>

- 23-** Connolly S, Milling T, Eikelboom J, Gibson C, Curnutte J, Gold A et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. New England Journal of Medicine. 2016;375(12):1131-2.