



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS NUEVOS  
ANTICOAGULANTES ORALES FRENTE A LOS  
ANTICOAGULANTES CLÁSICOS**

Autor: Irene Pinar Díez

Fecha: Febrero 2019

Tutor: José Antonio Romero Garrido

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>5</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Nuevos anticoagulantes orales</b> .....	<b>6</b>
4.1.1 Indicaciones .....	6
4.1.2 Posología.....	7
4.1.3 Interacciones .....	8
4.1.4 Contraindicaciones.....	9
4.1.5 Monitorización.....	10
<b>4.2 Antagonistas de la vitamina K</b> .....	<b>10</b>
<b>4.3 Comparativa de los ACOD con los AVK</b> .....	<b>11</b>
4.3.1 ACOD vs AVK en condiciones de práctica clínica.....	15
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>5.1 Elección de la terapia adecuada</b> .....	<b>16</b>
<b>5.2 Criterios de elección del fármaco</b> .....	<b>17</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

## Resumen

Durante un largo periodo de tiempo los antagonistas de la vitamina K han sido la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral. Este tratamiento resulta muy complejo, por ello en los últimos años, la investigación se ha centrado en el desarrollo de un anticoagulante oral con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad intra e interindividual que pueda administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y que presente pocas interacciones<sup>[1]</sup>.

Actualmente, existen 3 inhibidores directos del factor X activo (FXa) (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán), que han demostrado un balance beneficio/riesgo favorable, comparables en eficacia y seguridad a los anticoagulantes tradicionales antagonistas de la vitamina K. No obstante, es necesario obtener una mayor experiencia con su utilización en la práctica clínica para solventar los problemas derivados de su reciente comercialización..

## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hemostasia es un sistema fisiológico que tiene como misión mantener la integridad vascular de los vasos sanguíneos. En la sangre, en condiciones fisiológicas, debe existir un equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes. Cuando se produce una lesión vascular se genera un desequilibrio a favor de los factores anticoagulantes y, en consecuencia, se desarrolla una hemorragia. Ante esto, el organismo activa un mecanismo para controlar el sangrado que consta de tres fases:

- Hemostasia primaria (provisional): intervienen la pared vascular y las plaquetas. Su resultado es la formación de un tapón o trombo constituido por plaquetas agregadas.
- Hemostasia secundaria (definitiva): interaccionan las proteínas plasmáticas (factores de coagulación), formándose finalmente una red de fibrina en la que se integran plaquetas agregadas y hematíes (coágulo propiamente dicho)<sup>[2]</sup>.
- Fibrinolisis: en esta fase se regula, a través de una cascada enzimática, la conversión del plasminógeno en plasmina. La generación de plasmina libre en la superficie del trombo conduce a la lisis de la red de fibrina, de forma que se redisuelve el coágulo.

Los fármacos antitrombóticos tienen como objetivo prevenir los accidentes tromboembólicos en situaciones clínicas de riesgo conocido (prevención primaria), evitar la recidiva, extensión y complicaciones del accidente trombótico ya desarrollado (prevención secundaria) y eliminar el propio trombo para restablecer la permeabilidad vascular (trombolisis)<sup>[3]</sup>.

Estos tratamientos actúan sobre los componentes del sistema hemostático, potenciando o inhibiendo su función. De forma general, se distinguen tres mecanismos principales:

- a) Por inhibición de la función plaquetaria, inhibiendo su agregación (fármacos antiagregantes).
- b) Por enlentecimiento del proceso de coagulación (fármacos anticoagulantes).
- c) Por inducción de la lisis del trombo ya formado (fármacos trombolíticos)<sup>[3]</sup>.

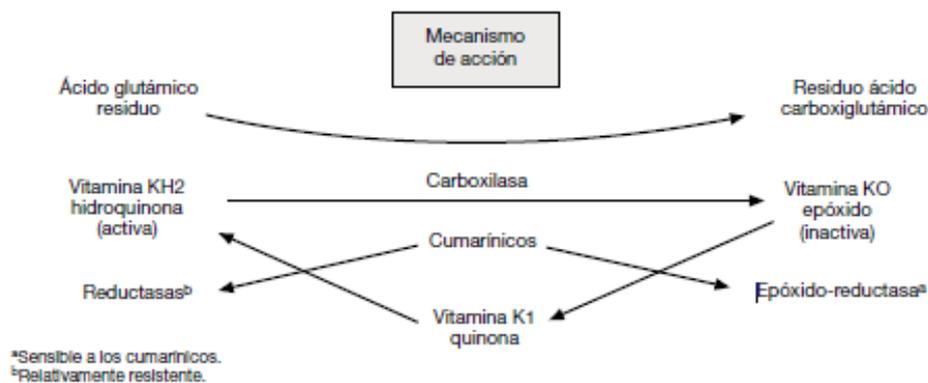
Los anticoagulantes orales se usan, principalmente, para la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), previniendo sus recurrencias en estados o situaciones con riesgo trombótico conocido, tras una cirugía, durante episodios de inmovilidad prolongada, en caso de trombofilia, etc.

Otra indicación importante de estos fármacos es evitar la tromboembolia cardiogénica producto de trastornos del ritmo cardiaco, especialmente fibrilación auricular crónica<sup>[4]</sup>.

Los anticoagulantes orales antivitaminas-K (dicumarínicos, warfarina, etc) fueron descubiertos en 1941 y su uso clínico comenzó a partir de 1948. Han sido los únicos anticoagulantes orales usados de forma universal hasta el siglo XXI.

Estos fármacos pertenecen a dos grandes familias de drogas: las cumarinas y las inandionas. Los anticoagulantes cumarínicos, acenocumarol (Sintrom®) y warfarina sódica (Aldocumar®) son derivados sintéticos de la 4-hidroxicumarina, y las inandionas (anisindiona) del indan-1,3-diona<sup>[4]</sup>.

Los anticoagulantes orales clásicos (ACO) actúan como antagonistas de la vitamina K, ya que impiden la transformación en el hígado de la vitamina K inactiva, en forma de époxi, a vitamina K activa (hidroquinona). La hidroquinona es un cofactor necesario para la transformación del ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico en los residuos terminales de los factores II, VII, IX y X de coagulación, y en las proteínas C y S. La ausencia de estos residuos impide que los factores de coagulación puedan ligar el calcio, necesario para su activación<sup>[5]</sup>. Por tanto, el efecto terapéutico de estos anticoagulantes se alcanza cuando el nivel de estos factores de coagulación disminuye en sangre y no pueden ser reemplazados por una producción hepática suficiente<sup>[4]</sup>.



**Figura 1.** Mecanismo de acción de los antagonistas de la vitamina K<sup>[5]</sup>

El número de pacientes anticoagulados en nuestro medio es muy elevado. Se calcula que en España 13,2/1000 habitantes reciben tratamiento con fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK)<sup>[6]</sup>.

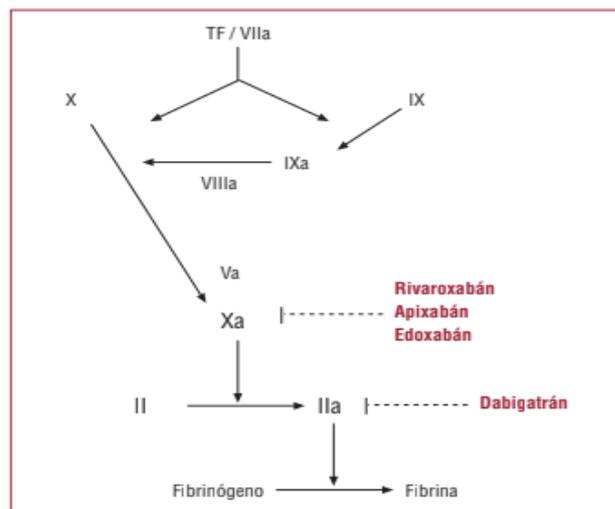
Los AVK (warfarina y acenocumarol) son anticoagulantes efectivos, con buena absorción y bajo coste. En la práctica clínica logran disminuir el número de eventos trombóticos, pero su manejo plantea diversas dificultades: presentan un margen terapéutico estrecho y una variabilidad individual dosis/respuesta, de forma que necesitan una monitorización periódica para conseguir mantener unos niveles razonables de seguridad y eficacia. Además, interaccionan con otros fármacos y con la ingesta dietética de vitamina K o alcohol<sup>[1,6,7]</sup>.

Se han realizado avances en el manejo de los AVK mediante unidades de control del tratamiento anticoagulante y con el automanejo por los propios pacientes. No obstante, en la práctica habitual siguen existiendo muchos problemas derivados de su uso; se calcula que estos fármacos están implicados en gran número de urgencias, ingresos hospitalarios y complicaciones hemorrágicas<sup>[1]</sup>.

Por ello, la investigación en los últimos años se ha centrado en la búsqueda de nuevos fármacos anticoagulantes que minimizaran estos inconvenientes. Como resultado de estas investigaciones, recientemente han salido al mercado cuatro nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Estos nuevos anticoagulantes orales inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos, con un inicio de acción rápido<sup>[6]</sup> e independiente de si los factores activados están libres o unidos al coágulo o trombo<sup>[4]</sup>.

Los inhibidores directos del factor Xa, interfieren con la vía común de la coagulación, impidiendo la formación del complejo protrombinasa y, por tanto, la formación de trombina (IIa) a partir de protrombina (II)<sup>[6]</sup>.

La inhibición directa de la trombina por parte de dabigatrán impide la transformación del fibrinógeno en fibrina impidiendo la formación del coágulo<sup>[4]</sup>.



**Figura 2.** Dianas terapéuticas de los principales ACOD en la cascada de coagulación<sup>[6]</sup>

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es evaluar el uso de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica habitual. Como objetivo secundario se comparan los nuevos anticoagulantes orales (ACOD) con los anticoagulantes clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK).

## 3. METODOLOGÍA

Para evaluar el uso de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica habitual se consultaron las fichas técnicas de los cuatro anticoagulantes recientemente comercializados, a través del centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). De las fichas técnicas se extrajeron sus indicaciones, posología, interacciones y contraindicaciones.

Además, se consultaron guías clínicas elaboradas por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) para obtener información sobre recomendaciones de uso en la práctica clínica de estos nuevos anticoagulantes. Estas guías se descargaron de la página web de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Por otra parte, para realizar una comparativa entre los ACOD y los AVK se consultaron artículos y revisiones científicas actuales. Se realizó una búsqueda en bases de datos como Medline (PubMed), Cochrane, Scielo, Science Direct y el buscador Google Académico, restringiendo la búsqueda entre los años 2010 y 2019. Además, se filtró por palabras clave

como “oral anticoagulants”, “warfarin”, “apixaban”, “rivaroxaban”, “dabigatran”, “edoxaban”, “comparative”, “direct oral anticoagulants and warfarin”, “Atrial Fibrillation”, etc. Se consultaron artículos y revisiones completas de libre acceso escritas en inglés o en castellano.

Una vez seleccionadas todas las fuentes de información se procedió a su revisión, obteniendo la información más adecuada de cada una de ellas.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Nuevos anticoagulantes orales de acción directa

Actualmente, en España existen cuatro anticoagulantes orales directos comercializados: dabigatrán etexilato (Pradaxa®), apixabán (Eliquis®), edoxabán (Lixiana®) y rivaroxabán (Xarelto®).

Dabigatrán se comercializa en cápsulas duras de 75, 110 y 150 mg, rivaroxabán en comprimidos de 10, 15 y 20 mg, apixabán en comprimidos de 2,5 y 5 mg y edoxabán en comprimidos de 15, 30 y 60 mg.

Estos fármacos se clasifican en dos grupos en función de su mecanismo de acción:

- **Inhibidor de trombina**: dabigatrán. Es un potente inhibidor directo, competitivo y reversible de trombina. Inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina<sup>[8]</sup>.
- **Inhibidores del factor Xa**: rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Son inhibidores directos y selectivos del factor Xa libre y ligado al coágulo. Su acción reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos<sup>[9,10,11]</sup>.

#### 4.1.1 Indicaciones

Los 4 nuevos anticoagulantes orales están aprobados para su uso en dos indicaciones:

- 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  $\geq 75$  años, insuficiencia cardíaca, hipertensión y diabetes mellitus.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos.

Además, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán están indicados en la prevención primaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, programadas en ambos casos<sup>[8,9,10,11]</sup>.

#### 4.1.2 Posología

En función de la indicación, la posología del tratamiento anticoagulante es diferente.

##### ○ Prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica

Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Inicio del tratamiento: 110 mg	10 mg c/24 h durante 2 semanas en cirugía de rodilla o durante 5 semanas en cirugía de cadera	2,5 mg c/12 h durante 10-14 días en cirugía de rodilla o 32-38 días en cirugía de cadera	No indicado
Dosis de mantenimiento: 220 mg durante 10 días en cirugía de rodilla o durante 28-25 en cirugía de cadera			

##### ○ Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV

Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
150 mg c/12 h	20 mg c/24 h	5 mg c/12 h	60 mg c/24 h

##### ○ Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar y prevención de sus recurrencias

Dabigatrán	Rivaroxabán		Apixabán		Edoxabán
150 mg c/12h	Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21: 15 mg c/12 h	Tratamiento de la TVP o EP	Días 1-7: 10 mg c/12 h	60 mg c/24 h
		Días 22 en adelante: 20 mg c/24 h		Días 7 en adelante: 5 mg c/12 h	
	Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar 6 meses de tratamiento: 10-20 mg c/24 h	Prevención de las recurrencias	Después de completar 6 meses de tratamiento 2,5 mg c/12 h	

Recomendaciones de ajuste de dosis					
Prevencción del TEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica	Dabigatrán		Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
	IR moderada (CrCl 30-50 ml/min), edad $\geq$ 75 años, tratamiento concomitante con inhibidores de gp-P	Inicio del tratamiento 75 mg	Dosis de mantenimiento 150 mg c/24 h	No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada	Usar con precaución en caso de IR grave (CrCl 15-29 ml/min)
Prevencción del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV	Edad $\geq$ 80 años o tratamiento concomitante con verapamilo  110 mg c/12 h		IR moderada (CrCl 30-49 ml/min): 15 mg c/24 h	Pacientes con dos de las siguientes características: edad $\geq$ 80 años, peso $\leq$ 60 kg o creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl 2,5 mg c/12 h	IR moderada o grave, peso $\leq$ 60 kg y tratamiento con inhibidores de la gp-P: 30 mg c/24 h
TVP y EP	Edad $\geq$ 80 años o tratamiento concomitante con verapamilo 110 mg c/12 h		IR moderada o grave: 15 mg c/12 h 3 primeras semanas, después valorar si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de recurrencia	Usar con precaución en caso de IR grave (CrCl 15-29 ml/min)	IR moderada o grave, peso $\leq$ 60 kg y tratamiento con inhibidores de la gp-P: 30 mg c/24 h

#### 4.1.3 Interacciones

Los nuevos anticoagulantes orales, en general, presentan pocas interacciones farmacológicas. No obstante, hay que tener en cuenta que todos son sustrato de la Glucoproteína-P y que los inhibidores del factor Xa, además, se metabolizan en parte por el citocromo P450, por lo que se pueden producir interacciones a ese nivel<sup>[11]</sup>.

No se recomienda el uso de estos fármacos en pacientes que reciban tratamiento concomitante con inhibidores de la gp-P como los antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), inhibidores de la proteasa de VIH (ritonavir) o inductores de la gp-P (fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan).

Además, rivaroxabán, apixabán y edoxabán no se recomiendan en pacientes en tratamiento con inductores o inhibidores del CYP3A4, en caso de combinar estos tratamientos se debe extremar la precaución<sup>[9,10,11]</sup>.

Como en cualquier otro tratamiento anticoagulante, el riesgo hemorrágico se ve incrementado si se administran conjuntamente con otros fármacos antitrombóticos. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes (clopidogrel, AAS) bajo estrecha vigilancia y no deben administrarse con otros fármacos anticoagulantes<sup>[12]</sup>. Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>[8,9,10,11]</sup>.

#### 4.1.4 Contraindicaciones

Los nuevos anticoagulantes orales presentan las mismas contraindicaciones generales que cualquier otro fármaco antitrombótico, las cuales se pueden resumir en aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente esté aumentado.

Están contraindicados en pacientes con FA valvular, en edad pediátrica, tras una hemorragia aguda, en hipertensión grave o no controlada, en pacientes con alteraciones de la hemostasia, durante el embarazo y la lactancia y en pacientes oncológicos<sup>[1, 12]</sup>.

Cabe destacar que su uso en casos de insuficiencia renal es complicado, ya que en estos pacientes se ven aumentadas sus concentraciones plasmáticas, especialmente en el caso de dabigatrán, contraindicado en casos de insuficiencia renal grave ( $CrCl < 30$  ml/min). Apixabán, rivaroxabán y edoxabán pueden utilizarse en pacientes con aclaramiento entre 15-30 ml/min con ajuste de dosis<sup>[9,10,11]</sup>.

Apixabán, rivaroxabán y edoxabán están contraindicados en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Dabigatrán en caso de insuficiencia hepática que pueda comprometer la vida del paciente.

#### 4.1.5 Monitorización.

A pesar de no requerirse una monitorización estrecha con estos tratamientos, en determinadas situaciones puede ser necesario realizar un control puntual del efecto terapéutico del tratamiento para conocer si el paciente toma el anticoagulante, facilitar la toma de decisiones ante complicaciones hemorrágicas o trombóticas, planificar una intervención quirúrgica con seguridad, valorar posibles efectos adversos o determinar si existe alguna interacción medicamentosa<sup>[12]</sup>.

Las opciones para medir el efecto de los anticoagulantes incluyen:

- Tromboelastograma o tromboelastografía.
- Pruebas cromogénicas que determinen la inhibición de la actividad del FXa o FIIa.
- Tests funcionales de generación de trombina.
- Determinación de los niveles plasmáticos de los diferentes fármacos.

Actualmente no existe un consenso sobre cuándo debe hacerse la monitorización o sobre la periodicidad de la misma, ya que no se considera necesaria. Una posible opción es realizar un seguimiento de los pacientes al mes y a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento, y posteriormente, cada 6-12 meses<sup>[12]</sup>.

## 4.2 Antagonistas de la vitamina K

### Inconvenientes

- Son fármacos que se unen con alta afinidad a la albúmina plasmática, pero pueden ser desplazados de esta proteína por muchos otros medicamentos, de forma que interactúan con múltiples tratamientos. Además, al ser antagonistas de la vitamina K pueden interactuar también con alimentos de origen vegetal que contengan este micronutriente, alterándose su acción anticoagulante.
- Tienen un margen terapéutico estrecho, entre 2 y 3 de INR. Niveles de INR < 2,0 disminuyen la protección frente a accidentes cerebrovasculares, mientras que niveles por encima de 3,0 aumentan el riesgo de hemorragia<sup>[5]</sup>.
- Presentan variabilidad intra e interindividual en la respuesta a una dosis concreta, que podría ser debida a la variabilidad genética por polimorfismos en los genes que codifican las enzimas vitamina K epóxido reductasa y el citocromo P450 CYP2C9<sup>[5]</sup>.

En determinados pacientes, al estar disminuido su metabolismo por el CYP2C9, aumenta su vida media y su efecto se ve aumentado. Al contrario, si se ven afectadas las enzimas

participantes en la recuperación funcional de la vitamina K (VKOR, Vitamina-K époxi-do reductasa) puede aparecer cierta resistencia a su efecto anticoagulante, disminuyendo su acción<sup>[4]</sup>. Esto, unido a su estrecho margen terapéutico, obliga a llevar a cabo controles periódicos para el ajuste de dosis, es decir, requieren una monitorización continua de su efecto anticoagulante.

- Presentan un inicio de acción lento, ya que para ejercer su efecto requieren una reducción de los factores de coagulación vitamina-K-dependientes (II, VII, IX y X), lo que en muchas ocasiones hace necesario administrar conjuntamente otro antitrombótico (usualmente heparinas) hasta alcanzar un nivel terapéutico aceptable.
- Una preocupación adicional en el inicio de estos tratamientos es el posible estado de hipercoagulabilidad con aumento de episodios trombóticos cerebrales que pueden generar. Su origen no está muy claro, pero se cree que pudiera estar relacionado con el descenso brusco de proteínas anticoagulantes fisiológicas (proteínas C y S) al inicio del tratamiento, efecto que se evita con los ACOD<sup>[4]</sup>.

### Ventajas

Entre sus ventajas debe destacarse que son fármacos muy bien estudiados, de los que se conoce perfectamente su acción, ya que la warfarina y el acenocumarol llevan utilizándose en la práctica clínica desde mediados del siglo XX. Además, presentan buena absorción y efectividad por vía oral, son baratos y, en caso de complicaciones hemorrágicas, permiten revertir su efecto rápidamente con la administración de vitamina K, plasma humano o concentrados protrombóticos comerciales.

### **4.3 Comparativa de los ACOD con los AVK**

Las limitaciones de los AVK, anteriormente comentadas, han impulsado la investigación de los nuevos anticoagulantes, que pretenden mejorar la utilidad clínica de warfarina y acenocumarol<sup>[5]</sup>.

Los cuatro nuevos anticoagulantes de acción directa han demostrado ser al menos igual de eficaces que los AVK en la prevención y tratamiento antitrombótico, pero presentando una serie de ventajas frente a estos:

- Son más seguros porque su efecto anticoagulante es muy estable y han demostrado reducir la probabilidad de aparición de eventos hemorrágicos<sup>[1,12]</sup>.

- Su vida media oscila entre 7 y 17 horas, lo que permite su administración en 1 o 2 dosis diarias<sup>[5]</sup>. La variabilidad intra e interindividual es baja, por lo que se suelen administrar a dosis fijas, al contrario que los antagonistas de la vitamina K que suelen ajustarse de forma regular según la respuesta del paciente<sup>[4]</sup>. Al tener una vida media corta no suele ser necesaria la terapia puente con heparina en casos de cirugía menor y odontológica. Con la warfarina es necesario interrumpir el tratamiento varios días antes y reintroducirlo 2-3 días después, con los nuevos anticoagulantes, en la mayoría de los casos, se interrumpe el día de la intervención y se reanuda al día siguiente<sup>[5]</sup>.
- No presentan prácticamente interacciones con otros tratamientos concomitantes ni con el consumo de determinados alimentos, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes, que no se ven sometidos a restricciones dietéticas<sup>[5]</sup>.
- Presentan un inicio de acción rápido, al contrario que los AVK, lo que puede ser una ventaja a la hora de realizar una intervención urgente<sup>[5]</sup>.
- Por todo ello no necesitan una monitorización repetida de los niveles de anticoagulación.

A pesar de presentar estas ventajas, también presentan una serie de limitaciones:

- La vida media de los ACOD es muy corta, al contrario de la de los cumarínicos, con los que el efecto persiste durante 3-5 días una vez suspendido el tratamiento. Esto presenta una controversia, pues puede considerarse una ventaja, pero podría ser un inconveniente en casos de omisión u olvido de dosis<sup>[4]</sup>.
- Su uso en pacientes con insuficiencia renal severa es complicado, ya que en estos pacientes, al estar reducida la filtración renal, pueden alcanzar niveles superiores a su rango terapéutico, produciendo complicaciones hemorrágicas<sup>[4]</sup>.
- No todos los ACOD presentan antídotos para la reversión de sus efectos, En España, actualmente, solo se encuentra comercializado el antídoto de dabigatrán, idarucizumab.

	WARFARINA	ACOD
Inicio de acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fija
Interacciones con alimentos	Sí	No
Interacciones con fármacos	Muchas	Pocas
Monitorización	Estrictamente necesaria	Beneficiosa, pero no estrictamente necesaria
Vida media	Larga	Corta
Antídoto específico	Sí	Comercializado en España solo idarucizumab (antídoto frente a dabigatrán)
Función renal	Afecta al tratamiento +	Afecta al tratamiento +++
Coste	Bajo	Elevado

**Figura 3.** Comparativa Warfarina vs ACOD

### Tratamiento de hemorragias inducidas por anticoagulantes

El análisis de las hemorragias observadas con los ACOD durante los estudios pivotaes ha mostrado un desenlace similar, en algunos casos mejor, en comparación con las relacionadas con el tratamiento con AVK.

Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. Principalmente, se basan en la interrupción de todas las medicaciones antitrombóticas y en la instauración de cuidados de soporte (hemostasia local, transfusión de agentes hemostáticos, carbón activado, antídoto y diálisis en el caso de dabigatrán)<sup>[1]</sup>.

- En caso de hemorragia leve puede ser suficiente con suspender el anticoagulante o retrasar la siguiente administración y esperar a que su efecto desaparezca.
- Si la hemorragia es moderada o grave y no se puede controlar con las medidas anteriores, además de las medidas generales de soporte vital, debería plantearse la administración de un agente procoagulante específico para revertir el efecto, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP)<sup>[1,9,10,11]</sup>.

Se están desarrollando diversos antídotos específicos para los ACOD, que permitan revertir la actividad anticoagulante y restablecer una adecuada hemostasia en caso de hemorragia grave. Destacan idarucizumab, andexanet alfa y aripazina<sup>[1]</sup>.

### Idarucizumab (Praxbind®)

En 2015 la AEM autorizó la comercialización de idarucizumab como agente de reversión específico para dabigatrán<sup>[1]</sup>. En junio de 2016 se publicó su Informe de Posicionamiento Terapéutico.

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a dabigatrán y a sus metabolitos actuando como antídoto (agente de reversión) específico. Está limitado al uso hospitalario en pacientes adultos tratados con dabigatrán cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes:

- Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.
- En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas

Se presenta en viales de 50 ml que contienen 2,5 g de idarucizumab.

**Posología:** la dosis recomendada es de 5 g (2 x 2,5 g/50 ml) administrados por vía i.v. mediante dos perfusiones consecutivas de entre 5-10 minutos cada una o mediante inyección en bolus. Se podría considerar la administración de una segunda dosis de 5 g si los parámetros de coagulación continúan prolongados y persiste la necesidad de revertir el efecto anticoagulante.

El tratamiento con dabigatrán puede iniciarse 24 horas después de la administración de idarucizumab si el paciente se encuentra estable y con una hemostasia adecuada.

Se considera improbable que presente interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos<sup>[13,14]</sup>.

### Andexanet alfa

Es un antídoto universal específico para inhibidores del FXa. Se une con gran afinidad a los inhibidores del factor Xa, compitiendo con el factor Xa, que queda libre y puede ejercer su acción, de forma que cataliza la transformación de protrombina en trombina.

Fue aprobado por la FDA en mayo de 2018 (Andexxa®) para revertir los efectos de apixabán y rivaroxabán únicamente en caso de producirse sangrado o hemorragia mayor no controlada o que comprometa la vida del paciente. No obstante, en España aún no se encuentra comercializado<sup>[15]</sup>.

### Aripazina

Aripazina es un antídoto de amplio espectro que permite revertir los efectos tanto de los inhibidores del factor Xa como de los inhibidores directos e indirectos de trombina

(heparinas). Esta molécula se une mediante enlaces por puente de hidrógeno y enlaces iónicos, desplazando la unión del anticoagulante a su diana en la cascada de coagulación<sup>[16]</sup>. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 2<sup>[15]</sup>.

#### 4.3. 1 ACOD vs AVK en condiciones de práctica clínica

Se han realizado varios metaanálisis para comparar los efectos de dabigatrán frente a warfarina, y de rivaroxabán frente a dabigatrán y a warfarina en la prevención de ictus en pacientes con FANV en condiciones de práctica clínica.

En el primero de ellos se incluyeron 7 estudios de cohortes retrospectivas con una población de 348.750 pacientes y un seguimiento medio de 2,2 años. Los resultados reflejan una tendencia a presentar menor riesgo de ictus con dabigatrán 150 mg en comparación con warfarina (RR: 0,92; IC 95%: 0,84-1,01; p = 0,066). Dabigatrán redujo el riesgo de hemorragia intracraneal (RR: 0,44 ; IC 95%: 0,34-0,59; p < 0,001), pero aumentó el riesgo de hemorragia gastrointestinal (RR: 1,23; IC 95%: 1,01-1,50; p = 0,041), principalmente en la población anciana.

En el segundo metaanálisis se incluyeron 20 estudios con un total de 711.298 pacientes; 210.279 recibieron tratamiento con dabigatrán y 501.019 con warfarina. El riesgo de ictus fue menor con dabigatrán que con warfarina (RR 0,86; IC 95%: 0,74-0,99), así como el de hemorragias mayores (RR: 0,79; IC 95%: 0,69-0,89), muerte (RR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,87) y hemorragias intracraneales (RR: 0,45; IC 95%: 0,38-0,52). Por el contrario, como en el anterior metaanálisis, el riesgo de hemorragia gastrointestinal fue superior en los pacientes tratados con dabigatrán (RR: 1,13; IC 95%: 1,00-1,28).

Otro metaanálisis incluyó 17 estudios de cohortes retrospectivos para comparar la eficacia y seguridad de rivaroxabán frente a dabigatrán y a warfarina. Con rivaroxabán el riesgo de ictus fue similar que con dabigatrán (RR: 1,02; IC 95%: 0,91-1,13), pero significativamente menor que con warfarina (RR: 0,75; IC 95%: 0,64-0,85). La tasa de hemorragia grave fue significativamente mayor con rivaroxabán comparado con dabigatrán (RR: 1,38; IC 95%: 1,27-1,49) y similar que con warfarina (RR: 0,99; IC 95%: 0,91-1,07)<sup>[1]</sup>.

En otros estudios en los que se comparó la efectividad de los ACOD frente a los AVK en pacientes con fibrilación auricular con un seguimiento de un año, se observó que el riesgo de ictus fue significativamente menor con rivaroxabán que con warfarina (HR: 0,83; IC 95%: 0,73-0,94), al contrario que con apixabán y dabigatrán (HR: 0,93; IC 95%: 0,71-1,20; HR: 0,95; IC 95%: 0,8-1,13 respectivamente). En pacientes tratados con apixabán y dabigatrán el

riesgo de hemorragia mayor fue menor (HR: 0,66; IC 95%: 0,55-0,8; HR:0,83; IC 95%: 0,7-0,97 respectivamente), mientras que en aquellos tratados con rivaroxabán fue similar al presentado por warfarina (HR: 1,02; IC 95%: 0,95-1,10). En general, el tratamiento con ACOD redujo significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con warfarina [apixabán (HR: 0,56; IC 95%: 0,42-0,73); dabigatrán (HR: 0,45; IC 95%: 0,39-0,51); rivaroxabán (HR: 0,66; IC 95%: 0,49-0,88). No obstante, hay que tener en cuenta que dosis bajas de ACOD se han asociado con una marcada reducción en la efectividad del tratamiento, a pesar de presentar un mejor perfil de seguridad<sup>[7]</sup>.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Elección de la terapia adecuada

Diferentes sociedades científicas y sus guías de práctica clínica sitúan los nuevos anticoagulantes como los fármacos indicados en primera línea para el tratamiento anticoagulante crónico. No obstante, se tienen que tener en cuenta consideraciones económicas y administrativas para su indicación, como el impacto presupuestario que supone la sustitución de los AVK por los ACOD, ya que, la terapia con ACOD, sobre todo en países del tercer mundo o en vías de desarrollo, resulta mucho más cara que el tratamiento con warfarina, aún incluyendo los costes del control de laboratorio. Aún así, diferentes estudios de farmacoeconomía sugieren beneficios coste/eficacia para los nuevos anticoagulantes orales en ciertas poblaciones de pacientes, como aquellos con mal control del INR a pesar de estar en tratamiento con AVK, o aquellos en los que el uso de estos esté contraindicado<sup>[12]</sup>.

Los ensayos clínicos de los nuevos anticoagulantes han demostrado que son iguales o superiores en términos de eficacia al tratamiento con warfarina, y en los últimos años han sido aprobadas múltiples indicaciones anteriormente comentadas. Pero, en la práctica clínica se deben tener en cuenta una serie de consideraciones a la hora de elegir el fármaco anticoagulante adecuado.

#### **Pacientes con FA no valvular que deben seguir en tratamiento con cumarínicos:**

- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal. En pacientes con dispepsia debe evitarse el cambio a dabigatrán.
- Pacientes con insuficiencia renal severa. En el caso de insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min) dabigatrán está contraindicado por su alta tasa de eliminación renal. Las

opciones más seguras son los dicumarínicos o los inhibidores directos del factor Xa. Los inhibidores del factor Xa están contraindicados cuando el CrCl es inferior a 15 ml/min.

- Pacientes que no deseen pasar a los nuevos anticoagulantes orales.

#### **Pacientes que deben sustituir los cumarínicos por los nuevos anticoagulantes orales:**

- Pacientes en los que no es posible mantener un control del INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- Pacientes con interacciones medicamentosas.
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico (excepto sangrado gastrointestinal), es decir, pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR.
- Pacientes con alto riesgo trombótico, especialmente si han sufrido un ictus o embolismos sistémicos graves durante el tratamiento.
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.

#### **Pacientes que deben comenzar tratamiento anticoagulante con los nuevos anticoagulantes orales:**

- Pacientes con alto riesgo trombótico.
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico (excepto sangrado gastrointestinal).
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.
- Pacientes con ictus isquémicos que presentan criterios clínicos de alto riesgo de hemorragia intracraneal<sup>[12]</sup>.

### **5.2 Criterios de elección del fármaco**

No existen estudios comparativos directos entre los diferentes ACOD, aunque se han realizado estudios indirectos para valorar la eficacia y seguridad global.

Respecto a la variable principal de eficacia, dabigatrán 150 mg y apixabán fueron superiores en la prevención de ictus o embolismo, mientras que dabigatrán 110 mg, rivaroxabán y edoxabán demostraron la no inferioridad en comparación con warfarina.

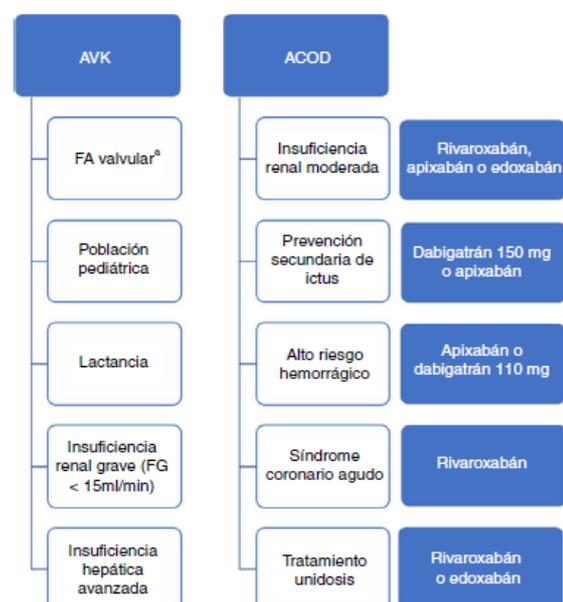
Los 4 ACOD se asociaron con menor riesgo de ictus hemorrágico respecto a los AVK. El riesgo de hemorragia gastrointestinal fue mayor con dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y

edoxabán 60 mg en comparación con warfarina, mientras que dabigatrán 110 mg, apixabán y edoxabán presentaron menor riesgo de hemorragia mayor.

En un paciente con alto riesgo hemorrágico, en general, las opciones más adecuadas serían dabigatrán 110 mg o apixabán. En pacientes con síntomas digestivos o antecedentes de enfermedad gástrica, dabigatrán no sería adecuado ya que se ha relacionado con casos de dispepsia.

La preferencia de una o dos dosis al día puede ser importante en la elección para un determinado paciente.

En la figura se plantea un algoritmo de selección del ACOD adecuado según las características clínicas del paciente<sup>[1]</sup>.



## 6. CONCLUSIONES

- Los datos procedentes de la práctica clínica sobre eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK avalan las evidencias extraídas de los ensayos clínicos.
- Todos los ACOD, tanto los inhibidores del factor Xa, como el inhibidor directo de trombina han mostrado eficacia y efectividad en todas las indicaciones para las que han sido aprobados.
- La elección del anticoagulante adecuado debe realizarse en base a una serie de consideraciones que tengan en cuenta las características del paciente y sus preferencias.
- Los nuevos anticoagulantes orales presentan una serie de ventajas frente a los anticoagulantes clásicos: mayor seguridad, escasez de interacciones, efecto anticoagulante muy estable que no requiere monitorización, inicio de acción rápido, administración a dosis fijas, etc. Por ello, están desplazando a los antagonistas de la vitamina K en la práctica clínica.
- Se espera que los problemas derivados de su reciente comercialización (escasa experiencia sobre su uso en la práctica clínica, elevado coste, falta de antídotos disponibles para los cuatro anticoagulantes) se solventen en los próximos años.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Anticoagulantes orales: puesta al día. Med Clin (Barc) [Internet]. 2018 [consultado el 14/12/2018]; 151(5): 198-206. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>
2. Laso FJ. Patología de la hemostasia. En: Laso FJ. Patología general, introducción a la medicina clínica. 1ª Edición. Barcelona: Masson; 2005. p. 475-492.
3. Martínez Brotons F. Terapéutica antitrombótica. En: Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives JL. Hematología clínica. 5ª Edición. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 769-788.
4. Pérez Requejo JL, Martínez Gutiérrez E, Castillo González E, Etedgui de Pérez G. Nuevos paradigmas en anticoagulación oral: Anticoagulantes directos [Internet]. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. [Actualizado el 01/01/19; citado el 10/01/2019]. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/acod/cap1.html>
5. Polo García J. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. Semergen [Internet]. 2013 [consultado el 14/12/2018]; 39(Supl 1): 10-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359313743764>
6. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2013 [consultado el 22/11/2018]; 13(C): 33-41. Disponible en: <http://www.revvespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-supapel/articulo/90194342/#t0020>
7. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2018 [consultado el 14/12/2018]; REC-3689. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.03.009>
8. Pradaxa®. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado el 14/01/2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FT\\_08442005.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FT_08442005.html.pdf)
9. Xarelto®. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado el 14/01/2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_es.pdf)
10. Eliquis®. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado el 14/01/2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11691002/FT\\_11691002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11691002/FT_11691002.pdf)
11. Lixiana®. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado el 14/01/2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/115993001/FT\\_115993001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/115993001/FT_115993001.pdf)
12. Gines Escolar A, García Frade J, López Fernández MF, Roldán Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). [Consultado el 21/01/2019]. Disponible en: <http://www.seth.es/images/files/guia-nuevos-anticoagulantes-orales.pdf>
13. Praxbind®. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado el 14/01/2019]. 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)
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-IDARUCIZUMAB/V1/20062016. Idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia [Internet] 20/06/2016 [consultado el 21/01/2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf>
15. C. Rogers K, W. Finks S. A New Option for Reversing de Anticoagulant Effect of Factor Xa Inhibitors: Andexanet Alfa (ANDEXXA). The American Journal of Medicine [Internet]. 2019 [consultado el 15/01/2019]; 132: 38-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.028>
16. Gómez-Outes A, Lecumberri R. Antidotes for the new oral anticoagulants: Reality and expectations. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016 [consultado el 15/01/2019]; 146(11): 488-490. Disponible en: 10.1016/j.medcli.2015.11.014