



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS Y  
FARMACOCINÉTICOS DE GRUPOS  
TERAPÉUTICOS: ANTICOAGULANTES  
ORALES.**

Autor: M<sup>a</sup> Vanessa Manso González

Tutor: M<sup>a</sup> Pilar Pastoriza Abal

Convocatoria: Junio 2017

## ÍNDICE

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| RESUMEN.....                     | 3  |
| INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES..... | 4  |
| OBJETIVOS.....                   | 6  |
| METODOLOGÍA.....                 | 7  |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....      | 8  |
| CONCLUSIONES.....                | 19 |
| BIBLIOGRAFÍA.....                | 20 |

## **RESUMEN**

### **Introducción y antecedentes.**

La coagulación es un proceso por el que se evita una pérdida de sangre significativa tras una lesión vascular mediante la formación de un coágulo. Debe existir un equilibrio entre los factores coagulantes y los anticoagulantes naturales para evitar la formación de coágulos o trombos patológicos. En la actualidad, millones de pacientes utilizan fármacos anticoagulantes para la prevención o el tratamiento de una gran variedad de problemas cardiovasculares. Los anticoagulantes más utilizados hasta el momento siempre han sido los tradicionales antagonistas de la vitamina K (AVK), sin embargo, estos fármacos presentan ciertos inconvenientes por los que se ha visto la necesidad de continuar con la búsqueda del anticoagulante ideal. Existen nuevos anticoagulantes orales que actúan a diferentes alturas de la cascada de coagulación y presentan mejoras respecto a los anteriores.

### **Objetivos**

Se realiza una comparación de los anticoagulantes tradicionales (AVK) con los nuevos anticoagulantes orales, analizando los diferentes aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos.

### **Metodología.**

Se toma como referencia de los AVK al acenocumarol (Sintrom®) y como nuevos anticoagulantes orales a rivaroxabán (Xarelto®) y dabigatrán (Pradaxa®) y se realiza una revisión bibliográfica de diferentes fuentes de información.

### **Resultados y discusión**

Existen diversas ventajas de los nuevos anticoagulantes en comparación con los AVK. Presentan un mecanismo de acción directo y las interacciones con otros medicamentos son bastante menores.

### **Conclusiones**

A pesar de las diferentes ventajas de los nuevos anticoagulantes, estos aun no llegan a ser el anticoagulante ideal, por lo que la búsqueda debe continuar.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hemostasia es una respuesta fisiológica normal que evita una pérdida de sangre significativa tras una lesión vascular. Cuando se produce una lesión en los vasos sanguíneos, la hemostasia se activa y tiene lugar el proceso de coagulación, que consiste en un conjunto complejo de reacciones enzimáticas. Estas reacciones convierten el fibrinógeno en fibrina, la cual, junto con las plaquetas, forma un trombo estable. Una vez se ha establecido la integridad estructural del vaso sanguíneo, las células endoteliales empiezan a secretar activadores del plasminógeno tisular para comenzar a disolver el trombo. El plasminógeno es el precursor de la plasmina que rompe la fibrina, este proceso, fibrinólisis, debe producirse para que se restablezca el flujo sanguíneo normal.

Un trombo puede bloquear el flujo de sangre en una vena o arteria. Si se desprende de la pared del vaso y se aloja en los pulmones o en otros órganos vitales, puede convertirse en un émbolo potencialmente mortal. Un trombo patológico se forma cuando hay un desequilibrio entre los factores coagulantes y anticoagulantes naturales, es decir, el sistema de coagulación y el fibrinolítico. El trombo resultante puede obstruir el flujo de sangre, dando lugar a varios cuadros clínicos graves que incluyen ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares o cardioembólicos. Es por todo esto que, en los últimos 50 años los anticoagulantes han salvado tantas vidas y extremidades. En la actualidad, millones de pacientes en todo el mundo utilizan anticoagulantes para la prevención o el tratamiento de una gran variedad de problemas cardiovasculares.

El descubrimiento de los anticoagulantes se inició en 1916, cuando J. Mc Lean aisló accidentalmente unos extractos de hígado de perro que mostraron acción anticoagulante in vitro. En 1918, Howell demostró su acción anticoagulante in vivo, denominándola heparina por su origen hepático. Pero no fue hasta 20 años más tarde, cuando J. E. Jorpes identificó este compuesto y su estructura química. Charles Best (Toronto 1929), Schmitz y Fischer (Copenhague 1933) y Jorpes (Estocolmo 1935) fueron los responsables de su purificación y caracterización. Y Gordon Murray (1937), que trabajaba en el hospital de Best, fue el primero en realizar estudios experimentales al respecto.

El descubrimiento de los dicumarínicos o antagonistas de la vitamina K (AVK) se remonta 1920, ganaderos de ciertas regiones del medio oeste norteamericano y de Alberta, en Canadá, observaban cómo sus vacas fallecían a causa de una enfermedad

hemorrágica. Posteriormente se descubrió que parte de la alimentación de este ganado consistía en un trébol “dulce” que contenía dicumarol. El descubrimiento de esta sustancia se debe a Karl Paul Link y Wilhelm Schoeffel (Universidad de Wisconsin). En 1931, Roderick demostró que los animales afectados de la llamada enfermedad del trébol presentaban una disminución de la concentración plasmática de protrombina. En 1941 Campbell y sus colaboradores aislaron y caracterizaron el agente hemorrágico 3,3'-metilenobis-(4-hidroxycumarina), que más tarde se conocería como dicumarol o hidroxycumarina. Posteriormente se desarrollaron los anticoagulantes sintéticos basados en la estructura molecular del dicumarol, con la finalidad de utilizarlos como venenos contra roedores, hasta que en 1948 se obtuvo la warfarina. En 1954 se aprobó el uso clínico en humanos.

Actualmente, en España, el número de pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes es muy elevado, se calcula que 13,2 de cada 1.000 habitantes reciben esta medicación. Sin embargo, estos tratamientos presentan diferentes inconvenientes, ya que estos fármacos son de manejo muy complejo, su margen terapéutico es estrecho y requieren monitorización periódica para conseguir mantener unos niveles razonables de seguridad y eficacia. Es necesario realizar ajustes de dosis, controles periódicos y además se ha de tener en cuenta que el tratamiento puede causar múltiples interacciones con otros fármacos, así como con la ingesta dietética de vitamina K o alcohol.

Es por estas limitaciones que la búsqueda del anticoagulante ideal continúa. La investigación se ha concentrado en el desarrollo de anticoagulantes orales con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad tanto intraindividual como interindividual. Además, que puedan administrarse a dosis fijas sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación sanguínea y que presenten escasas interacciones medicamentosas. En definitiva, tendrían que ser más seguros y eficaces que los AVK. Se han buscado fármacos que inhiban directamente etapas muy definidas de la coagulación y, de ese modo, disminuyan la generación de trombina o, directamente, inhiban el producto final enzimático, la trombina. Esta acción antitrombínica tendría, además, la posibilidad de modificar la activación plaquetaria mediada por trombina. 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 la profilaxis y tratamiento el antitrombótico en diferentes situaciones.

## **OBJETIVOS**

El principal objetivo de este trabajo consiste en hacer una comparación de estos nuevos anticoagulantes orales, evaluando los diferentes mecanismos de acción, así como sus características biofarmacéuticas y farmacocinéticas; ya que van a existir diversos anticoagulantes disponibles, será necesario analizar estos aspectos y el papel terapéutico de cada uno de estos fármacos.

Se comentarán también las diferentes ventajas que presentan frente a los tradicionales antagonistas de la vitamina K, así como, los posibles efectos adversos e interacciones medicamentosas que puedan presentar.

## **METODOLOGÍA**

Para el estudio comparativo de los nuevos anticoagulantes orales frente a los antagonistas de la vitamina K, se han tomado como referencia rivaroxabán, como uno de los inhibidores directos del factor X activado y dabigatrán, inhibidor directo de la trombina. En cuanto a los AVK, el estudio se centra en el acenocumarol, más conocido como Sintrom®, ya que en España es el anticoagulante oral más utilizado.

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diversas revistas, artículos y publicaciones científicas, a través de los buscadores académicos SciELO (Scientific Electronic Library Online), World Wide Science y Google Scholar. Además, como principal fuente de información se ha tenido como referencia al CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS), a través del cual se han obtenido las diferentes fichas técnicas de los fármacos estudiados para conocer sus características y propiedades de interés.

También se han utilizado como fuentes bibliográficas libros de Farmacología general que se mencionan en el apartado de bibliografía.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Mecanismos de acción

#### Acenocumarol

La vitamina K en su forma reducida (hidroquinona) es un cofactor de la enzima hepática  $\gamma$ -glutamyl-carboxilasa, que cataliza la carboxilación post-traslacional de varios residuos de glutamato a ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico, (residuos Gla) en los extremos NH-terminales de los factores II, VII, IX y X. Los residuos Gla ligan calcio y así se unen a fosfolípidos aniónicos en las membranas celulares; por este mecanismo, los residuos Gla confieren actividad biológica a los factores dependientes de la vitamina K. El proceso de carboxilación oxida la vitamina K a su forma epóxido, que se reduce, reciclándose a su forma activa (hidroquinona) por el complejo de reductasas denominado vitamina K óxido reductasa 1 (VKORC 1).

El acenocumarol (Sintrom®) actúa como antagonista de la vitamina K, ejerce su efecto anticoagulante por inhibición del VKORC1 con la subsiguiente reducción de la carboxilación de las moléculas de ácido glutámico localizadas en los puntos terminales de los factores de coagulación II, VII, IX y X y de la Proteína C o su cofactor la proteína S. Sin esta reacción, la coagulación sanguínea no puede iniciarse.

La actividad anticoagulante del acenocumarol se mide habitualmente utilizando el Tiempo de Protrombina (TP) y su cociente estandarizado conocido como Cociente Normalizado Internacional (INR). El INR es el cociente entre el TP del paciente y el valor de TP normal, y tiene como objetivo corregir las diferencias de los métodos utilizados para medir el tiempo de protrombina. El INR refleja el número de veces que el TP está elevado con respecto al valor normal. Un aumento del TP y del INR refleja la reducción de los factores de coagulación VII, X y II dependientes de la vitamina K. Dependiendo de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el valor TP/INR en aproximadamente 36-72 horas. Tras retirar el medicamento, el TP/INR revierte al valor normal en pocos días.

#### Nuevos anticoagulantes orales

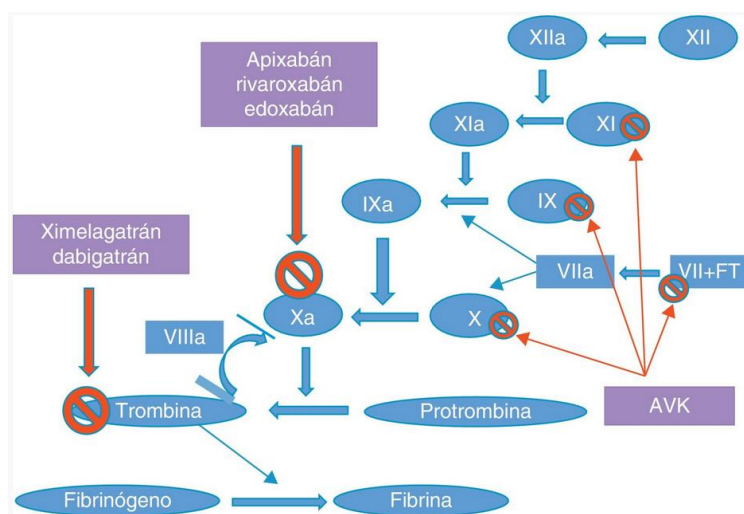
En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de hacerlo a través un cofactor u otros mecanismos indirectos.



La trombina es el punto final de la cascada de la coagulación que cataliza la formación de fibrina a partir de fibrinógeno. Además, se trata del agonista fisiológico más potente de la activación plaquetaria, y es por lo que supone una diana terapéutica clave en el desarrollo de los nuevos fármacos anticoagulantes orales. Por otra parte, el factor Xa actúa como punto de convergencia de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación y cataliza la conversión de protrombina a trombina, por tanto, la inhibición del factor Xa puede bloquear este proceso al disminuir la activación de la coagulación y de las plaquetas mediadas por trombina.

Rivaroxabán (Xarelto ®) es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Dabigatrán (Pradaxa ®) es un potente inhibidor competitivo, reversible y directo de la trombina. Se administra en forma de profármaco, dabigatrán etexilato, el cual no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. Se une exclusivamente al sitio activo o catalítico de la trombina y causa su inactivación. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.



## Aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos

### Acenocumarol

El acenocumarol es una mezcla racémica de los enantiómeros R(+) y S(-), se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad mínima del 60%. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 1 a 3 horas después de una administración única de 10 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de niveles plasmáticos frente al tiempo (AUC) son proporcionales a la dosis administrada en el rango de 8-16 mg. Pero debido a las variaciones interindividuales no puede establecerse una correlación entre la dosis, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

En cuanto a la distribución, la mayor parte del acenocumarol administrado se distribuye en el plasma, presentando una unión a proteínas del 98,7%, principalmente a la albúmina. El volumen aparente de distribución es 0,16-0,18 L/kg para el enantiómero R (+) y 0,22-0,34 L/kg para el enantiómero S (-).

El acenocumarol pasa a la leche materna, pero en cantidades muy pequeñas que no pueden ser detectadas por métodos analíticos convencionales. También atraviesa la barrera placentaria.

Respecto a su metabolismo, se metaboliza intensamente. La 6- y 7- hidroxilación de ambos enantiómeros constituyen los metabolitos mayoritarios, actuando el citocromo CYP2C9 como el catalizador principal para la formación de estos cuatro metabolitos. Otras enzimas implicadas en el metabolismo de (R) acenocumarol son el CYP1A2 y CYP2C19. Por reducción de un grupo cetona se forman dos metabolitos carbinol distintos. La reducción del grupo nitro da lugar a un metabolito amina. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante del fármaco en humanos pero son todos activos en algunos modelos animales. La variabilidad genética de CYP2C9 justifica el 14% de la variabilidad interindividual observada en la respuesta farmacodinámica de acenocumarol.

El acenocumarol se elimina del plasma con una semivida de 8-11 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de 3,65 L/h tras administración oral. El aclaramiento plasmático total del enantiómero R (+) del acenocumarol que posee una actividad anticoagulante

significativamente mayor, es mucho menor que el del enantiómero S (-). Únicamente un 0,12-0,18% de la dosis se excreta inalterada en orina. La excreción acumulada de metabolitos y acenocumarol durante una semana representa el 60% de la dosis en orina y el 29% en heces.

### Rivaroxabán

El rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 2 a 4 horas después de su administración oral.

La absorción de rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%). En el caso de los comprimidos de 2,5 mg y de 10 mg, su absorción es independiente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxabán a estas dosis, no afecta al AUC ni a la  $C_{m\acute{a}x}$ , por lo que puede tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta una dosis aproximada de 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%.

En cuanto a la distribución, la unión a proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92 % al 95 % aproximadamente y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un volumen aparente de 50 L, aproximadamente.

Respecto a su metabolismo y eliminación, de la dosis administrada de rivaroxabán se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación

oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 L/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas, mientras que, en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

### Dabigatrán etexilato

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. Esta transformación del profármaco se realiza mediante una escisión por hidrólisis y esta catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral es del 6,5%, aproximadamente.

El perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la  $C_{m\acute{a}x}$ . entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se administran sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, es importante indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos.

En cuanto a la distribución existe una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34%-35%). El volumen de distribución de

dabigatrán de 60-70 L supera el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.

La  $C_{máx.}$  y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo son proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán muestran una reducción biexponencial con una semivida en fase terminal media de 11 horas en sujetos sanos de edad avanzada. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no depende de la dosis.

Respecto al metabolismo, el dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma.

Se elimina principalmente en forma inalterada en la orina (85%), con un aclaramiento de aproximadamente 100 mL/min que se corresponde con el índice de filtración glomerular (GFR). La eliminación por vía fecal constituye el 6 % de la dosis administrada.

## **Reacciones adversas**

### Acenocumárol

La hemorragia es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de Sintrom®; su aparición está relacionada con la dosis administrada, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad subyacente pero no con la duración del tratamiento.

### Rivaroxabán

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son hemorragias. Las más frecuentes: epistaxis (5,9%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (4,2%).

### Dabigatrán

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en aproximadamente un 14 % de los pacientes tratados; la frecuencia de sangrados mayores (incluyendo sangrado en el lugar de la herida) es menor del 2 %.

Además, como efectos adversos frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ), se han notificado trastornos de la sangre y del sistema linfático, como es la disminución de hemoglobina y

trastornos hepatobiliares como es una función hepática anómala o prueba de función hepática anómala.

## **Interacciones**

### Acenocumarol

Existen muchas posibles interacciones entre cumarinas y otros fármacos cuando se administran de forma conjunta. Los mecanismos de estas interacciones farmacocinéticas incluyen trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizador (principalmente CYP2C9). Aunque todo tratamiento puede implicar un riesgo de interacción, sólo un número limitado de tales interacciones es significativo. Por tanto, es preciso vigilar estrechamente la coagulación y controlarla a menudo (p.ej. dos veces por semana) cuando se prescriba un medicamento en combinación con Sintrom® o se interrumpa la administración concomitante.

Los siguientes medicamentos potencian la actividad anticoagulante y/o pueden alterar la hemostasia y aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda generalmente su administración concomitante con Sintrom®: Heparina (excepto aquellas situaciones donde se requiera una rápida anticoagulación), inhibidores de la agregación plaquetaria tales como clopidogrel, ticlopidina o ácido salicílico y derivados; fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos; otros antiinflamatorios no esteroideos incluidos los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2, dosis elevadas por vía intravenosa de metilprednisolona, activadores del plasminógeno; inhibidores de la trombina; vitamina E.

También existen medicamentos que pueden interaccionar potenciando el efecto anticoagulante de acenocumarol, bien porque disminuyen su metabolismo ya que inhiben los procesos enzimáticos, dando lugar a un incremento en las concentraciones plasmáticas; o bien porque aumentan la absorción: alopurinol, esteroides anabolizantes, andrógenos, agentes antiarrítmicos; antibióticos (amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, cloramfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, neomicina, tetraciclinas, clindamicina), cimetidina, disulfiram, ácido etacrínico, fibratos; glucagón, derivados imidazólicos; paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.ej. citalopram, fluoxetina, sertralina), estatinas; sulfonamidas, inclusive cotrimoxazol; sulfonilureas como tolbutamida y clorpropamida, hormonas tiroideas;

tamoxifeno, y tramadol, agentes procinéticos; inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol), antiácidos, viloxacina, noscapina, corticosteroides.

Otros medicamentos pueden disminuir el efecto anticoagulante de acenocumarol al incrementar su metabolismo como inductores enzimáticos: aminoglutetimida, antineoplásicos, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, inhibidores de la proteasa VIH (p.ej. ritonavir, nelfinavir), griseofulvina, contraceptivos orales, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), diuréticos tiazídicos.

Además, durante el tratamiento simultáneo con derivados de la hidantoína (tales como fenitoína), puede aumentar la concentración sérica de hidantoína. Y también puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los derivados sulfoniluréticos.

En cuanto a la interacción con alimentos y alcohol se debe evitar el zumo de grosella y el alcohol durante el tratamiento con Sintrom®, ya que pueden inhibir el metabolismo del acenocumarol y aumentar el riesgo de aparición de hemorragias.

También se debe tener en cuenta que los alimentos con alto contenido en vitamina K (ej.: espinaca, coliflor, col) pueden disminuir el efecto anticoagulante de los dicumarínicos.

### Rivaroxabán

Puede interaccionar con inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp. La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol o ritonavir produce un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C<sub>máx</sub> media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pero en menor grado, por lo que no se suelen considerar clínicamente relevantes.

En cuanto a la administración conjunta con otros anticoagulantes, debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución.

Con AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria, no se ha observado una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta terapéutica más pronunciada. Tampoco se ha observado ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administra rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no muestra ninguna interacción con rivaroxabán; sin embargo, si se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria.

Aun así, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

En cuanto a los inductores del CYP3A, la administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produce una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Respecto a otros posibles tratamientos concomitantes, no se ha observado ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administra rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.



Tampoco se han observado interacciones clínicamente relevantes con la toma de alimentos.

### Dabigatrán

No existe interacción o la experiencia es limitada en la administración conjunta de dabigatrán con tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado, como los anticoagulantes: heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o derivados de heparina. De igual forma con medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona, tampoco consta que exista interacción.

En un estudio de fase I, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado en comparación con clopidogrel en monoterapia. Sin embargo, con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la  $AUC_{\tau,ss}$  y la  $C_{máx,ss}$  de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 %.

También se ha estudiado el efecto de la coadministración de dabigatrán etexilato y AAS; y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente.

Con AINEs se ha demostrado que su administración no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia. Sin embargo, con el uso crónico, los AINEs aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 %. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINEs con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia.

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán. Sin embargo, el dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P, por lo que espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

En cuanto a inductores de la gp-P, se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepin o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar.

Respecto a otros medicamentos que afectan la gp-P, los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). Pero no se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa®. Con sustratos de la gp-P como la digoxina no se han observado cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

En tratamientos concomitantes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNs), los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio.

En ensayos clínicos la administración con inhibidores de la bomba de protones, no ha mostrado una reducción de la eficacia del anticoagulante, así como tampoco la administración con ranitidina.

## CONCLUSIONES

De forma general, se ha visto que los nuevos anticoagulantes orales presentan diversas ventajas frente a los tradicionales antagonistas de la vitamina K: actúan de forma directa en la cascada de la coagulación, se emplean a dosis fijas, una vez al día y no requieren de una monitorización. Además, la reducción de interacciones farmacológicas y alimentarias mejora la calidad de vida de los pacientes, que no se ven obligados a restricciones dietéticas, en muchas ocasiones.

Dabigatrán presenta una escasa variabilidad en la absorción por vía oral, un rápido inicio de acción y una velocidad de eliminación que permite una dosis/día. También existe escasa interacción con alimentos y ausencia de interacciones relevantes con otros fármacos que son administrados conjuntamente y presenta también una excelente correlación entre concentraciones plasmáticas y efecto farmacológico.

Rivaroxabán presenta en relación con dabigatrán algunas ventajas potenciales, pero otras características, como su extensa unión a proteínas plasmáticas y su interacción con otros fármacos inductores o inhibidores del citocromo P450 hepático, podrían suponer una desventaja. Además, la variabilidad interindividual de rivaroxabán es moderada.

Como se ha visto, estos nuevos fármacos, a pesar de sus múltiples ventajas también presentan inconvenientes. Hasta la fecha, aún no se dispone de un tratamiento capaz de revertir los efectos de estos fármacos en situaciones de sangrado que puedan poner en riesgo la vida de los pacientes. Además, aunque las interacciones con otros fármacos están bastante reducidas no se puede despreciar la potenciación/inhibición con fármacos que se metabolizan por la vía de la Glicoproteína P y del Citocromo P450.

## BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica Sintrom® (acenocumarol). En [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA)

Ficha técnica Xarelto® (rivaroxabán). En [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA)

Ficha técnica Pradaxa® (dabigatrán). En [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA)

Juan Pablo Ordovás Baines, Eduardo Climent Grana, Alejandro Jover Botellaa e Isabel Valero García. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp.* 2009;33(3):125-33. Elsevier

F.S. Lozano, J.I. Arcelus y M. Monreal. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología.* 2010;62(1):26-32. Elsevier

J Mateo. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(C):33-41 - Vol. 13.

J. Polo García. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. Elsevier. *Semergen.*2013;39 (Sup11):10-16

Carlos Trejo I. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Servicio de Medicina Interna, Hospital Base de Osorno. *Cuad. Cir.* 2004; 18: 83-90

Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:1226-32.

Avances en el tratamiento antitrombótico. Nuevos anticoagulantes orales para reemplazar a acenocumarol (Sintrom®). Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

Flórez, J.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. “Farmacología humana”. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.

Lorenzo, P.; Moreno, A.; Leza, J.C.; Lizasoain, I.; Moro, M.A.; Portolés, A. “Velázquez, Manual de Farmacología básica y clínica”. Madrid: Editorial Panamericana; 2012.