



ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS Y FARMACOCINÉTICOS DE GRUPOS TERAPÉUTICOS: ANTICOAGULANTES ORALES.

Autor: M^a Vanessa Manso González.
DNI: 02666853A
Convocatoria Junio 2017.

INTRODUCCIÓN

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. Los fármacos anticoagulantes más utilizados hasta el momento siempre han sido los tradicionales 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

- ❑ Comparar los nuevos anticoagulantes orales
- ❑ Analizar las diferentes características biofarmacéuticas y farmacocinéticas.
- ❑ Evaluar las ventajas e inconvenientes

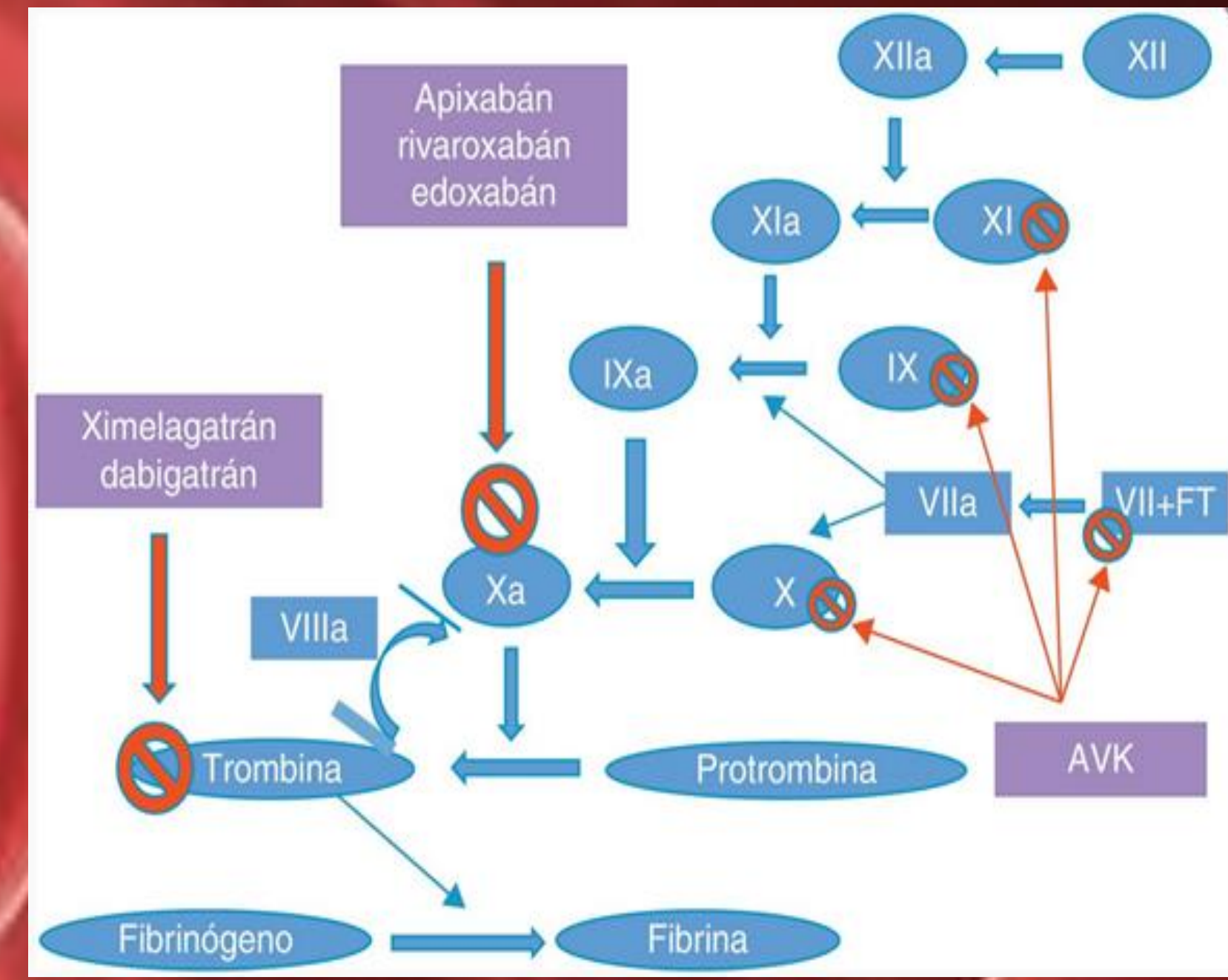
METODOLOGÍA

Se toman como referencia de anticoagulantes orales:

- ❑ Antagonista de la vitamina K: **acenocumarol (Sintrom®)**
- ❑ Nuevos anticoagulantes: **rivaroxabán (Xarelto®)** y **dabigatrán (Pradaxa®)**

Se realiza una revisión bibliográfica de fuentes de información como:

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- SciELO: Scientific Electronic Library Online



RESULTADOS Y DISCUSIÓN



ACENOCUMAROL	RIVAROXABÁN	DABIGATRÁN
Mecanismo de acción Antagonista de la vitamina K. Inhibe el 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.	Mecanismo de acción Inhibe de forma directa el factor Xa, 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.	Mecanismo de acción Inhibe de forma reversible y directa la trombina. Se administra en forma de profármaco, dabigatrán etexilato, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán por esterasas en plasma e hígado. Se une exclusivamente al sitio activo de la trombina y causa su inactivación. También inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.
Características biofarmacéuticas y farmacocinéticas La biodisponibilidad mínima es del 60%. La mayor parte se distribuye en el plasma, presentando una unión a proteínas del 98,7%, principalmente a la albúmina. Pasa a la leche materna y atraviesa barrera placentaria. 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. Se elimina del plasma con una semivida de 8-11 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de 3,65 L/h.	Características biofarmacéuticas y farmacocinéticas La biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) La unión a proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92 % al 95 % aproximadamente y la albúmina sérica es el principal componente de unión. Se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y Bcrp. Presenta un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 L/h, puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento	Características biofarmacéuticas y farmacocinéticas La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral es del 6,5%, aproximadamente. Existe una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas, independiente de la concentración Se conjuga y forma acilglucuronidos farmacológicamente activos Se elimina principalmente en forma inalterada en la orina (85%), con un aclaramiento de aproximadamente 100 mL/min.
Interacciones Inhibidores enzimáticos, disminuyen el metabolismo, potenciando el efecto: alopurinol, esteroides anabolizantes, andrógenos, agentes antiarrítmicos; antibióticos, cimetidina, derivados imidazólicos; paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, estatinas; sulfonilureas, hormonas tiroideas, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos... Disminuyen el efecto anticoagulante inductores enzimáticos como: aminoglutetimida, antineoplásicos, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, inhibidores de la proteasa VIH, rifampicina, hierba de San Juan... Alimentos con alto contenido en vitamina K.	Interacciones Puede interactuar con inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp. No se recomienda en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o con inhibidores de la proteasa del VIH. Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia. En cuanto a los inductores del CYP3A, la administración concomitante, produce disminuciones de los efectos.	Interacciones DBE es un sustrato del transportador de eflujo gp-P, inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conducen a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Inductores de la gp-P, como rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepin o fenitoína, causan una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán. Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en una administración concomitante con DB

CONCLUSIONES

Los NACO presentan diversas ventajas: actúan de forma directa se emplean a dosis fijas, una vez al día y no requieren de una monitorización.
DB 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 y presenta también una excelente correlación entre concentraciones plasmáticas y efecto farmacológico.
Rivaroxabán presenta en relación con dabigatrán algunas ventajas, 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.
A pesar de sus múltiples ventajas, los NACO también presentan inconvenientes. Hasta la fecha, aún no se dispone de un tratamiento capaz de revertir los efectos de estos fármacos. Además, aunque las interacciones están bastante reducidas no se puede despreciar.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas: Sintrom® (acenocumarol), Xarelto® (rivaroxabán), Pradaxa® (dabigatrán). En 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 (Supl1):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 : Elsevier Masson; 2014.