
ANÁLISIS COMPARATIVO: ANTICOAGULANTES CLÁSICOS FRENTE A LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

Carla Martín Marrero

Tutora: Yaiza Prieto Chico

Grado en Enfermería

Facultad de Ciencias de la Salud: Sección Enfermería

Universidad de La Laguna (Sede La Palma)

Fecha: Junio de 2022

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
2. OBJETIVO – HIPÓTESIS	9
2.1. OBJETIVO.....	9
2.2. HIPÓTESIS.....	9
3. METODOLOGÍA	10
3.1. PROTOCOLO Y REGISTRO	10
3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	10
3.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	10
3.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	11
3.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	11
4. RESULTADOS	12
4.1. LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA.....	12
4.1.1. <i>Indicaciones</i>	12
4.1.2. <i>Posología</i>	13
4.1.3. <i>Interacciones</i>	14
4.1.4. <i>Contraindicaciones</i>	14
4.1.5. <i>Monitorización</i>	15
4.2. ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.....	15
4.3. COMPARATIVA DE LOS ACOD CON LOS AVK.....	16
4.4. CONTROL DE CALIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES	17
4.4.1. <i>Rol de la Enfermería en el control del paciente anticoagulado</i>	18
5. CONCLUSIONES	19
6. BIBLIOGRAFÍA	20

7. ANEXOS	24
7.1. ANEXO 1	24
7.2. ANEXO 2	25

RESUMEN

En los últimos años ha aumentado considerablemente la utilización de anticoagulantes orales en la prevención de procesos tromboembólicos. El descubrimiento de los anticoagulantes clásicos como son los antagonistas de la vitamina K o la heparina no fraccionada fueron la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral en la prevención y tratamiento de las enfermedades tromboembólicas venosas (ETV) durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, el uso de estos anticoagulantes siempre ha estado obstaculizado por la necesidad de llevar un control periódico de la coagulación y las posibles complicaciones hemorrágicas. Este tratamiento resulta muy complejo, por ello en los últimos años, la investigación se ha centrado en el desarrollo de un anticoagulante oral con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad intra e interindividual que pueda administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y que presente pocas interacciones.

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

Palabras clave: enfermedad tromboembólica, anticoagulantes orales directos, antivitamina K, ACOD.

ABSTRACT

In recent years, the use of oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic processes has increased considerably. The Discovery of classic anticoagulants such as vitamin K antagonists or unfractionated heparin were the only available option for oral anticoagulant therapy in the prevention and treatment of venous thromboembolic diseases for a long period of time. However, the use of these anticoagulants has always been hampered by the need for regular monitoring of coagulation and potential bleeding complications. This treatment is very complex, wich is why in recent years, research has focused on the development of an oral anticoagulant with a wide therapeutic margin and Little intra and inter-individual variability that can be administered with a fixed dose without the need to systematically monitor coagulation and with few interactions.

Currently, there are three direct inhibitors of active factor X (FXa) (Rivaroxaban, apixaban and edoxaban) and one direct thrombin inhibitor (dabigatran), wich have developed a favorable benefit/risk balance, comparable in efficacy anda safety to tradicional anticoagulants vitamin K antagonists. However, it is necessary to ontain more experience with their use in clinical practice to solve the problems arising from their recent marketing.

Key words: thromboembolic disease, direct oral anticoagulants, antivitamin K, ACOD.

ABREVIATURAS

ECV: Enfermedad Cardiovascular.

EDEV: Enfermedad Tromboembólica Venosa.

TVP: Trombosis Venosas Profundas.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

ACV: Accidente Cerebrovascular.

EP: Embolia Pulmonar.

FA: Fibrilación auricular.

AVK: Antivitamina K.

INR: Índice Internacional Normalizado.

TAO: Tratamiento anticoagulante oral.

ACOD: Anticoagulantes de Acción Directa.

SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

SEHH: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTE

La hemostasia es el proceso que permite el equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis de la sangre dentro de los vasos que tiene como principal objetivo reparar cualquier tipo de daño vascular. En caso de que ocurra una hemorragia como consecuencia de un desequilibrio de los factores de anticoagulación debido a una lesión vascular, nuestro organismo actúa de forma inmediata pasando por tres fases:

- Hemostasia primaria: en ella intervienen la pared vascular, las plaquetas y el fibrinógeno, consiguiendo así una vasoconstricción de los vasos, al mismo tiempo que una rápida agregación de plaquetas entre sí para reducir la pérdida de sangre.¹
- Hemostasia secundaria: interaccionan las proteínas plasmáticas (factores de coagulación), formándose finalmente una red de fibrina en la que se integran plaquetas agregadas y hematíes (coágulo propiamente dicho).
- Fibrinólisis: en esta fase se regula, a través de una cascada enzimática, la conversión del plasminógeno en plasmina. La generación de plasmina libre en la superficie del trombo conduce a la lisis de la red de fibrina, de forma que se redisuelve el coágulo.²

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

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

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

La OMS define enfermedad cardiovascular (ECV) como un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos entre los que se incluyen la cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas,

cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas y trombosis venosas profundas y embolias pulmonares.⁴

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) es una de las más prevalentes en España (116 casos por cada 100.000 habitantes), siendo la tercera causa de mortalidad cardiovascular, afectando a pacientes de cualquier edad, pero incrementando su incidencia en personas mayores de 60 años. La padecen tanto hombres como mujeres. Estas últimas, en edad fértil, relacionado con el tratamiento hormonal y el embarazo.⁵

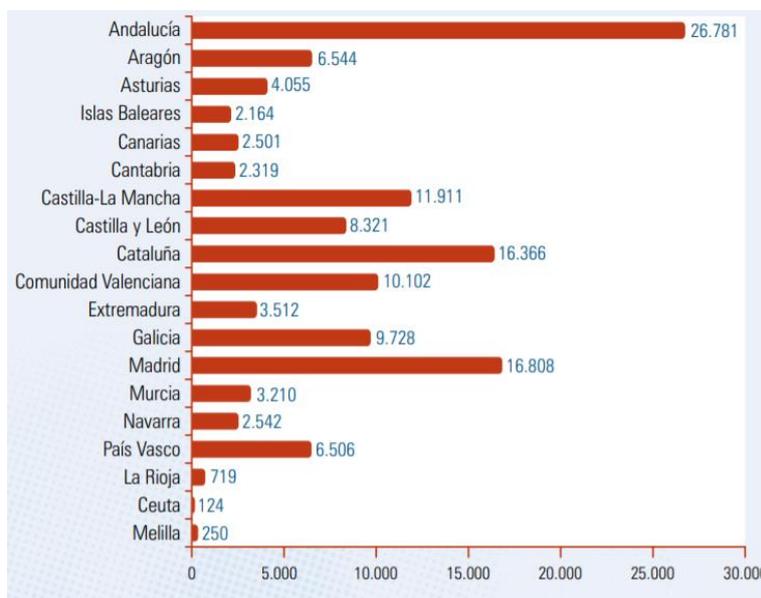


Figura 1. Total de casos dados de alta por CC.AA. durante 1999-2003⁶

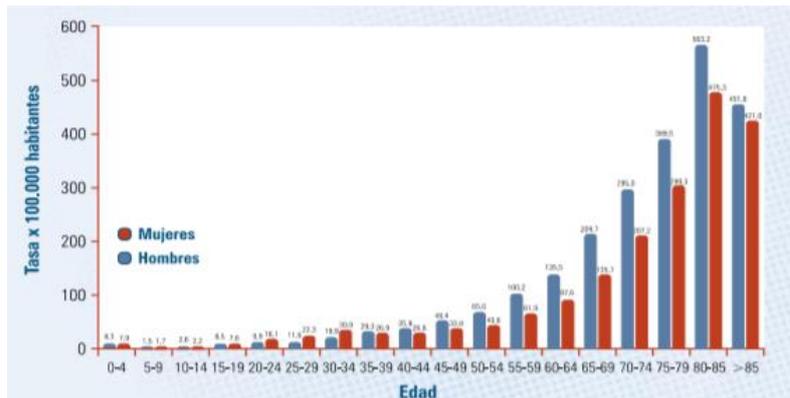


Figura 2. Total de casos de ETEV 1999-2003. Pirámide de edad.⁶

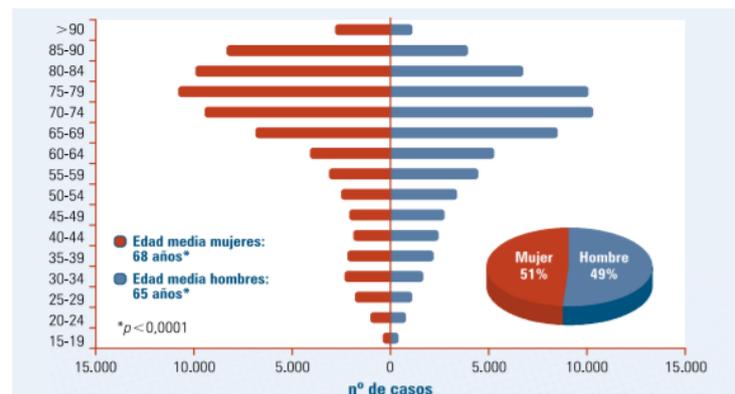


Figura 3. Incidencia anual de altas hospitalarias con ETV por grupos de edad y sexo en el año 2003.⁶

En nuestro país, a pesar de haberse reducido el número de defunciones por eventos cardiovasculares respecto a la década anterior, sigue siendo la principal causa de mortalidad (29,66%) y hospitalización, suponiendo un importante coste económico a

nuestro Sistema Nacional de Salud. Las ECV que más prevalecen en nuestro país son las enfermedades isquémicas del corazón (IAM o angina de pecho) accidentes cerebrovasculares (ACV) e insuficiencia cardiaca.⁷⁻⁸

Los anticoagulantes orales se usan, principalmente, para la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) previniendo sus recurrencias en estados o situaciones de riesgo trombótico conocido, tras una cirugía, durante episodios de inmovilidad prolongada, en caso de trombofilia, etc.¹¹

Los anticoagulantes orales antagonistas de la Vitamina k son un grupo de medicamentos descubiertos en 1939 por Karl Paul Link, quién consiguió aislar un compuesto al que denominó “dicumarol” obteniendo así los primeros cristales de material activo identificado químicamente como 3,3-metil-bis-hidroxicumarina. En 1944 se introduce el tratamiento anticoagulante oral en la clínica como terapia en la prevención del infarto agudo de miocardio. Han sido los únicos anticoagulantes orales usados de forma universal hasta el siglo XXI.⁹

Los AVK actúan y modificando la coagulación de la sangre, retardando el tiempo de coagulación como principal efecto, evitando la formación de coágulos en las venas y/o arterias. Además, actúan como antagonistas de la vitamina K, ya que impiden la transformación en el hígado de la vitamina K inactiva, en forma de époxido, a vitamina K activa (hidroquinona). La hidroquinona es un cofactor necesario para la transformación del ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico en los residuos terminales de los factores II, VII, IX y X de coagulación, y en las proteínas C y S. La ausencia de estos residuos impide que los factores de coagulación puedan ligar el calcio para su activación. Por tanto, el efecto terapéutico de estos anticoagulantes se alcanza cuando el nivel de estos factores de coagulación disminuye en sangre y no pueden ser reemplazados por una producción hepática suficiente.¹⁰ Entre ellos se encuentra el Acenocumarol (Sintrom®) y Warfarina (Aldocumar®).

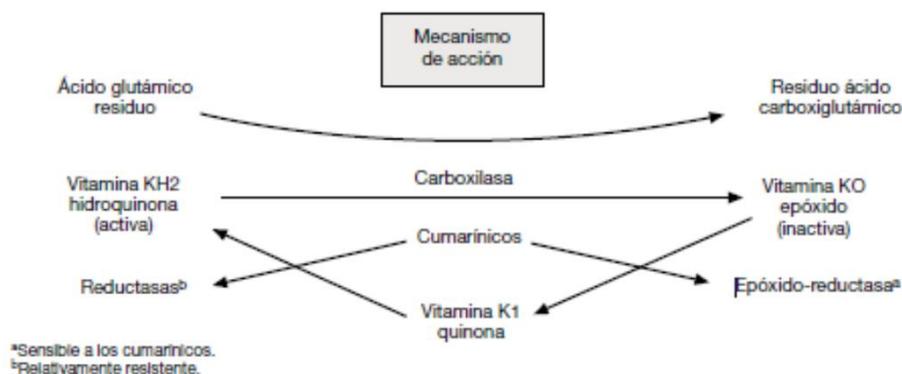


Figura 1. Mecanismo de acción de los antagonistas de la vitamina K.¹⁰

Según explica en una entrevista con Infosalus el presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) el doctor Joan Carles Reverter:

“Es uno de los fármacos más empleados. Incluso la OMS definió al clásico Sintrom como el segundo grupo de fármacos que más había mejorado la mortalidad y morbilidad de la población por detrás de los antibióticos en el siglo XX”, afirma.¹²

Numerosos estudios confirman que el uso de anticoagulantes antivitaminas K reducen considerablemente el riesgo de sufrir un ACV, por lo que éstos son los fármacos de elección para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares. En España hay entre 600.000 y 800.000 personas con tratamiento anticoagulante (entre un 1% y un 1,5% de la población) con un incremento anual del 10%.¹³

Los AVK (Warfarina y Acenocumarol) son anticoagulantes efectivos, con buena absorción y bajo coste. La principal limitación de estos anticoagulantes es la realización de controles analíticos de manera periódica debido a la variación de su efecto. En estos controles el factor que se analiza es la INR (Ratio Internacional Normalizada), la cual debe estar dentro de unos valores que han sido establecidos internacionalmente, el llamado rango terapéutico, con el objetivo de reducir el riesgo hemorrágico y conseguir la mayor eficacia del tratamiento.

Para el control normal de INR se necesita que el paciente acuda a su centro de salud o al Hospital para su realización y ajuste de la dosis. Sin embargo, se ha buscado una alternativa, el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral, que consiste en la realización del control y del ajuste de la dosis por el propio paciente o el cuidador del mismo desde el domicilio, tras una previa educación sanitaria acerca del mismo y bajo supervisión del hematólogo y enfermero correspondiente. No obstante, en la práctica habitual siguen existiendo muchos problemas derivados de su uso; se calcula que estos fármacos están implicados en gran número de urgencias, ingresos hospitalarios y complicaciones hemorrágicas.¹⁴

Por ello, la investigación en los últimos años se ha centrado en la búsqueda de nuevos fármacos con acción anticoagulante llamados Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOS) y posteriormente los Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD) que actúan en diferentes sitios de la coagulación inhibiendo sus dianas terapéuticas que son la trombina (IIa) y el factor Xa directamente sin necesidad de realizarlo a través de otros mecanismos indirectos.

Tienen un inicio de acción rápido e independiente de si los factores activados están libres o unidos al coágulo o trombo. Dentro de los ACOD destacan cuatro que tienen diferente sitio de acción entre sí: apixabán, rivaroxabán y edoxabán, que actúan a nivel de la propagación (factor Xa) y, por último, dabigatrán que tienen su acción en la formación de fibrina al inhibir la trombina.¹⁵⁻¹⁶

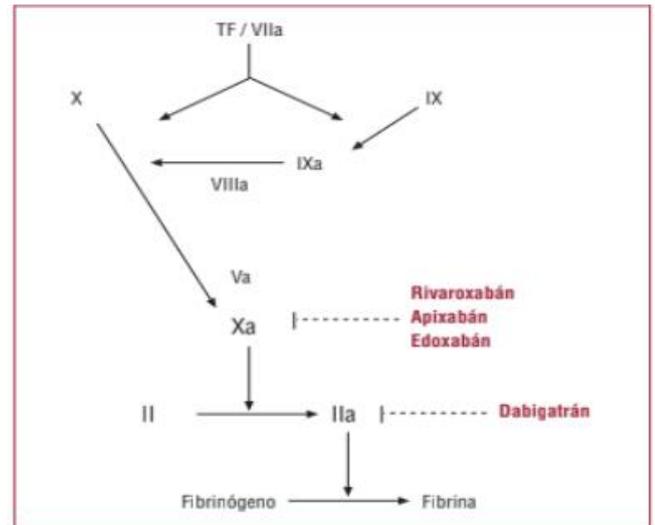


Figura 2. Dianas terapéuticas de los principales ACODS en la cascada de coagulación.¹⁵

A diferencia del tratamiento anticoagulante oral clásico (TAO) no necesitan una monitorización periódica, simplemente se limitan a la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular (FA).¹⁷

2. OBJETIVOS-HIPÓTESIS

2.1. Objetivo general y objetivos secundarios.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar, a través de una revisión bibliográfica de los últimos años, el uso de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica habitual.

Como objetivos secundarios se comparan los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) con los anticoagulantes clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK). Además, conocer las ventajas e inconvenientes de los dos tipos de anticoagulantes que existen.

2.2. Hipótesis.

Teniendo en cuenta que los antagonistas de la vitamina K han sido de primera elección durante muchos años con tratamiento anticoagulante, se ha demostrado que el tratamiento con los nuevos anticoagulantes de acción directa puede llegar a ser igual de eficaces que los anticoagulantes antivitaminas K en la prevención y tratamiento antitrombótico.

3. METODOLOGÍA

Para evaluar el uso de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica habitual se ha llevado a cabo una revisión sistemática consultando las fichas técnicas de los cuatro anticoagulantes recientemente comercializados, a través del Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS. De las fichas técnicas se extrajeron sus indicaciones, posología, interacciones y contraindicaciones.

3.1. Protocolo y registro.

Para llevar a cabo este trabajo se han consultado guías clínicas elaboradas por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) para obtener información sobre recomendaciones de uso en la práctica clínica de estos nuevos anticoagulantes. Estas guías se descargaron de la página web de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Por otra parte, para realizar una comparativa entre los ACOD y los AVK se consultaron artículos y revisiones científicas actuales. Se realizó una búsqueda en bases de datos como Medline (PubMed), Scielo, Science Direct y el buscador de Google Académico, restringiendo la búsqueda entre los años 2010 y 2020. Además, se filtró por palabras claves como “oral anticoagulants”, “Wrafarin”, “Apixaban”, “Rivaroxaban”, “Dabigatran”, “edoxaban”, “direct oral anticoagulants”, “thromboembolic disease”, “comparative”, “antivitamin K”, etc.

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

3.2. Criterios de elegibilidad.

Para la elección de los artículos en este trabajo, hemos aplicado los siguientes criterios:

3.2.1. Criterios de inclusión.

Forman parte del estudio los artículos que cumplieron los siguientes requisitos:

- Artículos y revisiones completas de libre acceso
- Artículos en español y en inglés
- Ensayos clínicos realizados en adultos

3.2.2. Criterios de exclusión.

- Artículos pediátricos
- Artículos de pago
- Artículos publicados antes del año 2010

3.3. Selección de estudios.

En la búsqueda bibliográfica fueron seleccionados 45 referencias en PubMed, 20 en Science Direct y 110 en Scielo, quedando un total de 175 referencias. Tras realizar un análisis de inclusión y exclusión, se han seleccionado 25 artículos, es decir, se excluyeron 150 debido a que no tenían relación con el tema elegido o no aportaban datos de interés para incluir en el trabajo.

4. RESULTADOS

4.1. Nuevos anticoagulantes orales de acción directa.

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

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

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

- Inhibidor de la trombina: en este grupo se encuentra el dabigatrán. Es un potente inhibidor directo, competitivo y reversible de trombina. Inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.¹⁸
- Inhibidores del factor Xa: este grupo lo forman el rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Son inhibidores directos del factor Xa libre y ligado al coágulo. Su acción reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.^{19,20,21}

4.1.1. Indicaciones

Los cuatro nuevos anticoagulantes orales están aprobados para su uso en dos situaciones:

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio previo, edad ≥ 75 años, insuficiencia cardíaca, hipertensión y diabetes mellitus.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos.

Además, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán están indicados en la prevención primaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos sometidos a cirugía de prótesis de cadera o de rodilla, programadas en ambos casos.^{18,19,20,21}

4.1.2. Posología

En función de la indicación, la posología del tratamiento anticoagulante puede variar de uno a otro. **(Anexo 1)**

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

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

- **Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV.**

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

- **Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar y prevención de sus recurrencias.**

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

4.1.3. Interacciones

Los nuevos anticoagulantes orales, por lo general, presentan interacciones farmacológicas. No obstante, hay que tener en cuenta que todos son sustratos de la Glucoproteína-P y que los inhibidores del factor Xa, además, se metabolizan en parte por el citocromo P450, por lo que se pueden producir interacciones a ese nivel.²⁰

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

Además, rivaroxabán, apixabán y edoxabán no se recomiendan en pacientes en tratamiento con inductores o inhibidores del CYP3A4, en caso de combinar estos tratamientos se debe extremar la precaución.^{19,20,21}

Como en cualquier otro tratamiento anticoagulante, el riesgo hemorrágico se ve incrementado si se administran conjuntamente con otros fármacos antitrombóticos. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes (clopidogrel, AAS) bajo estrecha vigilancia y no deben administrarse con otros fármacos anticoagulantes²². Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) o antiinflamatorios no esteroideos (AINES)^{18,19,20,21}.

4.1.4. Contraindicaciones

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

Están contraindicados en pacientes con FA valvular, en edad pediátrica, tras una hemorragia aguda, en hipertensión grave o no controlada, en pacientes con alteraciones de la hemostasia, durante el embarazo y la lactancia y en pacientes oncológicos²².

Cabe destacar que su uso en casos de insuficiencia renal es complicado, ya que en estos pacientes se ven aumentadas sus concentraciones plasmáticas, especialmente en el caso de dabigatrán, contraindicado en casos de insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min). Apixabán, rivaroxabán y edoxabán pueden utilizarse en pacientes con aclaramiento entre 15-30 ml/min con ajuste de dosis^{19,20,21}.

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

4.1.5. Monitorización

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

Las opciones para medir el efecto de los anticoagulantes incluyen:

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

Actualmente, no existe un consenso sobre cuándo debe hacerse la monitorización o sobre la periodicidad de ella misma, ya que no se considera necesaria. Una posible opción es realizar un seguimiento de los pacientes al mes y a los tres meses de haber iniciado el tratamiento y, posteriormente, cada 6-12 meses²².

4.2. Antagonistas de la vitamina K.

Inconvenientes

- Son fármacos que se unen con alta afinidad a la albúmina plasmática, pero pueden ser desplazados de esta proteína por muchos otros medicamentos, de forma que interactúan con múltiples tratamientos. Además, al ser antagonistas de la vitamina K pueden interactuar también con alimentos de origen vegetal que contengan este micronutriente, alterándose su acción anticoagulante.
- Tienen un margen terapéutico estrecho, entre 2 y 3 de INR. Niveles de INR < 2,0 disminuyen la protección frente a accidentes cerebrovasculares, mientras que niveles por encima de 3,0 aumentan el riesgo de hemorragia.

- Presentan variabilidad intra e interindividual en la respuesta a una dosis concreta, que podría ser debida a la variabilidad genética por polimorfismos en los genes que codifican la enzima vitamina K epóxido reductasa y el citocromo P450 CYP2C9.

En determinados pacientes, al estar disminuido su metabolismo por el CYP2C9, aumenta su vida media y su efecto se ve aumentado. Al contrario, si se ven afectadas las enzimas participantes en la recuperación funcional de la vitamina K puede aparecer cierta resistencia a su efecto anticoagulante, disminuyendo su acción. Esto unido a su estrecho margen terapéutico, obliga a llevar a cabo controles periódicos para el ajuste de dosis, es decir, requieren una monitorización continua de su efecto anticoagulante.

- Presentan un inicio de acción lento, ya que para ejercer su efecto requieren una reducción de los factores de coagulación vitamina-K-dependientes, lo que en muchas ocasiones hace necesario administrar conjuntamente otro antitrombótico (usualmente heparinas) hasta alcanzar un nivel terapéutico aceptable²³.

Ventajas

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

4.3. Comparativa de los ACOD con los AVK.

Las limitaciones de los AVK, anteriormente comentadas, han impulsado la investigación de los nuevos anticoagulantes, que pretenden mejorar la utilidad clínica de la warfarina y acenocumarol.

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

- Son más seguros porque su efecto anticoagulante es muy estable y han demostrado reducir la probabilidad de aparición de eventos hemorrágicos²².
- Su vida media oscila entre 7 y 17 horas, lo que permite su administración en 1 o 2 dosis diarias. La variabilidad intra e interindividual es baja, por lo que se suelen administrar dosis fijas, al contrario que los antagonistas de la vitamina K que suelen ajustarse de forma regular según la respuesta del paciente. Al tener una vida media corta no suele ser necesaria la terapia puente con heparina en casos de cirugía menor y odontología. Con la warfarina es necesario interrumpir el tratamiento varios días antes y reintroducirlo 2-3 días después, con los nuevos anticoagulantes, en la mayoría de los casos, se interrumpe el día de la intervención y se reanuda al día siguiente.
- No presentan prácticamente interacciones con otros medicamentos concomitantes ni con el consumo de determinados alimentos, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes, que no se ven sometidos a restricciones dietéticas.
- Presentan un inicio de acción rápido, a contrario que los AVK, lo que puede ser una ventaja a la hora de realizar una intervención urgente, por ejemplo¹⁰.

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

- La vida media de los ACOD es muy corta, al contrario de la de los cumarínicos, con los que el efecto persiste durante 3-5 días una vez suspendido el tratamiento. Esto presenta una controversia, pues puede considerarse una ventaja, pero podría ser un inconveniente en casos de olvido de dosis.
- No todos los ACOD presentan antídotos para la reversión de sus efectos. En España, actualmente, solo se encuentra comercializado el antídoto de dabigatrán el cual es el idarucizumab¹⁰. **(Anexo 2)**

4.4. Control de calidad de los anticoagulantes.

La farmacocinética de los anticoagulantes orales, junto con diversos factores como la genética, dieta, alcohol o interacción con otros fármacos provoca un efecto variable en el paciente. Para garantizar un efecto beneficioso del tratamiento, debemos establecer un sistema organizado de seguimiento y vigilancia, pero a su vez se debe fomentar la educación y colaboración del paciente.

El grado de anticoagulación se calcula mediante la medida del INR (International Normalized Ratio), que se establece al comienzo del tratamiento en base a la patología del paciente y debe situarse entre unos límites denominado rango o

margen terapéutico. En la actualidad, los rangos terapéuticos más frecuentes son entre 2-3, 2,5-3,5 y 3-4.²⁴

La calidad del control del TAO se establece, principalmente, por el porcentaje de valores INR dentro de rango, el tiempo del paciente en el rango terapéutico (TRT) y la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Estudios han demostrado que el número de complicaciones aumenta conforme al tiempo que el paciente no se encuentra dentro del rango terapéutico, por lo que el TRT guarda una estrecha relación con las incidencias de eventos trombóticos y hemorrágicos. Por esta razón, los anticoagulantes clásicos requieren un control de manera periódica por el enfermero del su centro de salud, con la finalidad de mantener el valor del INR estable y dentro del rango. A diferencia de los nuevos anticoagulantes que no necesitan este control tan seguido.

4.4.1. Rol de la Enfermería en el control del paciente anticoagulado.

Se ha evidenciado que la mayoría de los pacientes anticoagulados desconocen el manejo de su enfermedad. Es por ello que, entre las actuaciones de enfermería con los pacientes en TAO se incluyen: asesorar y educar a pacientes y familiares para que tomen conciencia de la importancia de un buen control, controlar la adaptación al tratamiento y dar pautas sobre cómo actuar ante la aparición de complicaciones.

La enfermera tiene un papel fundamental tanto en la educación al paciente como en la parte asistencial. La función de la enfermera en el TAO va más allá de recoger una muestra sanguínea; su objetivo global es proporcionar cuidados integrales y de calidad al paciente anticoagulado para así obtener los máximos beneficios del tratamiento con el mínimo riesgo.²⁵

5. CONCLUSIONES

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

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Vayne C, Gruel Y, Pouplard C. Hemostasia: fisiología y principales pruebas de exploración. EMC - Tratado de Medicina. 2021 Mar;25(1):1–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541021446854>
2. Flavio A, Grimaldo-Gómez. Revista Mexicana de Anestesiología Fisiología de la hemostasia. 2017;40:398–400. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172b.pdf>
3. Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons R. HEMATOLOGIA CLÍNICA [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://cssdelasalud.files.wordpress.com/2019/09/h-1-hematologia-clinica-5a-edicion.pdf>
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Internet]. www.who.int. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
5. La enfermedad tromboembólica venosa, tercera causa de muerte cardiovascular en España tras el infarto y el ictus [Internet]. www.fesemi.org. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.fesemi.org/informacion/prensa/semi/la-enfermedad-tromboembolica-venosa-tercera-causa-de-muerte-cardiovascular>
6. S T U D I O S O B R E L A E. Enfermedad Tromboembólica Venosa en España Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España Enfermedad Tromboembólica Venosa en España [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf>
7. La enfermedad cardiovascular encabeza la mortalidad en España - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. secardiologia.es. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/7266-la-enfermedad-cardiovascular-encabeza-la-mortalidad-en-espana>
8. Ontiveros L. ¿Cuánto cuesta un enfermo cardiovascular? [Internet]. Fundación Española del Corazón. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://fundaciondelcorazon.com/corazon-facil/blog-impulso-vital/2208-cuanto-cuesta-enfermo-cardiovascular.html>

9. Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. *Revista Hematología* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 9];22(1):95–102. Available from: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/117/86>
10. Somoza B, Tutora F, Fernández M. Ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales [Internet]. Available from: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BEATRIZ%20SOMOZA%20FERNANDEZ.pdf>
11. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. *Anales de Medicina Interna* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2022 May 9];20(7):49–56. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000700010
12. Press E. Aquí te contamos por qué el empleo de los anticoagulantes implica varias precauciones [Internet]. *www.infosalus.com*. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-aqui-te-contamos-empleo-anticoagulantes-implica-varias-precauciones-20210924081534.html>
13. El 20% de los pacientes anticoagulados están mal controlados - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. *secardiologia.es*. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://secardiologia.es/formacion-y-becas/congresos/congreso-sec/sec-2011/3618-20-de-pacientes-anticoagulados-estan-mal-controlados->
14. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Anticoagulantes orales directos: puesta al día. *Medicina Clínica*. 2018 Sep;151(5):198–206. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317309260>
15. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2013 Jan;13:33–41. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-nuevos-anticoagulantes-orales-supapel-articulo/S1131358713700578?redirect=true#t0020>
16. Pimentel-Álvarez A. Reversión de los nuevos anticoagulantes orales: actualidades. 2016 [cited 2022 May 10];39:319–20. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas162f.pdf>

17. Directora D, Olga G, Sebastián F, De M, De L, Universidad D, et al. "Clinical follow-up of anticoagulated patients with DOACs in sector III of Zaragoza. Real world data" Autor MARIO FORGA GRACIA [Internet]. 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://zaguan.unizar.es/record/57577/files/TAZ-TFG-2016-1114.pdf?version=1>
18. FICHA TECNICA PRADAXA 110 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. cima.aemps.es. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html
19. FICHA TECNICA ELIQUIS 2,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. cima.aemps.es. [cited 2022 May 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11691002/FT_11691002.html
20. FICHA TECNICA LIXIANA 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. cima.aemps.es. [cited 2022 May 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115993001/FT_115993001.html
21. FICHA TECNICA XARELTO 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. cima.aemps.es. [cited 2022 May 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08472006/FT_08472006.html
22. Albaladejo G, García Frade J, Fernanda Lopez Fernandez M, Schilling V. GUÍA SOBRE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA/SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA) [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.seth.es/images/files/guia-nuevos-anticoagulantes-orales.pdf>
23. Características Y, Comparaciones D, Los. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49095/1/ANA%20ISABEL%20GONZALEZ%20DE%20CANALES%20SARRION.pdf>
24. PubMed [Internet]. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range - PubMed; [consultado el 3 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157640/>

25. UVaDOC Principal [Internet]. [consultado el 3 de junio de 2022].

Disponible

en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/11923/TFG-H281.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1

Recomendaciones de ajuste de dosis.

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

7.2. Anexo 2.

Comparativa ACOD vs AVK

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