



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: EVALUACIÓN DE LOS  
NUEVOS ANTICOAGULANTES  
ORALES EN LA PREVENCIÓN DEL  
TROMBOEMBOLISMO EN EL  
PACIENTE QUIRÚRGICO**

Autor: Lara Masó Álvarez

Tutor: José Antonio Romero Garrido

Convocatoria:Junio

# ÍNDICE

Resumen.....	Pág. 3
1. <b>Introducción y antecedentes</b> .....	Pág. 4
▪ 1.1 Mecanismo de acción.....	Pág. 5
▪ 1.2 Dosificación y posología.....	Pág. 6
▪ 1.3 Indicaciones.....	Pág. 6
▪ 1.4 Contraindicaciones.....	Pág. 7
▪ 1.5 Ventajas.....	Pág. 8
▪ 1.6 Desventajas.....	Pág. 8
▪ 1.7 Comparación con otros anticoagulantes.....	Pág. 9
2. <b>Objetivos</b> .....	Pág. 11
3. <b>Metodología</b> .....	Pág. 11
4. <b>Resultados y discusión</b> .....	Pág. 12
▪ 4.1 Manejo perioperatorio.....	Pág. 12
▪ 4.2 Manejo postoperatorio.....	Pág. 14
▪ 4.3 Reversión.....	Pág. 14
5. <b>Conclusiones</b> .....	Pág. 17
6. <b>Bibliografía</b> .....	Pág. 18

## RESUMEN

El desequilibrio en la hemostasia puede ocasionar graves problemas en el organismo.

La trombosis es una de las enfermedades más problemáticas, desarrollándose con facilidad en una cirugía o durante la hospitalización del paciente. Es por eso, que el uso de los anticoagulantes es fundamental en la práctica clínica para prevenir el tromboembolismo.

Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) han surgido con el objetivo de mejorar los inconvenientes del uso de los anticoagulantes clásicos.

Los NACOs comercializados en España son: rivaroxabán, apixabán, dabigatrán, edoxabán y argatroabán. Se dividen según su mecanismo de acción: inhibir el factor Xa o inhibir la trombina. Una de las indicaciones que tienen estos fármacos es prevenir el tromboembolismo en una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla.

Sin embargo, los NACOs también presentan algunas desventajas por lo que aún es necesario más investigación.

Palabras claves: nuevos anticoagulantes orales, tromboembolismo, cirugía de reemplazamiento de cadera, cirugía de reemplazamiento de rodilla, rivaroxabán, apixabán, dabigatrán.

## ABSTRACT

The imbalance in hemostasis can cause problems in the body.

Thrombosis is one of the most problematic diseases, developing easily in a surgery or during the hospitalization of the patient. That is why the use of anticoagulants is fundamental in clinical practice to prevent thromboembolism.

New oral anticoagulants (NOACs) have emerged with the objective of improving the disadvantages of the use of classic anticoagulants.

The NOACs marketed in Spain are: rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban and argatroban. They are divided according to their mechanism of action: to inhibit factor Xa or inhibit thrombin. One of the indications for these drugs is to prevent thromboembolism in hip or knee replacement surgery.

However, NOACs also have some disadvantages, so more research is still needed.

Keywords: new oral anticoagulants, thromboembolism, hip replacement surgery, knee replacement surgery, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

# 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hemostasia consiste en impedir la pérdida de sangre a través de vasos sanguíneos lesionados. Una lesión vascular provoca vasoconstricción acompañada de adhesión y activación de las plaquetas que formarán un tapón hemostático deteniendo la hemorragia y que posteriormente será reforzado por la fibrina. La coagulación, formación de fibrina, consiste en la conversión de la sangre líquida en un coágulo sólido estable.

La trombosis es la formación patológica de un tapón hemostático dentro de los vasos en ausencia de hemorragia. Los factores que pueden producir una trombosis son: lesión de la pared vascular, alteración del flujo sanguíneo y coagulabilidad anómala de la sangre. Estos factores se pueden desarrollar con facilidad durante una cirugía.

Es importante distinguir los trombos arteriales de los venosos según su composición y localización. Un trombo arterial o “trombo blanco” está compuesto principalmente de plaquetas mientras que un trombo venoso o “trombo rojo” está compuesto además por eritrocitos y fibrina. <sup>(1)</sup>

Cuando un trombo se desprende de su localización y viaja hasta una arteria o vena se le conoce como tromboembolismo que puede interrumpir el riego sanguíneo desarrollando un infarto isquémico llegando a producir la muerte del tejido irrigado. Si el infarto isquémico se produce en el cerebro recibe el nombre de ictus y si se produce en el corazón recibe el nombre de infarto de miocardio. <sup>(2)</sup>

El tratamiento adecuado para controlar la hemostasia y prevenir la trombosis consiste en actuar sobre la función plaquetaria, sobre la coagulación de la sangre o sobre la eliminación de la fibrina (fibrinólisis). Uno de los principales tratamientos para prevenir la trombosis es la utilización de fármacos anticoagulantes. <sup>(1)</sup>

Los antagonistas de la vitamina K eran, hasta hace poco, los únicos fármacos aprobados como anticoagulantes orales, pero tienen el gran inconveniente de requerir una intensa monitorización y de tener muchas interacciones con otros fármacos y con la alimentación. Recientemente han sido comercializados los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) también conocidos como los anticoagulantes orales directos (ACODs) que no tienen estas desventajas. Estos fármacos fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en 2010 y más tarde en 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó el primer informe de posicionamiento (IPT).

Los NACOs comercializados en España son: rivaroxabán (Xarelto\*), apixabán (Eliquis\*), dabigatrán (Pradaxa\*), edoxabán (Lixiana\*) y argatrobán (Arganova\*), este último es de uso hospitalario. Todos están sujetos a prescripción médica, necesitan visados de inspección y siguen un seguimiento adicional. Otro NACO es betrixabán (Dexxience\*) aprobado por la FDA en 2017 pero ha sido recientemente rechazado su autorización por la European Medicines Agency (EMA). También Ximelagatrán rechazado por la FDA por causar hepatotoxicidad. [\(3\)](#) [\(4\)](#) [\(5\)](#)

Estos medicamentos tienen como una de sus indicaciones prevenir el tromboembolismo venoso profundo en pacientes que se someten a una cirugía de cadera o rodilla. La cirugía ortopédica mayor como el reemplazo total de cadera o el reemplazo de rodilla se asocia a una elevada incidencia de enfermedad tromboembólica venosa postquirúrgica. Alrededor del 50% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor sufrirá un evento tromboembólico venoso si no recibe un tratamiento preventivo.

Por lo tanto, los anticoagulantes son fármacos fundamentales en la práctica clínica habitual ya que la trombosis es una enfermedad que representa la primera causa de mortalidad mundial. La fibrilación auricular no valvular es la arritmia sostenida más común, en países desarrollados su prevalencia se ha estimado en 6,6 por 1000 en hombres y en 3,9 por 1000 en mujeres, mientras que en países subdesarrollados es de un 5,7 por cada 1000 hombres y 3,7 por cada 1000 mujeres. Sin tratamiento antitrombótico, el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular es alrededor del 5% al año, pero puede ser mayor del 10% si existe factores de riesgo. [\(6\)](#) [\(7\)](#)

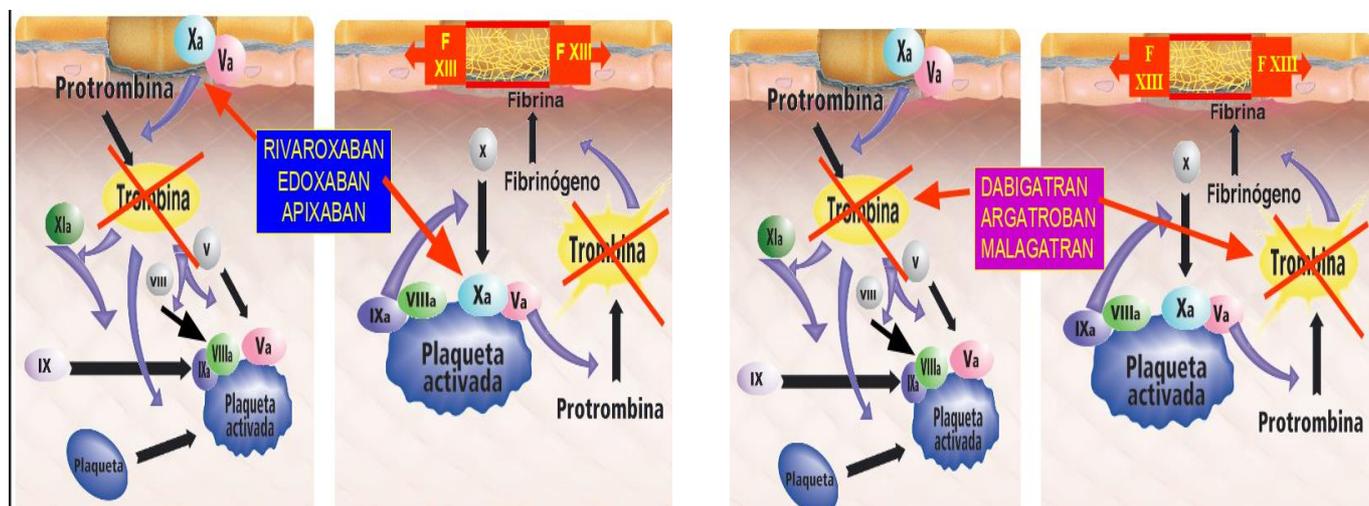
## 1.1 Mecanismo de acción

Los nuevos anticoagulantes orales se pueden clasificar en dos grupos en función de su mecanismo de acción:

- **Inhibidores directos del factor Xa:** rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Son reversibles, altamente selectivos y se administran por vía oral. Detienen la vía intrínseca y la extrínseca de la cascada de la coagulación, inhibiendo de esta manera la creación de la trombina y la formación de trombos. [\(8\)](#) [\(9\)](#) [\(10\)](#)
- **Inhibidores directos de la trombina:** el dabigatrán etexilato es un profármaco, tras la administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado.

El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina (Factor IIa), competitivo y reversible. (11)

El argatrobán es un inhibidor directo de la trombina derivado de la arginina que se une reversiblemente al sitio activo de la trombina. (3)



**Ilustración 1: Mecanismo de acción NACOs**

## 1.2 Dosificación y posología

	<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Edoxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Argatrobán</b>
<b>Forma farmacéutica</b>	Cápsulas duras	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película	Concentrado para solución para perfusión
<b>Dosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 110mg</li> <li>➤ 150mg</li> <li>➤ 75mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 15mg</li> <li>➤ 20mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 15mg</li> <li>➤ 30mg</li> <li>➤ 60mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2,5mg</li> <li>➤ 5mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2µg/kg/min</li> </ul>

**Tabla 1: Clasificación NACOs comercializados en España (8) (9) (10) (11) (3)**

## 1.3 Indicaciones

Las indicaciones aprobadas en las fichas técnicas son las siguientes:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla: **dabigatrán**, **rivaroxabán** y **apixabán**.

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo: [dabigatrán](#), [rivaroxabán](#), [apixabán](#) y [edoxabán](#).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda(TVP) y embolia pulmonar(EP), y la prevención de las recurrencias de TVP y EP en pacientes adultos: [dabigatrán](#), [rivaroxabán](#), [apixabán](#) y [edoxabán](#). [\(11\)](#) [\(8\)](#) [\(9\)](#)
- Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina: [rivaroxabán](#). [\(8\)](#)
- Anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina de tipo II que necesiten tratamiento antitrombótico parenteral: [argatrobán](#). [\(3\)](#)

## 1.4 Contraindicaciones

Estos medicamentos están contraindicados en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes.
- Hemorragia activa
- Lesiones o enfermedades que se consideren con riesgo significativo de sangrado, tales como: úlceras gastrointestinales, neoplasias malignas, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía espinal, cerebral u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante.
- Insuficiencia o enfermedad hepática
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
- Embarazo y lactancia

Además de estas contraindicaciones, el dabigatrán está contraindicado también en el tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y

dronedarona (ya que aumenta significativamente la Cmax) y en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl<30ml/min)

El rivaroxabán está también contraindicado en el tratamiento concomitante del síndrome coronario agudo(SCA) con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio.

El edoxabán está también contraindicado en la hipertensión grave no controlada. [\(8\)](#) [\(9\)](#) [\(10\)](#) [\(11\)](#) [\(3\)](#)

## 1.5 Ventajas

El diseño de estos nuevos anticoagulantes orales han permitido mejorar el manejo clínico de los pacientes. Algunas de las ventajas que presentan son:

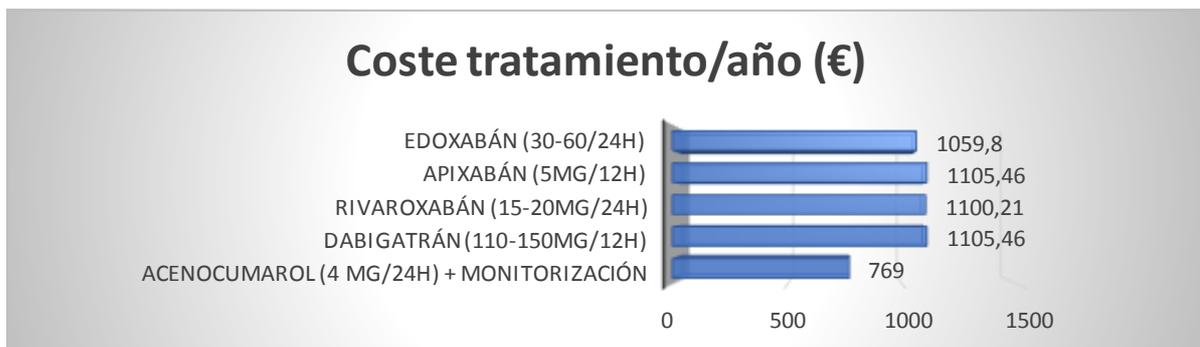
- Actúan directamente, sin intermediarios, sobre la trombina y el factor X.
- Tienen un inicio y un fin de acción rápido del efecto anticoagulante. Esto puede ser una ventaja a la hora de una sobredosificación o intervención de urgencia.
- Su vida media permite que la administración se haga en una o dos tomas. Tienen un margen terapéutico amplio.

Una ventaja derivada de su vida media corta es que no suele ser necesaria la terapia puente con heparina (que si es necesaria en el caso de utilización de warfarina), en cambio, con los NACOs en la mayoría de los casos se puede interrumpir el día de la intervención y reanudar el día siguiente.

- Se usan dosis fijas, así que no se hacen controles de laboratorio ni ajustes de dosis para asegurar su eficacia y seguridad.
- No requieren cambios en la dieta ni cambios en el estilo de vida por las pocas interacciones farmacológicas y alimentarias que tienen los NACOs. [\(12\)](#)[\(13\)](#)[\(14\)](#)

## 1.6 Desventajas

El hecho de que se han comercializado hace pocos años hace que no se tenga antídotos eficaces, aunque se está investigando en ello y en otro apartado se comentarán los antídotos: [idarucizumab](#), [andexanet alfa](#) y [ciraparantag](#). Otra desventaja sería el alto coste económico como se puede ver en la siguiente tabla comparándolo con un tratamiento con acenocumarol y, además, que necesitan visados de inspección.



**Ilustración 2: Ejemplo de coste comparado de NACOs con acenocumarol en la CAPV (Comunidad Autónoma del País Vasco)** [\(15\)](#)

Como inconvenientes también se pueden destacar los casos en los que están contraindicados así como que, aunque los pacientes de más de 75 años tengan más riesgo a sangrado, los beneficios de los NACOs son independientes de la edad.

Otra desventaja puede ser que a pesar de que no necesiten una monitorización rutinaria como la warfarina, el problema puede surgir cuando no existe ningún método estandarizado de laboratorio para evaluarlos en caso de sangrados, procedimientos invasivos o cirugías de urgencias. Es por esto, que existen algunos exámenes adicionales como el tiempo de trombina o medir la actividad anti factor-Xa. [\(16\)](#)

Por otro lado, cada vez más surgen nuevos estudios sobre la eficacia y seguridad de los NACOs, sin embargo todavía no existe ningún ensayo clínico comparando cada uno de los NACOs entre ellos, por lo que no es fácil decidir cual es más adecuado.

Por último, aunque tengan una efectividad similar a los inhibidores de la vitamina K, no se puede asegurar que los NACOs, debido a su corta vida media, puedan anticoagular eficazmente en las horas previas a las dosis diarias.

## 1.7 Comparación con los otros anticoagulantes

En un estudio elaborado por la Universidad de McMaster comparando diferentes ensayos afirmaron que el uso de nuevos anticoagulantes orales en lugar de antagonistas de la vitamina K puede reducir el riesgo de muerte ( 5 muertes menos por cada 1000 pacientes durante un año) y el riesgo de accidente cerebrovascular ( 2-9 menos por cada 1000 pacientes durante un año). Además, el uso de NACOs probablemente reduce el riesgo de sangrado en comparación con los antagonistas de la vitamina K ( 2 hemorragias menos por cada 1000 pacientes al año).

Por si las ventajas anteriormente citadas no fueran suficientes, los diferentes ensayos clínicos han confirmado que aportan beneficios en la práctica clínica muy relevantes. En un

metanálisis reciente de los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48 se explicó que en comparación con la warfarina los NACOs reducen el riesgo de ictus o embolia sistémica en un 19%. <sup>(17)</sup>

En la tabla siguiente se resumen algunos de los datos que se obtuvieron en estos estudios:

Nombre	Estudio	Resultados
<b>RE-LY</b>	Estudio aleatorizado con 18.113 pacientes con FA y un factor de riesgo de tromboembolia. 6.022 recibieron warfarina controlando el INR en 2-3. 6.015 recibieron dabigatrán 110mg/12 h y 6.076 recibieron dabigatrán 150mg/12h.	Dabigatrán 150 mg fue superior a warfarina en la reducción del riesgo de ictus y embolia sistémica, pero con tasas similares de hemorragias mayores.  Dabigatrán 110 mg fue similar a warfarina en cuanto a la reducción de ictus y embolia sistémica, pero con menos riesgo de hemorragias mayores.
<b>ROCKET-AF</b>	Ensayo multicéntrico a doble ciego con 14.264 pacientes con FA. Un grupo con warfarina y otro con rivaroxabán con una única dosis diaria de rivaaroxaabán 20mg.	Rivaroxabán fue no inferior al tratamiento con warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica, pero su uso se asoció con menos riesgo de sangrados intracraneales y fatales.
<b>ARISTOTLE</b>	18.021 pacientes. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria y doble ciego a tratamiento con apixaban (a la dosis de 5 mg dos veces al día) o con warfarina.	Apixabán fue superior a warfarina en la prevención del riesgo de ictus o embolia sistémica, con menos riesgo de sangrados y muerte.
<b>ENGAGE AF-TIMI 48</b>	Estudio doble ciego aleatorizado con 21.105 pacientes con FA, tratados con warfarina y edoxabán 30mg y 60mg.	Ambas dosis de edoxabán (30 y 60mg) fueron no inferiores a warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica y se asociaron con menores tasas de sangrado y muerte de causa cardiovascular.

**Tabla 2: Estudios comparación NACO-otros anticoagulantes <sup>(18)(19)(20)(21)</sup>**

## 2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es describir los nuevos anticoagulantes orales en prevención del tromboembolismo en pacientes quirúrgicos.

Para abordar el objetivo se establecieron los objetivos específicos:

- Comparar los mecanismos de acción, posología e indicaciones de cada uno de los NACOs.
- Describir las ventajas y desventajas de estos fármacos comparándolos con los otros anticoagulantes.
- Evaluar cada NACOs en la prevención del tromboembolismo en la cirugía de remplazamiento de cadera y rodilla.

## 3. METODOLOGÍA

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre los nuevos anticoagulantes orales. Lo primero que se analizó fueron las fichas técnicas de rivaroxabán, dabigatrán, edoxabán y apixabán que se encuentran en la página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(AEMPS) así como sus informes de posicionamiento (IPT). Después se buscó en las páginas de bases de datos como PubMed, Scielo, Sciencedirect. También se consultó las páginas de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia(SETH), Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados(FEASAN) y The New england Journal of Medicine(NEJM) y diferentes libros. Toda esta bibliografía es desde el 2011 hasta la fecha actual y las palabras claves utilizadas fueron: nuevos anticoagulantes orales, tromboembolismo, cirugía de remplazamiento de cadera, cirugía de remplazamiento de rodilla, rivaroxabán, apixabán, dabigatrán.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente, la terapia anticoagulante es fundamental en los procedimientos quirúrgicos para evitar fenómenos de tromboembolismo o para evitar efectos trombóticos en pacientes que ya los han tenido anteriormente.

### 4.1 Manejo perioperatorio

En primer lugar, para el manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulantes, se evaluará cada medicamento uno por uno:

- **Rivaroxabán:** el tratamiento es de 10 mg diarios para la profilaxis del tromboembolismo y 15 mg cada 12 h para el tratamiento de la trombosis.

El tratamiento se iniciará entre 6 y 10 horas tras la cirugía siempre que sea posible

El pico plasmático ocurre tras 2-4 después de la administración y tiene una vida media de 9-12 horas. Tiene un metabolismo del 75% renal por lo que está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min y debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se monitoriza pero se sabe que prolonga el tiempo de protrombina (TP), INR y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) linealmente y dosis dependiente. [\(8\)](#) [\(16\)](#)

Se han realizado estudios llamados RECORD 1,2,3 y 4 en los que se comparaba la eficacia de rivaroxabán 10 mg una vez al día con enoxaparina 40mg una vez al día o 30mg dos veces al día. Los resultados fueron que la trombopprofilaxis fue mejor en cuanto a la reducción del efecto tromboembólico venoso sin un aumento significativo del riesgo de hemorragia en pacientes sometidos a cirugía. [\(22\)](#)

En otro estudio realizado por el grupo XAMOS España sobre la prevención del tromboembolismo venoso en el remplazamiento de cadera o rodilla obtuvieron como resultados que de un total de 801 pacientes de los cuales 410 recibieron rivaroxabán y 391 un tratamiento estándar (64,7% heparina, 24% fondaparinux y 11% dabigatrán) la incidencia de eventos sintomáticos de tromboembolismos y sangrado fue similar en ambos grupos. Finalmente, concluyeron que el tratamiento con rivaroxabán proporciona mayor satisfacción, comodidad y menos recursos de salud después del alta [\(23\)](#)

- **Apixabán:** la profilaxis consiste en 2,5 mg cada 12 horas y el tratamiento de la trombosis es de 5 mg cada 12 horas. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. Su pico plasmático es a las 2-3 horas postingesta, tiene una vida media de 8-15 horas y se elimina principalmente por vía hepática. No requiere monitorización, pero en cirugías con muy alto riesgo de sangrado puede medirse la actividad anti factor-Xa y esto es igual para el rivaroxabán<sup>(9)(16)</sup>

El apixabán se evaluó en el estudio ARISTOTLE explicado anteriormente en la tromboprofilaxis de cirugía de cadera o rodilla, siendo similar a la enoxaparina en el objetivo primario de TVP sintomática, pero con menor sangrado clínicamente relevante.<sup>(20)</sup>

- **Dabigatrán:** se inicia el tratamiento 1-4 horas con una dosis de 110mg después de la cirugía. Posteriormente, se continua el tratamiento con una dosis de 220mg(administrados en 2 cápsulas de 110mg) una vez al día durante 10 días después del remplazamiento de rodilla y durante 28-35 días si el remplazamiento es de cadera. Si el tratamiento no se puede iniciar el mismo día de la cirugía, se debe comenzar con 220mg una vez al día.

Para las personas con insuficiencia renal, mayores de 75 años o personas que toman amiodarona, quinidina o verapamilo se recomienda una dosis reducida de 150 mg (dosis inicial de 75 mg y después de 150 mg una vez al día). <sup>(11)(16)</sup>

Los estudios RE-NOVATE I y II compararon dabigatrán (150 mg y 220 mg/día en una sola toma) con enoxaparina (40 mg/día por 28 a 35 días) en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera, el resultado fue que no hubo diferencias significativas en incidencia de eventos tromboembólicos y mortalidad ni en episodios de sangrado. El estudio RE-MODEL comparó dabigatrán en dos dosis (150-220mg/día) con enoxaparina (40mg/día) en profilaxis de artoplastia de rodilla. El resultado de artroplastía de cadera fue similar al anterior. <sup>(24)</sup>

	<b>RIVAROXABÁN</b>	<b>APIXABÁN</b>	<b>DABIGATRÁN</b>
<b>PROFILAXIS</b>	10mg al día/5 semanas si reemplazo de cadera o 2 semanas si rodilla	2,5 mg /12 horas/32-38días si reemplazo de cadera o 10-14 días si rodilla.	110mg 1-4 h después de la cirugía. Luego de 220mg/ 10 días si reemplazamiento de rodilla o 28-35 días si es cadera
<b>TTO TROMBOSIS</b>	15mg/12 horas	5mg/12 horas	150mg/12horas
<b>PICO PLASMÁTICO</b>	2-4 horas	2-3horas	1,25-2 horas
<b>VIDA MEDIA</b>	9-12 horas	8-15horas	12-14 horas
<b>ELIMINACIÓN</b>	Hepático y 75% renal	Hepático y 25% renal	80% renal

**Tabla 3: NACOs utilizados en cirugía**

Como se ha dicho anteriormente todavía no se han realizado estudios comparando los NACO entre sí. Hay que tener en cuenta las diferentes variables de tipo de población, diseño del estudio, duración... que han dificultado esta comparación. Por lo tanto, la elección de uno u otro por parte del médico se basa en las características del paciente y del fármaco.

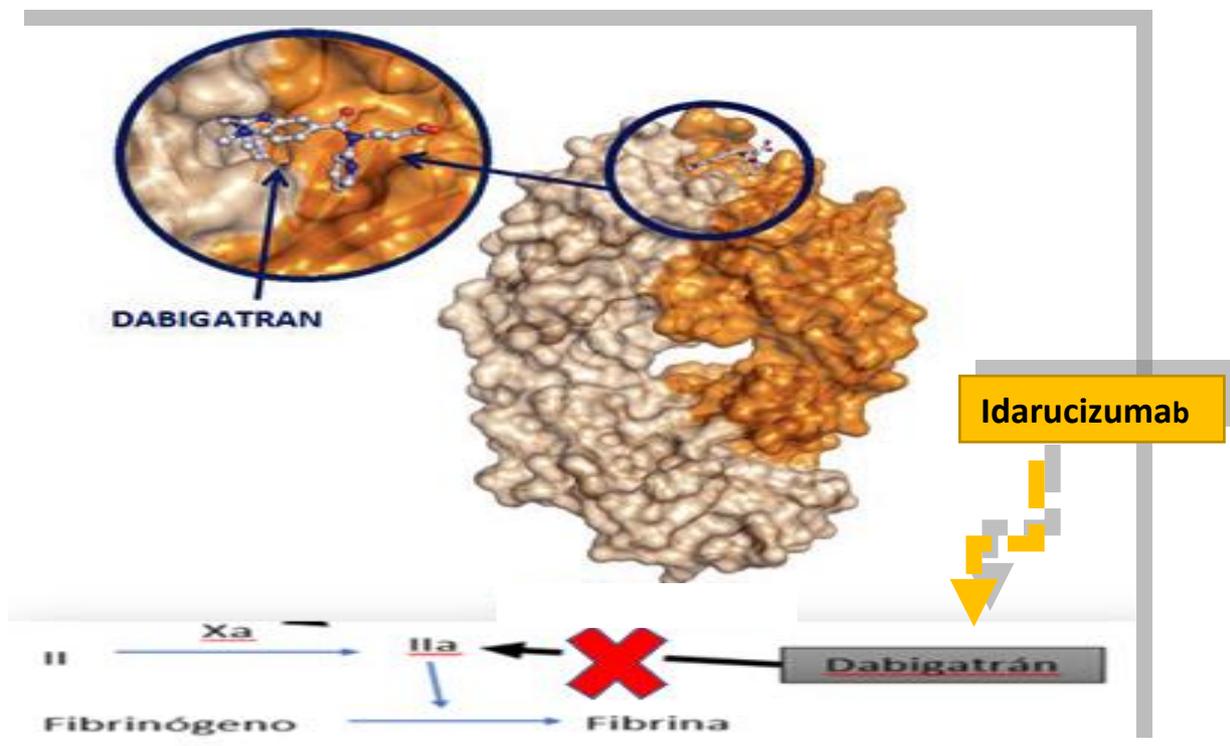
## 4.2 Manejo postoperatorio

Los nuevos anticoagulantes orales se reinician 24 horas después de la cirugía en procedimientos con bajo riesgo de sangrado y 48-72 horas después en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico. El uso de una terapia puente postoperatoria se reserva para pacientes con muy alto riesgo tromboembólico y/o con incapacidad de tomar fármacos por vía oral.<sup>(16)</sup>

## 4.3 Reversión

Durante los procedimientos quirúrgicos, el paciente anticoagulado puede requerir la reversión de la acción anticoagulante. Mientras que se disponen antídotos para revertir el efecto de los inhibidores de la vitamina K y heparinas, para los nuevos anticoagulantes orales no se tienen tantas opciones. Es por eso, que las empresas farmacéuticas e investigadores intentan desarrollar moléculas que sean capaz de revertir sus efectos.

Para el dabigatrán existe antídoto llamado **idarucizumab (Praxbind\*)**. Es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán con una afinidad más alta que la unión del dabigatrán a la trombina, así que, forma un complejo muy estable neutralizando su efecto anticoagulante. Está limitado únicamente a uso hospitalario, la dosis recomendada es de 5g (2 x 2,5 g/50 ml).



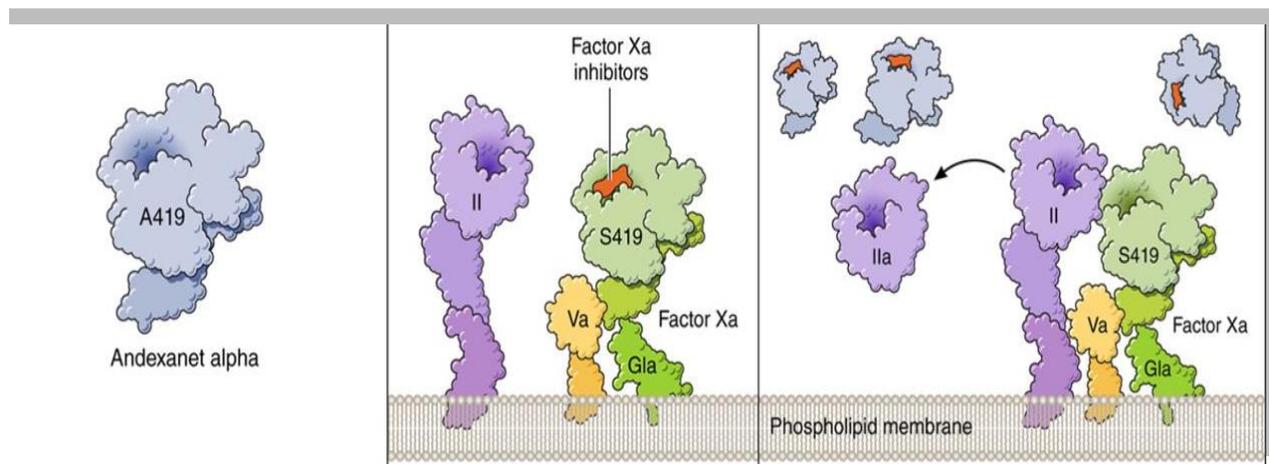
**Ilustración 3: mecanismo de acción Idarucizumab**

Este antídoto actualmente se ha evaluado su seguridad en un ensayo de fase III con 503 pacientes que habían presentado hemorragia no controlada o necesitado una intervención quirúrgica o procedimiento de urgencia y que estaban en tratamiento con dabigatrán, como resultados no se encontraron reacciones adversas.<sup>(25)</sup>

En el caso de rivaroxabán, edoxabán y apixabán todavía no hay antídoto comercializado, si se produce una hemorragia se debe retrasar la administración o suspender el tratamiento. Si se necesita se puede aplicar compresión mecánica, hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, remplazo de fluidos y apoyo hemodinámico. Si aún así no se puede controlar la hemorragia se puede plantear la administración de un agente procoagulante para revertir el efecto, como concentrado de complejo de protombina (CCP), concentrado de complejo de protombina activado (CCPA) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, la aplicación de estos productos está basado en datos clínicos muy limitados.

Además se sabe que no es posible esperar efecto reversioner con sulfato de protamina y vitamina K, ni con ácido tranexámico, ácido aminocaproico, aprotinina ni con el hemostático sistémico desmopresina. Tampoco sirve la hemodiálisis por la elevada unión a proteínas de estos fármacos. <sup>(8)(9)(10)</sup>

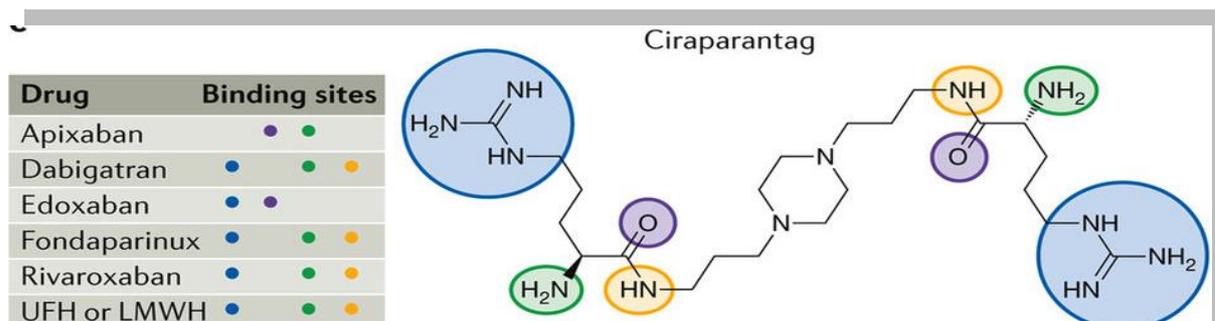
No obstante, para estos tres fármacos en 2016 se publicó un ensayo llamado ANNEXA-4 (Andexanet alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of Xa inhibitors) en el que estudiaban la seguridad de [Andexanet alfa](#).



**Ilustración 4: mecanismo de acción Andexanet alfa**

En este ensayo se evaluaron 67 personas de edad media 77 años que sufrieron una hemorragia gastrointestinal o intracraneal tras la administración de uno de estos fármacos. Todos estos pacientes recibieron un bolo inicial de Andexanet seguido de una perfusión de 2 horas. Como resultados obtuvieron que es eficaz para reducir la actividad anti-Xa con una eficacia en la hemostasia en un 79% de los casos. <sup>(26)</sup>

Por último, existe una molécula, también en investigación, llamada [Ciraparantag](#). Es una molécula sintética y catiónica que se une a inhibidores directos de Xa, inhibidores directos de la trombina y heparina no fraccionada y de bajo peso molecular, por lo tanto sirve para cualquier de los NACOs pero no revierte la actividad de la warfarina. Se une a través de enlaces de hidrógeno no covalentes e interacciones carga-carga.



**Ilustración 5: sitios de unión del Ciraparantag a las moléculas**

Se han publicado ensayos en ratas en las cuales eran sobredosificadas con rivaroxabán, edoxabán, dabigatrán o apixabán y se demostró la reversión. Edoxabán requirió la dosis mínima para la reversión total y en estudios ex vivo en células humanas Ciraparantag revirtió a dosis dependiente rivaroxabán y apixabán, monitorizándose la actividad anti-Xa. [\(27\)](#)

## 5. CONCLUSIONES

- Los nuevos anticoagulantes orales han surgido recientemente con el propósito de mejorar los inconvenientes de la utilización de los fármacos antivitamina K.
- Estos nuevos fármacos han resultado tener algunas ventajas con respecto a los anticoagulantes clásicos, como el hecho de requerir menos monitorización y de tener menos interacciones. Por lo tanto, los pacientes se sienten más satisfechos con su uso y podrían mejorar la adherencia a su tratamiento.
- En los diferentes estudios descritos en este trabajo queda comprobada la eficacia de estos NACOs en el uso de la prevención del tromboembolismo durante una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla con respecto a otros fármacos como la warfarina.
- No existen actualmente estudios comparativos de los diferentes NACOs, por lo que no es fácil decidir entre ellos cual es mejor para cada paciente.
- Los nuevos anticoagulantes orales directos presentan algunas desventajas, las más importantes son la ausencia de antídotos y el coste. Por lo que, es necesario continuar la investigación para lograr evitar estas desventajas.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Libro: Rang y Dale. Hemostasia y trombosis. Farmacología. 8ª edición. Churchill Livingstone, ELSEVIER. P: 24-32.

2. Sitio web: Feasan(Federación Española de Asociaciones de anticoagulados)

Disponible en:

<http://www.anticoagulados.info/index.php?r=site/page&id=872&title=Coagulaci%C3%B3n&idm=95>

3. Sitio web: Ficha técnica Argatrobán. CIMA:centro de información de medicamento (consultado 29/04/2018)

Disponible en:

[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74548/FT\\_74548.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74548/FT_74548.html)

4. Sitio web: EMA: European Medicines Agency. (consultado 29/04/2018)

Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004309/WC500246331.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004309/WC500246331.pdf)

5. Sitio web: Exanta Aprobation Status.Drugs.com.(Consultado 29/04/2018)

Disponible en: <https://www.drugs.com/history/exanta.html>

6. Sitio web: Epidemiología de la fibrilación auricular. Revista española de cardiología. (consultado 28/02/2018)

Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/epidemiologia-fibrilacion-auricular/articulo/90460429/>

7. Sitio web: SETH: Sociedad española de Trombosis y Hemostasia. 22 de Febrero de 2018 (consultado 27/02/2018)

Disponible en: <http://www.seth.es/index.php/noticias/noticias/noticias-de-la-seth/1238-foro-debate-multidisciplinar-en-trombosis.html>

8. Sitio web: ficha técnica Rivaroxabán. CIMA: Centro de información de medicamentos(Consultado 05/02/2018)

Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472012/FT\\_08472012.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472012/FT_08472012.pdf)

9. Sitio web: ficha técnica Apixabán. CIMA: Centro de información de medicamentos(Consultado 05/02/2018)

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

10. Sitio web: ficha técnica Edoxabán. CIMA: Centro de información de medicamentos(Consultado 05/02/2018)

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

11. Sitio web: ficha técnica Dabigatrán. CIMA: Centro de información de medicamentos(Consultado 05/02/2018)

Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT\\_08442005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html)

12. Revista: Pingarrón R, Castorena G, Calderón M. Nuevos anticoagulantes orales y anestesia neuroaxial. (Consultado 03/01/2018)

Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma174f.pdf>

13. Libro: Mendoza Alcántara J. Actualización terapéutica en fármacos anticoagulantes orales. 1ª edición. 2013, España. Lulu. P: 38.

Disponible en:

<https://books.google.es/books?id=jlGiBQAAQBAJ&pg=PA38&dq=nuevos+anticoagulantes+orales&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjOn-uTja3ZAhXE6RQKHV31CVgQ6AEINTAD#v=onepage&q=nuevos%20anticoagulantes%20orales&f=false>

14. Libro: Polo García J. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. Calderón A y Barrios V. Anticoagulación y fibrilación auricular no valvular. España. SEMERGEN. 2013.

Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-nuevos-anticoagulantes-frente-anticoagulantes-clasicos-S1138359313743764?redirectNew=true>

15. Artículo: Departamento de salud. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de atención primaria de Euskadi. 2017. 13 páginas. Disponible en:

[http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos\\_atencion\\_primaria/eu\\_def/adjuntos/E/edoxabana/Edoxaban\\_informe.pdf](http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/eu_def/adjuntos/E/edoxabana/Edoxaban_informe.pdf)

16. Revista: Nazar C, Cárdenas A, Coloma R, Contreras JI, Molina I, Miranda P. Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico. 2017. (Consultado 16/02/2018)

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379389317301084>

17. Revista: Martínez A, Martínez R. Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios. Rev Esp Cardio. 2015. (Consultado 20/02/2018)

Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/evidencias-actuales-los-nuevos-anticoagulantes/articulo/90387050/>

18. Revista: Martínez A, Gillaumet E, Casanovas N, Orús F, Gillamón L. Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolia por fibrilación auricular. Rev Esp Cardio. 2012 (Consultado 20/02/2018)

Disponible en:

[http://apps.wl.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=90184898&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=25&ty=11&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v12nSupl.2a90184898pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR\\_publici\\_pdf](http://apps.wl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90184898&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=11&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v12nSupl.2a90184898pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR_publici_pdf)

19. Revista: Lopez J, Merino JL. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. Rev Esp Cardio. 2013 (Consultado 20/02/2018)

Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/resultados-e-implicaciones-del-estudio/articulo/90194343/>

20. Artículo: Gomez de Diego JJ. Apixabán frente a Warfarina en pacientes con fibrilación auricular. 2011. Sociedad Española de Cardiología. (Consultado 20/02/2018).  
Disponible en: <https://secardiologia.es/multimedia/blog/3522-apixaban-frente-warfarina-pacientes-con-fibrilacion-auricular>
21. Artículo: Robert P, Giugliano R, Christian T, Ruff MD, Eugene Braunwald, Sabina A. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM. 2013.(Consultado 20/02/2018).  
Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907>
22. Revista: Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. Rev Chil Cardiol. 2017 (Consultado 01/03/2018)  
Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602017000300254&lang=pt](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602017000300254&lang=pt)
23. Artículo: Grupo Xamos España. Rivaroxaban versus standard of care in venous thromboembolism prevention following hip or knee arthroplasty in daily clinical practice. Rev Esp Cir.Ortop Traumatol. 2016. (Consultado 05/03/2018)  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194908>
24. Artículo: NICE. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. (Consultado 07/03/2018)
25. Sitio web: ficha técnica Praxbind. CIMA: Centro de información de medicamentos(Consultado 05/02/2018)  
Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151056001/FT\\_1151056001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151056001/FT_1151056001.html)
26. Sitio web: portola pharmaceuticals. Andexanet alfa. (Consultado 10/03/2018)  
Disponible en: <https://www.portola.com/pipeline/andexanet-alfa-fxa-inhibitor-antidote/>
27. Sitio web: Maureen A, Trujillo T, Fanikos J. Reversal agents for use with direct and indirect anticoagulants. AJHP: American Journal of Health-System Pharmacy. 2016. (Consultado 15/03/2018)  
Disponible en: [http://www.ajhp.org/content/73/10\\_Supplement\\_2/S27.full?sso-checked=true](http://www.ajhp.org/content/73/10_Supplement_2/S27.full?sso-checked=true)