



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS NUEVOS  
ANTICOAGULANTES ORALES**

Autor: Raquel De Santiago Álvarez

Tutor: José Antonio Romero Garrido

Convocatoria: Junio 2017

## ÍNDICE

[1] Resumen .....	3
[2] Introducción y antecedentes .....	3
[3] Objetivo .....	6
[4] Metodología .....	6
[5] Resultados .....	7
5.1. Formas farmacéuticas .....	7
5.2. Indicaciones terapéuticas y posología .....	7
5.3. Precauciones especiales de empleo y contraindicaciones .....	10
5.4. Interacciones .....	12
5.5. Reacciones adversas .....	14
5.6. Intoxicación y sobredosis por ACOD .....	14
[6] Discusión .....	16
[7] Conclusiones .....	19
[8] Bibliografía .....	20

## [1] RESUMEN

El tratamiento anticoagulante con Antagonistas de la Vitamina K (AVK) es muy complejo. Los nuevos anticoagulantes orales han supuesto una alternativa a los fármacos inhibidores de la vitamina K, presentando un mayor margen terapéutico así como una menor variabilidad intra- e interindividual. Por otra parte, pueden administrarse a dosis fijas sin necesidad de una monitorización tan estrecha como requieren los AVK.

Los nuevos anticoagulantes orales se clasifican en dos grupos atendiendo a su mecanismo de acción: inhibidores directos del factor X activado (FXa) (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán). Se han finalizado con resultados positivos diversos ensayos de fase III en profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica, tratamiento del tromboembolismo venoso, o prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Para establecer una dosificación adecuada de estos fármacos, dado que las pruebas de laboratorio disponibles no son precisas ni permiten conocer el grado de anticoagulación, es necesario considerar otros factores como las interacciones farmacológicas y el estado de la función renal de cada paciente. En el futuro, las preferencias del paciente y las características farmacológicas serán relevantes para optimizar el tratamiento. Por todo ello, estos nuevos fármacos representan un nuevo paradigma en el tratamiento anticoagulante, aportando grandes ventajas, pero no exentos de inconvenientes.

## [2] INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hemostasia es un proceso dinámico que permite al organismo detener el daño producido por una lesión a nivel vascular, mantener la sangre en un estado fluido en condiciones fisiológicas y finalmente retirar el coágulo formado tras la reparación del daño vascular. En este proceso pueden distinguirse tres etapas:

- La hemostasia primaria: consiste en la adhesión, activación y agregación plaquetaria al endotelio vascular dañado con el fin de formar el coágulo hemostático primario o tapón plaquetario.
- La hemostasia secundaria o coagulación: activación de proteínas de la coagulación que acaban en la formación de un coágulo de fibrina.
- La fibrinólisis: consiste en la disolución del coágulo de fibrina una vez que se ha reparado el endotelio vascular. (1)

Existen más de cincuenta sustancias relacionadas con la coagulación sanguínea. Dentro de éstas se distinguen dos tipos: sustancias que favorecen la coagulación (procoagulantes) y sustancias que la inhiben (anticoagulantes).

En nuestro organismo, de forma fisiológica, existe un equilibrio entre estos dos tipos de sustancias, aunque se encuentra ligeramente desplazado hacia los anticoagulantes para mantener el estado fluido de la sangre. Cuando este equilibrio se rompe, lo que puede suceder por múltiples causas, surgen estados patológicos que pueden ser estados de hipocoagulabilidad (riesgo de hemorragias) o estados de hipercoagulabilidad (riesgo de trombosis).

El estado de hipercoagulabilidad, o su sinónimo trombofilia, puede definirse como cualquier alteración hereditaria o adquirida del balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes que determine un aumento del riesgo de trombosis, es decir, de formación de coágulos en vasos sanguíneos (arterias, venas o ambos) que impiden el flujo de la sangre hacia los tejidos. El estado de hipercoagulabilidad puede suponer un importante problema de salud ya que puede ocasionar infartos o ictus. (2)

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

Los anticoagulantes orales clásicos actúan como Antagonistas de la Vitamina K (AVK). Impiden la transformación en el hígado de la vitamina K inactiva (epóxido) a vitamina K activa (hidroquinona), que es un cofactor necesario para el paso del ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico en los residuos terminales de los factores II, VII, IX y X, y en las proteínas C y S. La ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos por la incapacidad de ligar el calcio. (3)

El número de pacientes anticoagulados en nuestro medio es muy elevado. Se calcula que en España 13,2/1.000 habitantes reciben tratamiento con AVK (4), el cual se lleva a cabo con dicumarínicos, acenocumarol (aproximadamente el 90% de los pacientes) o warfarina. (5)

Los AVK son fármacos de manejo complejo. Su margen terapéutico es estrecho y requieren monitorización periódica para conseguir mantener unos niveles razonables de seguridad y eficacia. Además, los AVK tienen múltiples interacciones con otros fármacos, con la ingesta

dietética de vitamina K o alcohol, con enfermedades intercurrentes y otros factores. Aunque se han realizado avances significativos en su manejo, los AVK están implicados en gran número de ingresos hospitalarios, urgencias y complicaciones hemorrágicas.

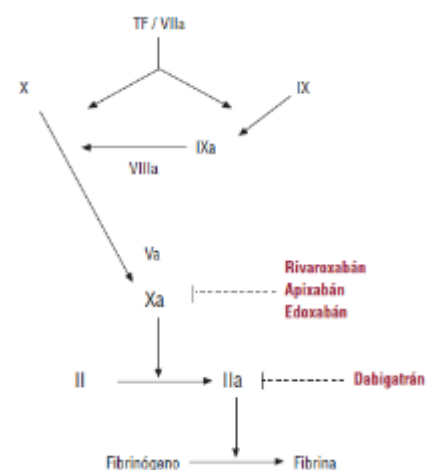
La investigación para encontrar una alternativa a los AVK se ha concentrado en el desarrollo de un anticoagulante oral, con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad intra- e interindividual, que pueda administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y con pocas interacciones. El anticoagulante ideal, además, tendría que ser más seguro y eficaz que los AVK. (4)

Así surgen los anticoagulantes orales directos [ACOD; en documentos precedentes denominados NACO (Nuevos AntiCoagulantes Orales)], los cuales presentan las siguientes ventajas en comparación con los anticoagulantes clásicos: (3)

Ventajas	Consecuencias clínicas
Administración oral	Facilita el tratamiento y la adherencia
Rápido comienzo de acción	No es necesaria terapia puente
Efecto anticoagulante predecible	No es necesaria monitorización rutinaria
Objetivo terapéutico específico	Bajo riesgo de efectos adversos
Pocas interacciones con alimentos	No implican limitaciones dietéticas
Pocas interacciones con fármacos	Pocas restricciones de fármacos

En la actualidad existen tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones.

Al contrario que los anticoagulantes disponibles hasta el momento, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos (figura 1).



**Figura 1**

La inhibición del factor Xa impide la formación del complejo protrombinasa y, por tanto, la formación de trombina (IIa) a partir de protrombina (II). La inhibición directa de la trombina impide la formación de fibrina a partir de fibrinógeno.

Hay otros fármacos en desarrollo, como el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina), pero no tienen estudios en fase III finalizados. (4)

### **[3] OBJETIVO**

Los ACOD han supuesto una alternativa a los AVK, presentando una serie de ventajas frente a los anticoagulantes convencionales. Sin embargo, cada uno de ellos presenta peculiaridades que lo diferencian del resto. En este sentido, pueden variar en la forma de presentación, indicaciones terapéuticas, posología, etc. Por ello, el objetivo de este trabajo es realizar un estudio comparativo entre estos cuatro nuevos fármacos: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

### **[4] METODOLOGÍA**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una amplia revisión bibliográfica de diferentes bases de datos científicas. Se trata de un estudio descriptivo en el cual la principal fuente empleada ha sido la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Esta fuente ha permitido obtener las fichas técnicas de los cuatro ACOD de interés: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán; de las cuales se ha extraído la información necesaria en cuanto a sus características y propiedades de interés.

Se empleó, además, la base de datos Medline (PubMed) y el buscador Google Académico, restringiendo las búsquedas a los años 2010-2017 para intentar conseguir los estudios y revisiones lo más actualizadas posibles. Cabe destacar que la búsqueda se limitó a aquellas publicaciones de libre acceso escritas en inglés o español.

También, se han obtenido artículos relacionados a través de La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) entre otros muchos. Una vez seleccionados los artículos definitivos, se procedió a su análisis completo.

## [5] RESULTADOS

### 5.1 Formas farmacéuticas

Los ACOD presentan formas farmacéuticas sólidas lo que permite su administración por vía oral. Las diferentes dosis en las que se presentan permiten adaptar el tratamiento a los requerimientos de cada paciente y a su enfermedad. A continuación, se exponen las diferentes formas en las que se encuentran estos fármacos en el mercado. (6-9)

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Forma farmacéutica	Cápsulas duras	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película
Dosis	75 mg 110 mg 150 mg	2,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	2,5 mg 5 mg	15 mg 30 mg 60 mg

### 5.2 Indicaciones terapéuticas y posología

Los ACOD están indicados en España en la profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, en la profilaxis del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con Fibrilación Auricular No Valvular (FANV); y en el 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. Además, el rivaroxabán está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras Síndrome Coronario Agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados, en combinación con ácido acetil salicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

No todos los nuevos anticoagulantes tienen autorización para todas las indicaciones, además presenta una posología diferente en función de la indicación.

Prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica.
---

**Dabigatrán:** la dosis recomendada es de 220 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total en el caso de pacientes sometidos a una artroplastia de rodilla programada, o durante 28-35 días en el caso de pacientes sometidos a una artroplastia de cadera programada. Se debe reducir la dosis a 150 mg una vez al día en los siguientes casos:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, Clr 30-50 ml/min).
- Pacientes que reciben inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (GP-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo; de forma concomitante.
- Pacientes de edad igual o superior a 75 años.

Pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis a 75 mg diarios. (6)

**Apixabán:** la dosis recomendada es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días en el caso de pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y de 10 a 14 días en el caso de cirugía de reemplazo de rodilla. (8)

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, ictus o Ataque Isquémico Transitorio (AIT) previos.

**Dabigatrán:** la dosis diaria recomendada es de 300 mg. El tratamiento debe continuarse a largo plazo. Se recomienda reducir la dosis a 220 mg en caso de:

- Pacientes de edad igual o superior a 80 años.
- Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante.

Para los siguientes grupos, se debe seleccionar una dosis diaria de 300 mg o 200 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia:

- Pacientes entre 75-80 años.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada.
- Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico.
- Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia. (6)

**Rivaroxabán:** la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clr 30-49 ml/min) o grave (Clr 15-29 ml/min) se recomienda reducir la dosis a 15 mg una vez al día. (7)



**Apixabán:** la dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. Esta dosis se debe reducir a 2,5 mg administrados dos veces al día en pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características:

- Edad  $\geq$  80 años
- Peso corporal  $\leq$  60 Kg
- Creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoles/L)

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dl asociada a edad  $\geq$  80 años o peso corporal  $\leq$  60 Kg, es necesaria una reducción de la dosis como la descrita anteriormente; al igual que en pacientes con insuficiencia renal grave (Clr 15-29 ml/min). El tratamiento debe continuarse a largo plazo. (8)

**Edoxabán:** la dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. El tratamiento en pacientes con FANV debe continuarse a largo plazo. Se debe reducir la dosis a 30 mg una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (Clr 15-50 ml/min).
- Peso corporal  $\leq$  60 Kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (GP-P): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol. (9)

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.

**Dabigatrán:** la dosis diaria recomendada es de 300 mg después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 200 mg una vez al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. (6)

**Rivaroxabán:** las dosis recomendadas vienen indicadas en la siguiente tabla.

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
<b>Días 1 a 21</b>	15 mg dos veces al día	30 mg
<b>Día 22 en adelante</b>	20 mg una vez al día	20 mg

Al igual que para la profilaxis del ictus en fibrilación auricular, se debe reducir la dosis a 15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (Clr 30-49 ml/min) o grave (Clr 15-29 ml/min). No se precisa reducir la dosis de las tres primeras semanas de tratamiento (15 mg dos veces al día). (7)

**Apixabán:** las dosis recomendadas vienen indicadas en la siguiente tabla. (8)

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
<b>Tratamiento de la TVP o EP</b>	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	Seguida de 5 mg dos veces al día	10 mg
<b>Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP</b>	<b>2,5 mg dos veces al día</b>	<b>5 mg</b>

**Edoxabán:** la dosis recomendada es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. No se debe administrar simultáneamente edoxabán y el anticoagulante parenteral inicial. Se debe reducir la dosis a 30 mg una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (Clr 15-50 ml/min).
- Peso corporal  $\leq$  60 Kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (GP-P): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol. (9)

Prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras SCA con biomarcadores cardiacos elevados, en combinación con AAS solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

**Rivaroxabán:** 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. (7)

### 5.3 Precauciones especiales de empleo y contraindicaciones

De modo general, los nuevos anticoagulantes orales comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico, las cuales se pueden resumir en

aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente esté aumentado. Estarán contraindicados en pacientes con hemorragia activa o diátesis hemorrágica importante. Finalmente, como cualquier otro fármaco, si existe alergia, intolerancia o hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes. (10)

### **Contraindicaciones a la anticoagulación**

- Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión (deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o trastornos psiquiátricos).
- Pacientes con caídas frecuentes.
- Embarazo, lactancia y niños (no hay ensayos en estas poblaciones).
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o en el sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, excepto bajo circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre Heparina No Fraccionada (HNF) a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión grave y/o no controlada.
- Insuficiencia hepática, especialmente si lleva asociada una coagulopatía.
- Alteraciones de la hemostasia (coagulación o fibrinólisis, función plaquetaria) hereditarias o adquiridas con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

Rivaroxabán, además, está contraindicado en el tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un Ataque Isquémico Transitorio (AIT) previo. Por otra parte, dabigatrán está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (Clr < 30 ml/min), mientras que rivaroxabán, apixabán y edoxabán abren la puerta a pacientes con aclaramiento entre 15 y 30 ml/min. En estos casos se deben emplear con precaución y reducir las dosis cuando sea necesario. (6-9)

Esta precaución de empleo se debe aplicar también en situaciones tales como insuficiencia hepática, riesgo hemorrágico, cirugías e intervenciones, edad avanzada, pesos extremos, donde se puede plantear la conveniencia de adaptar la dosis. (11)

## 5.4 Interacciones

Los AVK tienen un gran número de interacciones farmacológicas, dietéticas, con preparados de herboristería o con suplementos alimentarios. Esto facilita su potenciación con el aumento del riesgo hemorrágico o la disminución de efecto, con el consiguiente riesgo tromboembólico. No obstante, las interacciones se detectan con la monitorización del INR, y la dosis de AVK se puede ajustar.

Con los nuevos anticoagulantes, la situación es diferente. Estos fármacos son también susceptibles de interacciones farmacocinéticas, aunque en menor medida, pero los parámetros de laboratorio aún no están establecidos para guiar la dosificación en caso de que se presenten interacciones. (4)

Hay que tener en cuenta que los nuevos anticoagulantes son sustrato de la glicoproteína P (GP-P), y que los fármacos anti-Xa además se metabolizan en parte por el citocromo P450-3A4, por lo que se pueden producir interacciones a ese nivel. (12)

La glicoproteína P (GP-P) es un transportador que funciona como una bomba de flujo que se encarga de expulsar a sangre el fármaco que entra en la célula. Los inhibidores de la GP-P (amiodarona, ketoconazol, quinidina, verapamilo, dronedarona o claritromicina) aumentan la absorción, por lo que causan incremento en las concentraciones plasmáticas; y los inductores de la GP-P (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína) las disminuyen. Es probable que otros inductores e inhibidores de la GP-P influyan en las concentraciones de estos anticoagulantes pero la investigación sobre estas interacciones es todavía escasa. Parece que el citocromo P450-3A4 actúa de manera sinérgica con la GP-P aumentando la biodisponibilidad. Es posible que los fármacos que tengan efecto en los dos sistemas modifiquen de manera más importante que los que sólo afecten a uno. (4)

Respecto a la administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, indudablemente incrementará el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (por ejemplo, AINEs) y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes. (12) En la Tabla 1 se muestran algunas de las interacciones reconocidas con los nuevos anticoagulantes. (4)

**Tabla 1**

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<b>DISMINUYEN EL EFECTO</b>				
Rifampicina	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
Hierba de San Juan	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
Carbamazepina	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
Fenitoína	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
<b>AUMENTAN EL EFECTO</b>				
Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol)	No asociar	No asociar	No asociar	Reducción de dosis (30 mg/día)
Inhibidores de proteasas del VIH (ritonavir y similares)	No asociar	No asociar	No asociar	
Eritromicina, claritromicina		Precaución		Reducción de dosis (30 mg/día)
Verapamilo	Reducción de dosis			
Amiodarona	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal.			
Dronedarona	No asociar	No se recomienda		Reducción de dosis (30 mg/día)
Quinidina	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal.			
AINE	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	No se recomienda el uso crónico de AINEs
Anticoagulantes	No asociar	No asociar	No asociar	No asociar
Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	AAS: se puede administrar junto con edoxabán a dosis bajas ( $\leq 100$ mg/día) Clopidogrel: no asociar
Ciclosporina	No asociar			Reducción de dosis (30 mg/día)
Tacrolimus	No asociar			

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

## 5.5 Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas son las de tipo hemorrágico debido a su mecanismo de acción farmacológica sobre los factores de la coagulación. Estas hemorragias pueden dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, anemia o ambas.

Este riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano puede verse incrementado en situaciones como la sobredosis, patologías o tratamientos concomitantes que aumentan la exposición al fármaco, alteraciones de la hemostasia o la realización urgente de un procedimiento invasivo o de cirugía. (13)

Además de la hemorragia, otras reacciones adversas frecuentes son:

- Dabigatrán: dispepsia y sangrados gastrointestinales. (6)
- Rivaroxabán: náuseas y sangrados menores (epistaxis, hematuria, sangrado gingival y gastrointestinal). (7)
- Apixabán: náuseas, contusiones y sangrados menores (epistaxis y hematomas). (8)
- Edoxabán: resultados anormales en las pruebas de la función hepática, exantema y sangrados menores (epistaxis, hemorragias cutáneas de tejidos blandos y hemorragias vaginales). (9)

Al tratarse de medicamentos recientemente comercializados, es de especial interés notificar las sospechas de reacciones adversas tras su autorización a través de la tarjeta amarilla a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma. Todo ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. (5)

## 5.6 Intoxicación y sobredosis por ACOD

La experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD es escasa, y la información disponible procede de pequeños estudios en sujetos sanos o de la experimentación animal. Las recomendaciones generales no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a un fármaco antitrombótico, ya que no se dispone de ningún antídoto específico que neutralice la acción de los ACOD, salvo el idarucizumab (antídoto específico de dabigatrán) (5). Por otro lado, la corta vida media de estos fármacos, junto con una

farmacocinética predecible, hace suponer que en muchos casos la única maniobra necesaria sea suspender dicho fármaco. (12)

Las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas autorizadas de los ACOD en caso de sobredosis y/o sangrado son las siguientes:

1. Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia.
2. Discontinuación del anticoagulante: se debe retrasar la siguiente administración o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente.
3. Tratamiento de soporte: carbón activado (disminución de la absorción del ACOD en las primeras 6 horas tras su administración oral); control hemodinámico (repleción de volumen, transfusión, ionotrópicos); localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica si procede. En el caso del dabigatrán, debido a que se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada; también se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.
4. Administración de antídotos específicos: solo disponible en la actualidad para dabigatrán (idarucizumab).

**Idarucizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán con una afinidad muy alta actuando como antídoto específico (agente de reversión), cuyo uso está restringido al ámbito hospitalario. Ha sido autorizado para uso en pacientes adultos tratados con dabigatrán etexilato cuando se requiere 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. (14, 15)

Se presenta en viales de 50 ml que contienen 2,5 g de idarucizumab. La dosis recomendada es de 5 g (dos viales de 2,5 g/50 ml) administrados por vía intravenosa 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 de idarucizumab si los parámetros de coagulación continúan prolongados y persiste la necesidad clínica de revertir rápidamente el efecto anticoagulante.

Este medicamento contiene elevadas cantidades de sorbitol por dosis (4 g). Por lo tanto, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, es necesario valorar los posibles beneficios

frente a los riesgos potenciales antes de su administración. Si en estos casos se opta por la administración de idarucizumab, los pacientes deberán ser monitorizados estrechamente durante las 24 horas siguientes.

El tratamiento con dabigatrán puede reiniciarse 24 horas después de la administración de idarucizumab, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada. (14)

Idarucizumab ha sido aprobado mediante procedimiento acelerado, debido a su potencial para responder a una necesidad médica no cubierta. (15)

5. Hemodiálisis/ hemoperfusión: sólo válida para dabigatrán, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas.
6. Administración de procoagulantes: debido a que pueden asociarse a trombosis, sólo se emplean en casos en los que el sangrado amenaza la vida del paciente y no puede controlarse con las medidas anteriores.
  - Dabigatrán (en caso de no disponibilidad de idarucizumab): Concentrado del Complejo de Protrombina activado (CCPa: FEIBA); Factor VIIa recombinante (r-FVIIa) o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X (activados o no activados).
  - Rivaroxabán y apixabán: Concentrado del Complejo de Protrombina (CCP), Concentrado del Complejo de Protrombina activado (CCPa) o Factor VIIa recombinante.
  - Edoxabán: Concentrado del Complejo de Protrombina (CCP) de 4 factores a 50 UI/Kg, Factor VIIa recombinante. (6-9)

## [6] DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio comparativo entre los nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. El resultado de este estudio ha mostrado diferencias significativas entre los cuatro fármacos estudiados.

En primer lugar, en cuanto al mecanismo de acción: dabigatrán se comporta como un inhibidor potente, competitivo y reversible de la trombina humana, así como de la agregación plaquetaria inducida por trombina. Mientras que rivaroxabán, apixabán y edoxabán son inhibidores reversibles del factor Xa. Una característica común es que todos ellos actúan sobre sus



respectivas dianas de forma directa. Además, tanto si la cascada de la coagulación es inhibida a nivel de la trombina como del factor Xa, el resultado neto es una disminución de la actividad de la trombina con el consiguiente efecto anticoagulante.

Por otra parte, no todos comparten las mismas indicaciones terapéuticas. Mientras que en la prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica se emplean dabigatrán y apixabán, rivaroxabán y edoxabán no están indicados. Todos ellos tienen indicación en el tratamiento de la TVP y la EP, así como en la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos; y en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV. Además, presentan distinta posología. Las diferentes formas de presentación de los cuatro ACOD permiten un mayor margen para el ajuste de las dosis que requiere cada paciente.

Otra diferencia se encuentra en el metabolismo. Dabigatrán no sufre metabolismo hepático por el citocromo P450. Por lo tanto, no presenta ninguna interacción con inhibidores o inductores del metabolismo hepático ni ve alterado su perfil farmacocinético en sujetos jóvenes con daño hepático moderado. Sin embargo, los fármacos anti-Xa se metabolizan en mayor o menor medida por el citocromo P450-3A4, por lo que se pueden producir interacciones a este nivel. Por todo ello, es necesario evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento.

Los cuatro ACOD pueden ser utilizados en presencia de insuficiencia hepática leve, pero ninguno debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. Dabigatrán, apixabán y edoxabán pueden ser administrados en pacientes con insuficiencia hepática moderada siempre que no exista un factor de riesgo de hemorragia clínicamente relevante. No es necesaria una reducción de dosis para ninguno de los ACOD. Todos ellos están contraindicados en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía.

**Tabla 2.** Recomendaciones de ACOD en presencia de insuficiencia hepática. (6, 7, 8, 9)

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Leve	No restricción	No restricción	Usar con precaución	Usar con precaución
Moderada	No restricción	Evitar	Usar con precaución	Usar con precaución
Severa	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Por último, los ACOD tienen diferentes características en su eliminación renal: dabigatrán es el que tiene mayor depuración renal (hasta un 80%) (6), mientras que edoxabán, rivaroxabán y apixabán tienen una depuración renal de 50% (9), 36% (7) y 27% (8) respectivamente. Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento para poder así ajustar la dosis de los distintos ACOD. El hecho de que dabigatrán se elimine principalmente por vía renal, hace que esté contraindicado en caso de insuficiencia renal grave y que, en caso de sobredosis, pueda ser dializable.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que los cuatro ACOD son sustratos de la GP-P, lo que supone diferentes tipos de interacciones con diferentes fármacos, como se puede ver en la Tabla 1; ya que todos ellos se ven afectados tanto por los inhibidores como por los inductores de esta glicoproteína.

En los últimos años se están desarrollando diversos antídotos específicos para los ACOD, de los cuales, el idarucizumab (antídoto del dabigatrán) es el primero que ha obtenido la autorización de comercialización. Además, hay otros fármacos en desarrollo, como el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina), pero no tienen estudios en fase III finalizados.

A continuación, y para finalizar, se desarrollan una serie de recomendaciones que hay que tener en cuenta tanto al inicio como en el seguimiento del tratamiento.

#### Inicio del tratamiento

- Antes de iniciar el tratamiento se deberán valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, estableciendo la alternativa terapéutica más adecuada en cada caso.
- Se recomienda evaluar el grado esperable de cumplimiento terapéutico, dado que la falta de cumplimiento podría comprometer la eficacia del tratamiento.
- Es importante informar al paciente sobre los riesgos y beneficios del nuevo anticoagulante en comparación con los AVK antes de iniciar el tratamiento.
- Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento, y durante el tratamiento al menos una vez al año y más frecuentemente en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse.

- Es necesario realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con apixabán y edoxabán. (10)

### Seguimiento de los pacientes

En todos los supuestos en los que la terapia anticoagulante esté indicada, se recomienda un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, así como las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados, intervenciones quirúrgicas, ajustes de dosis por variación en la función renal, interacciones farmacológicas, etc.). Este seguimiento debe efectuarse con frecuencia y se recomienda que se efectúe por personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante.

Según las recomendaciones de la ficha técnica, las cápsulas de dabigatrán no deben ser almacenadas fuera del envase original, con el objetivo de preservarlas de la humedad, ya que esto puede afectar a la actividad del fármaco. (5)

## **[7] CONCLUSIONES**

- Los ACOD presentan una serie de ventajas frente a los anticoagulantes clásicos, lo que ha provocado un desplazamiento de estos en la terapéutica.
- Los ACOD presentan una serie de diferencias entre ellos en cuanto a su mecanismo de acción, formas de presentación, indicaciones, posología y farmacocinética. Asimismo, también tienen semejanzas en cuanto a sus contraindicaciones e interacciones (por el hecho de que son sustrato de la GP-P).
- Los nuevos anticoagulantes orales representan un avance sobre los clásicos, pero parece necesaria cierta precaución en su uso debido a su reciente comercialización y, por tanto, desconocimiento de algunos de sus efectos a largo plazo.
- Únicamente uno de ellos dispone de un antídoto específico comercializado: el idarucizumab (antídoto del dabigatrán); lo que supone una ventaja frente al resto en caso de urgencia.
- La elección del anticoagulante adecuado tiene que ser individualizada de acuerdo a las características del paciente, con la participación de éste en el proceso de toma de decisiones.

## [1] BIBLIOGRAFÍA

- [1] Flores-Rivera OI, Ramírez-Morales k, Martín Meza-Márquez J, Nava López JA. Fisiología de la coagulación. Anestesiología. 2014; 37 (2): 1-5.
- [2] Conte G, Figueroa G. Bases de la medicina clínica [Internet]. 2ª ed. Facultad de Medicina de Chile: Medichi; 2013 [citado 10 mayo 2017]. Disponible en: <http://www.basesmedicina.cl/>
- [3] Polo-García J. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. Semergen. 2013; 39(Supl 1):10-16.
- [4] José Mateo. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol [Internet] 2013 [citado 10 Mayo 2017]; 13 (C): 33-41. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-supapel/articulo/90194342/#t0020>
- [5] Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. España: AEMPS; 2016. Informe de Posicionamiento Terapéutico: UT\_ACOD/V5/21112016.
- [6] Dabigatrán. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 22/03/2017]. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf).
- [7] Rivaroxabán: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 22/03/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
- [8] Apixabán: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 22/03/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
- [9] Edoxabán: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 22/03/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf)
- [10] Servicio de Salud del Principado de Asturias. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los Anticoagulantes Orales Directos (ACOD) [Internet] 3ª ed. 2014 [actualizado Feb 2016; citado 10 Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.comsor.es/pdf/formacion/Seccion%2001/acod.pdf>
- [11] García-Frade LJ, González-Mena B, Albarrán-Severo B, Andujar-Troncoso G, Cidoncha-Morcillo B. New Oral Anticoagulants Agents: present situation. An Real Acad Med Cir Vall. 2013; 50: 99-112.
- [12] Escolar-Albadalejo G, García-Frade J, López-Fernández MF, Roldán-Schilling V et al. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia).
- [13] Tembours F, Buform M, Cabrera-Bueno F. New oral anticoagulants: Management bleeding complications. Cardiacore. 2014; 49(3): 102-104.
- [14] Praxbind® (idarucizumab). Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultada 22/03/2017]. 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)
- [15] Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia. España: AEMPS; 2016. Informe de Posicionamiento Terapéutico: PT-IDARUCIZUMAB/V1/20062016