



GRADO EN FARMACIA

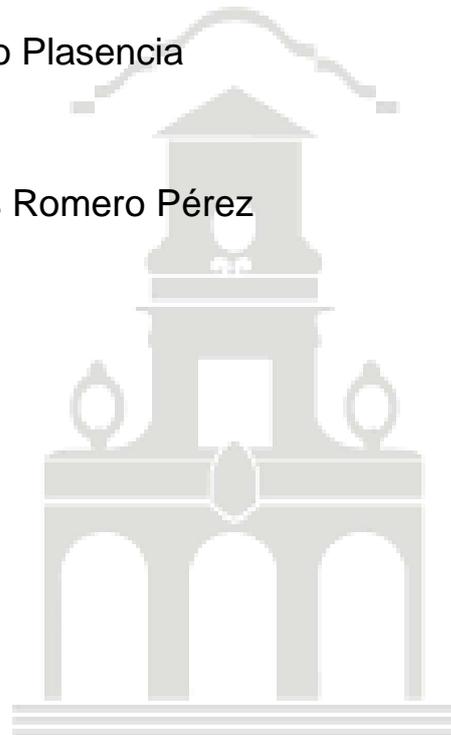
TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2019/2020

“Bases fisiopatológicas y empíricas para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con los anticoagulantes orales no anti-vitamina K”

Idaira Expósito Plasencia

Tutor: Juan Carlos Romero Pérez



CONVOCATORIA DE MARZO



RESUMEN

Hemos estudiado la utilización de los anticoagulantes directos (ACODs) en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, mediante revisiones bibliográficas en diferentes bases de datos. Los resultados obtenidos se centran en comparar las tasas de sangrado y la efectividad de estos fármacos tanto a nivel de tratamiento inicial como en terapia de continuación. Según los datos referidos a continuación, podemos concluir que los ACODs son fármacos no inferiores a la terapia convencional con enoxaparina y anti-vitamina K, presentando además un menor riesgo de sangrado que esta última terapia.

Palabras clave:

- **ACODs**
- **trombosis venosa profunda**
- **embolia pulmonar**
- **sangrado**

ABSTRACT

We have studied the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, by bibliographic reviews in different databases. The results obtained focus on comparing bleeding rates and efficacy of these drugs at the initial treatment and continued-treatment. According to referred data below, we can conclude that ACODs are not inferior to conventional therapy with enoxaparin and vitamin K antagonists and they also have a lower risk of bleeding than this last therapy

Keywords:

- **DOACs**
- **deep vein thrombosis**
- **pulmonary embolism**
- **bleeding**



ABREVIATURAS

- **TEV:** tromboembolismo venoso
- **TVP:** trombosis venosa profunda
- **EP:** embolia pulmonar
- **NACOs/ ACODs:** nuevos anticoagulantes orales/ anticoagulantes orales directos
- **FA:** fibrilación auricular
- **AVK:** antivitamina K
- **TIH:** trombocitopenia inducida por heparinas
- **INR:** índice internacional normalizado
- **HBPM:** heparinas de bajo peso molecular
- **HNF:** heparinas no fraccionadas
- **IC:** intervalo de confianza
- **sc:** subcutánea
- **iv:** intravenosa
- **RR:** riesgo relativo/cociente de riesgo
- **Cl_{Cr}:** aclaramiento de creatinina

ABBREVIATIONS

- **VTE:** venous thromboembolism
- **DVT:** deep venous thrombosis
- **PE:** pulmonary embolism
- **DOACs/ NOACs:** direct oral anticoagulants/ non-vitamin K antagonist oral anticoagulant
- **AF:** atrial fibrillation
- **VKA:** vitamin K antagonists
- **HIT:** heparin-induced thrombocytopenia
- **INR:** International Normalized Ratio
- **LMWH:** low molecular weight heparins
- **UFH:** unfractionated heparins
- **CI:** confidence interval
- **sc:** subcutaneous
- **iv:** intravenous
- **HR:** hazard ratio
- **Cl_{Cr}:** creatinine clearance



ÍNDICE

RESUMEN	1
ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS	9
4.1. Posología para el tratamiento del TEV	10
4.2. Tratamiento con los DOACs en TVP Y EP	11
4.2.1. Terapia inicial (7-15 días).....	11
4.2.2. Tratamiento de continuación con los NOACs (hasta 6 meses)	12
5. COMENTARIOS Y DISCUSIÓN	15
6. CONCLUSIONES.....	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17

1. INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) se produce por la formación de un coágulo de sangre anormal en las venas distales o proximales, normalmente en extremidades inferiores. Si este coágulo se forma en una vena más profunda en la parte inferior de la pierna, el muslo o la pelvis, se denomina trombosis venosa profunda (TVP). Puede ocurrir que dicho coágulo se desprenda y viaje a través del torrente sanguíneo hacia los pulmones, provocando una embolia pulmonar (EP) y aumentar con ello el riesgo de muerte.^{1,2} Dicha patología tiene importante morbilidad y mortalidad que necesita ser diagnosticada y tratada cuanto antes con el fin de disminuir el riesgo de eventos recurrentes, los cuales son más significativos durante los primeros días y las semanas siguientes al diagnóstico.^{3,4} Por esta razón, es importante que la terapia anticoagulante esté enfocada tanto en el tratamiento de TEV agudo (terapia inicial) como en el tratamiento a largo plazo de TEV.

El primer paso para la formación de un coágulo consiste en la adhesión, activación y secreción de plaquetas. Seguidamente ocurre la activación del sistema enzimático de la coagulación (cascada de coagulación), cuyo principal objetivo es la formación de trombina. La trombina es la última enzima de la cascada de coagulación encargada de producir fibrina y estabilizar el coágulo (**Figura 1**). Es en esta etapa de hemostasia secundaria donde actúa la terapia anticoagulante.

Los inhibidores directos de la trombina (factor IIa), (cuyo único representante es el Dabigatrán) e inhibidores directos del factor X activado, (Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban, entre otros) en comparación otros anticoagulantes convencionales como warfarina o heparinas, actúan directamente sobre los sitios de unión a dichas enzimas y son capaces de interrumpir de forma rápida y amplificada la cascada de coagulación (**Figura 2**). Los inhibidores directos de trombina y el factor X activado son capaces de unirse a estas enzimas tanto en fase circulante como unidas a coágulo, a diferencia de las heparinas que solo lo hacen en la fase circulante.

El tratamiento estándar para TEV consta en heparina parenteral durante al menos 5 días (HBPM sc como Enoxaparina ó HNF iv), seguido de antagonistas anti-vitamina K (AVK) dicumarínicos durante al menos 3 meses, monitorizados para conseguir un INR terapéutico (entre 2 y 3).⁵ Esta terapia lleva muchos años siendo efectiva pero presenta varios inconvenientes como su complejidad, necesidad de inyección parenteral y monitorización en el laboratorio de los niveles de INR, ya que presenta numerosas interacciones con fármacos y alimentos ricos en vitamina K.⁶ Por otra parte las heparinas presentan una serie de contraindicaciones como trombocitopenia inducida por heparinas (TIH), alergias, absorción deficitaria en caso de obesidad o edemas.

Los ACODs son fármacos relativamente nuevos, el primero en aprobarse en Estados Unidos fue el dabigatran en 2010. Están indicados tanto para la prevención y el tratamiento de la TEV, como para prevenir accidentes cerebrovasculares en pacientes que cursan con fibrilación auricular (FA) no valvular, isquemia cardiaca o TIH. Estos fármacos son válidos para la mayoría de pacientes hemodinámicamente estables y se ha visto que están contraindicados en caso de embarazo, enfermedad renal grave ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min), síndrome antifosfolípido,

trombosis arterial y válvulas protésicas por valvulopatías, bien porque no hay estudios suficientes o porque son inadecuados.^{5,7-12}

Como principales ventajas, los ACODs presentan: rápido inicio de acción; buena y predecible biodisponibilidad oral, en comparación con los dicumarínicos, lo que permite administrar un régimen de dosis simple y fijo, no necesitando monitorización.¹³⁻¹⁷ Aunque son fármacos de un coste más elevado,²¹ de difícil seguimiento en cuanto a la adherencia del paciente y su reciente introducción no ha facilitado datos suficientes de seguridad cardiovascular o de efectos secundarios a largo plazo, todo lo explicado anteriormente hace de estos nuevos agentes una interesante alternativa a la terapia anticoagulante convencional.

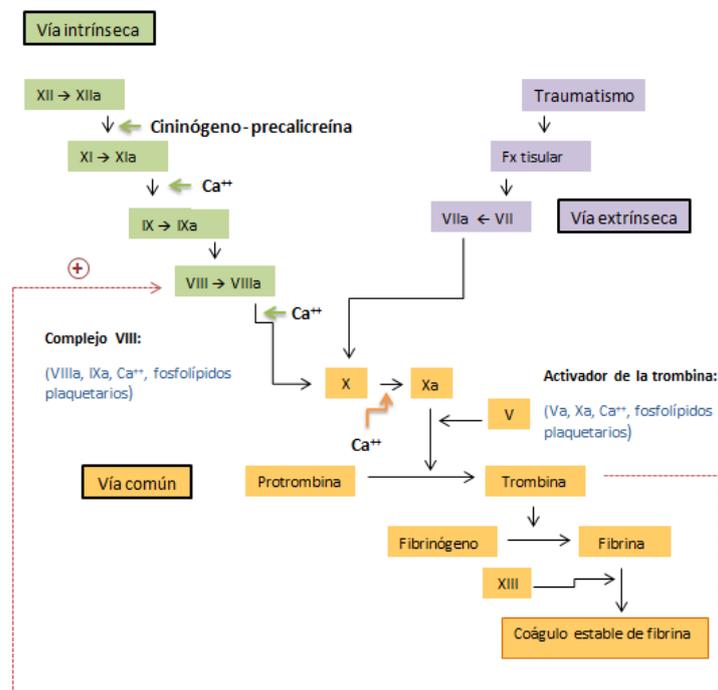


Figura 1. Cascada de coagulación. Existen dos vías para iniciar la coagulación: la vía intrínseca se activa cuando se produce rotura del endotelio de los vasos, que conduce a la activación del factor XII. La vía extrínseca se activa por daño tisular que libera el factor tisular TF, que va a generar pequeñas cantidades de trombina. La trombina activa a enzimas y factores que producen más cantidad de trombina. Ambas vías confluyen para activar el factor X y formar el coágulo de fibrina (vía común).

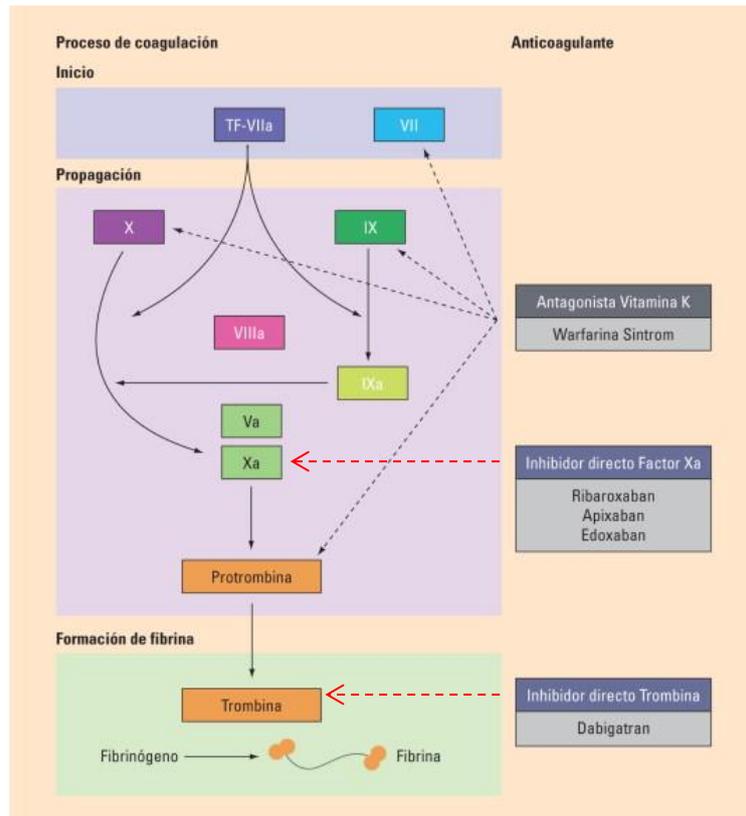


Figura 2. Cascada de coagulación y dianas terapéuticas de los anticoagulantes orales.²⁰ Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son fármacos que inhiben la activación de la vitamina K (vitamina K epóxido reductasa) y disminuyen los niveles de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) de forma reversible y competitiva, así como las proteínas C y S, inhibidoras de la coagulación. Los más usados son el acenocumarol (dicumarínico) y la warfarina, ambos se administran por vía oral. Los inhibidores orales no anti-vitamina K actúan de forma reversible y directa sobre las enzimas factor Xa y trombina sin necesidad de cofactores.

Modificado de: “Estado actual de la anticoagulación. Nuevas estrategias preventivas y terapéuticas” de Páramo J.A, 2013.



2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es la revisión bibliográfica de varios artículos publicados desde 2009 hasta la actualidad sobre las bases fisiopatológicas para la prevención y tratamiento de la TVP y EP con los nuevos anticoagulantes orales (NOACs). A continuación se discutirán las ventajas, posologías e inconvenientes de esta terapia, tanto a nivel de tratamiento agudo como preventivo a largo plazo.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión bibliográfica del papel de los anticoagulantes orales directos (DOACs) en el tratamiento del TEV tanto a nivel de tratamiento inicial (primeros 5 ó 10 días) como el tratamiento preventivo posterior (hasta unos 6 meses) se han usado las herramientas de búsqueda Pub-med, Elsevier y NEJM (*The New England Journal of Medicine*) introduciendo en las bases de datos las palabras clave: “**edoxaban**”, “**apixaban**”, “**rivaroxaban**”, “**dabigatran**”, “**thromboembolism disease**” y “**venous thromboembolism**”. Para los NACOs se consultaron sus fichas técnicas en las páginas de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).



4. RESULTADOS

El inhibidor directo de la trombina dabigatran etexilato (Pradaxa®), y los inhibidores directos del factor X activado como rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), y más recientemente el edoxaban (Lixiana®), debido a su mecanismo de acción tienen una vida media más corta, con un rápido inicio de acción y necesitan ser administrados dos veces al día, excepto edoxaban. A continuación se detallan las principales características farmacocinéticas y su posología.⁹⁻¹²

	ACENOCUMAROL ²²	WARFARINA ²³
Nombre comercial	Sintrom®	Aldocumar®
Mecanismo de acción	Antagonista vit. K	Antagonista vit. K
Profármaco	No	No
Biodisponibilidad	≥60%	93%
Concentración máxima	1-3 h	1-9 h
Vida media	8-11 h	31-48h
Metabolización	Hepática	Hepática
Eliminación	Renal	Renal
Interacciones	CYP2C9, 1A2 y CYP2C19	citocromo P450
Antídoto	Vitamina K1 (fitomenadiona)	

	APIXABÁN ⁹	RIVAROXABAN ¹⁰	EDOXYBAN ¹¹	DABIGATRAN ¹²
N. comercial	Eliquis®	Xarelto®	Lixiana®	Pradaxa®
Diana terapéutica	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Profármaco	No	No	No	Sí
Biodisponibilidad	50%	≥66% ó >80% ¶	62%	6-7%
C máxima	3-4h	3h	1-2h	1-2h
Vida media	12h	5-9h	10-14h	12-17h
Metabolización	Hepática 25%	Hepática 50%	Hepática <10%	Hepática <10%
Eliminación	Renal 27%	Renal 36% intacto	Renal 50% intacto	Renal 80%



Interacciones	CYP3A4	CYP3A4	No	No
Antídoto	No	No	No	Sí

¶ Dosis-dependiente. Para 10 mg varía entre 80% y 100%, con o sin alimentos. Para 20 mg la biodisponibilidad a partir de 66% aumenta con la coadministración de alimentos.

- Dabigatran debe conservarse intacto en el envase en el que fue dispensado ya que en contacto con la humedad se descompone y pierde propiedades.¹²
- El uso concomitante de los ACODs junto con inhibidores e inductores de la p-glicoproteína debe tenerse en cuenta a la hora de modificar la dosis o evitar su uso.
- No deben ser administrados en individuos con un IMC > 40 kg/m² (un peso ≥ 120 kg).
- Son fármacos indicados para un aclaramiento de creatinina de entre 30-50 ml/min, siendo el apixaban quien menos depende de este aclaramiento.^{5,7}
- En caso de necesitar interrumpir la terapia por riesgo de sangrado, solamente el dabigatran tiene un antídoto disponible que revierte el efecto.
- No deben usarse con hepatopatías ya que se metabolizan en el hígado en mayor o menor grado. Dabigatran no tiene interacciones con inductores o inhibidores del CYP450.

4.1. Posología para el tratamiento del TEV

Actualmente las agencias reguladoras como la EMA y FDA han establecido lo siguiente:⁹⁻¹²

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Profilaxis de TEV en cirugía ortopédica programada (prótesis de rodilla o cadera)	2,5mg/12h ¶	10mg/24h		110 mg y luego 220 mg/24h *
Tratamiento de la TVP y de la EP	10 mg/12h durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg/12h	15mg/12h 3 semanas ‡	60 mg/24h tras 5-10 días de terapia anticoagulante parenteral	150 mg/12h tras 5-10 días de terapia anticoagulante parenteral
Prevención de las recurrencias de la TVP y EP en adultos	2,5 mg/12h tras completar 6 meses de tratamiento	20mg/24h †	60 mg/24h	150 mg/12h

* 110mg de 1-4 horas después de la intervención. 75mg y luego 150mg si insuficiencia renal moderada o edad >75 años



¶ Entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica

† 15mg/24h si insuficiencia renal moderada y riesgo de sangrado superior al de recurrencia

‡ Administrar junto con alimentos

4.2. Tratamiento con los DOACs en TVP Y EP

Actualmente la terapia inicial anticoagulante se realiza con heparinas vía parenteral los primeros días, seguido de AVK durante al menos 3 meses. Ante una situación en la que no podamos administrar heparinas mediante la terapia anticoagulante convencional para la TVP y EP se ha considerado el uso de los nuevos ACODs, en pacientes hemodinámicamente estables, mediante estudios que avalan su uso como agentes en monoterapia para el caso de apixaban y rivaroxaban. Para el caso de edoxaban y dabigatran deben administrarse tras 5 días de tratamiento con heparinas, ya que no han sido estudiados de momento como agentes en monoterapia. En cualquiera de los estudios realizados se obtuvieron los mismos eventos de efectos adversos tanto para los ACODs como para la terapia convencional.¹³⁻¹⁷

4.2.1. Terapia inicial (7-15 días)

En sustitución a las heparinas solamente hay estudios que avalan el uso de 10 mg de apixaban o 15 mg de rivaroxaban, cada 12 horas durante los primeros 10-15 días de terapia inicial. Antes de iniciar la terapia deben hacerse las correspondientes pruebas de la coagulación en el suero del paciente.

Apixaban (Eliquis®)

El estudio del Apixaban AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) publicado en 2003, comparó dos regimenes de dosificación durante 6 meses de apixaban (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg 2 veces al día) con la terapia convencional (enoxaparina sc durante los primeros 7 días seguido de AVK) tanto para el tratamiento sintomático de la TVP como de la EP. Este estudio aleatorizado de doble ciego se llevó a cabo en 5395 pacientes con TEV agudo, de las cuales 2691 personas se asignaron al grupo del apixaban y 2704 al grupo del régimen con la terapia convencional.

Se produjo muerte en relación a la TVP o EP o tromboembolismo recurrente en el 2.3% del grupo de apixaban desde el inicio en comparación con el 2.7% en el grupo de la terapia convencional (**hazard ratio= 0.84; 95% CI, 0.6-1.18**), **P<0.001 para no inferioridad**. Hemorragia mayor se produjo en un 0.6% de pacientes con apixaban frente al 1.8% de pacientes en la terapia convencional (**HR= 0.31; 95% CI, 0.17-0.55**), **P<0.001 para superioridad**.¹³



Rivaroxaban (Xarelto®)

Los estudios abiertos aleatorizados de no inferioridad, acerca de la terapia inicial anticoagulante con rivaroxaban se han llevado a cabo mediante el EINSTEIN program y corresponden con los siguientes: The Acute DVT Study (EINSTEIN-DVT)¹⁴ y The Acute PE Study (EINSTEIN-PE),¹⁵ publicados en 2010 y 2012 respectivamente. Ambos compararon un régimen de 15 mg de rivaroxaban dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día con la terapia convencional durante 3, 6 y 12 meses para el tratamiento de TVP y EP.

En el estudio EINSTEIN-DVT se trataron 3449 pacientes con TVP, 1731 en régimen con rivaroxaban desde el inicio y 1718 en terapia convencional (enoxaparina seguido de AVK). Se presentó recurrencia de la TVP en 2.1% de pacientes con rivaroxaban frente al 3% de la terapia convencional (**HR= 0.68; 95% CI, 0.44-1.04**), **P<0.001 no inferioridad**. Los eventos hemorrágicos se presentaron en el 8.1% de los pacientes en ambos grupos.

El estudio EINSTEIN-PE utilizó 4833 pacientes, 2419 tomaban rivaroxaban y 2413 seguían el tratamiento convencional (enoxaparina seguido de AVK) para el tratamiento de la EP. En el grupo del rivaroxaban el 2.1% recidivaron la EP frente al 1.8% en el tratamiento estándar (**HR= 1.12; 95% CI, 0.75-1.68**), **P= 0.003 no inferioridad**. Con respecto a los sangrados, en el grupo del rivaroxaban se obtuvo en el 1.1% frente al 2.2% en el tratamiento estándar (**HR= 0.49; 95% CI, 0.31-0.79**), **P= 0.003**.

4.2.2. Tratamiento de continuación con los NOACs (hasta 6 meses)

Tras iniciar una terapia anticoagulante para el TEV durante al menos 10 días, bien con apixaban o rivaroxaban en monoterapia, se recomienda seguir un tratamiento de continuación durante al menos 6 meses (en España). Este tratamiento en el caso de edoxaban y dabigatran se realiza tras un régimen de dosificación previo con heparinas de al menos 5-10 días, dado la falta de estudios que avalen lo contrario. En algunos casos es preciso continuar con la terapia anticoagulante por más tiempo (terapia extendida) después de haber completado los 6-12 meses de tratamiento.

Apixaban (Eliquis®)

En estudio AMPLIFY los resultados de eficacia se reportaron a partir de estudios de no inferioridad del fármaco, que mostraron el número de incidencias del primer evento TEV recurrente o muerte relacionada con TEV. Para ambos riesgos se observó que apixaban fue no inferior a la terapia convencional y era eficaz para el tratamiento de TVP con una diferencia de 0.5 puntos porcentuales respecto a la terapia convencional y 0.3 puntos porcentuales en el caso de EP, sin riesgo significativo de sangrado desde el inicio de la terapia. Aquí apixaban



demonstró ser superior en cuanto al número de eventos de sangrado mayor y la composición de eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante.¹³

Rivaroxaban (Xarelto®)

En el EINSTEIN-DVT la eficacia del rivaroxaban para el tratamiento de la TVP se midió en el número de eventos recurrentes mediante un estudio de no inferioridad y mostró ser no inferior a la terapia convencional sin eventos de sangrado estadísticamente significativos. El beneficio neto clínico sí mostró estadísticamente ser superior a la terapia convencional (**HR=0.97; 95% CI, 0.47-0.95**), **P= 0.03**.¹⁴

En el caso de EINSTEIN-PE rivaroxaban fue no inferior en cuanto al número de eventos TEV recurrentes con reducción significativa del riesgo de sangrado mayor mientras que la tasa de eventos de sangrado clínicamente relevantes de sangrado mayor y no mayor se mantuvo igual. Sin embargo, el beneficio neto clínico no fue estadísticamente significativo.¹⁵

Edoxaban (Lixiana®)

Para valorar la no inferioridad del edoxaban frente a la warfarina en un estudio aleatorizado de doble ciego (Hokusai-VTE), se estudiaron un total de 8292 pacientes, 4921 pacientes con TVP y 3319 con EP. Tras un periodo previo con heparinas, se administraron 60 mg de edoxaban una vez al día a un grupo de pacientes (30 mg/24h si el aclaramiento de creatinina era de 30-50 ml/min, tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P, y/o un peso corporal por debajo de 60 kg), mientras que al otro grupo se le administró warfarina.¹⁶ La recurrencia de TEV (TVP o EP) fue de 3.2% en el grupo de edoxaban frente al 3.5% en el grupo de AVK (**HR= 0.89; 95% CI, 0.70-1.13**), **P<0.001 para no inferioridad**. La presentación de hemorragias fue de 8.5% en edoxaban frente al 10.3% en AVK (**HR=0.81; 95% CI, 0.71-0.94**), **P=0.004 para superioridad**. Las tasas de recurrencia de tromboembolismo en el grupo de EP fue del 3.3% en edoxaban frente al 6.2% en el grupo de AVK (**HR=0.52; 95% CI, 0.28-0.98**).

Para el régimen de dosificación de 30 mg una vez al día, edoxaban mostró también ser no inferior a los AVK, con una tasa de TEV recurrente de 3% frente al 4.2% en la terapia con AVK (**HR=0.73; 95% CI, 0.42-1.26**). El riesgo de sangrado era menor en el grupo de edoxaban con tasas de sangrado de 7.9% frente al 12.8% con la terapia estándar (**HR=0.62; 95% CI, 0.44-0.86**). A partir del estudio anterior, se comparó la eficacia del edoxaban en los 733 pacientes que recibían una dosis reducida de 30 mg una vez al día frente a la dosis normal diaria de 60 mg.¹⁸ Las tasas de recurrencia y sangrado fueron similares entre ambos regímenes de administración, siendo más seguro el régimen de 30 mg en comparación con los AVK.



Dabigatran (Pradaxa®)

A partir del estudio RE-COVER, un ensayo de doble ciego, doble simulación y aleatorizado, se comparó, en una población de 2564 pacientes, un régimen de dosificación de 150 mg de dabigatran dos veces al día durante 6 meses con warfarina para el tratamiento del TEV, tras terapia parenteral previa con heparinas en ambos casos durante al menos 10 días. El número de pacientes asignados para ser tratados con dabigatran fue 1274 y 1265 para el grupo de la warfarina.¹⁷

Se estableció un régimen de dosificación de 150 mg de dabigatran dos veces al día tras 5-10 días de terapia inicial con heparinas. La tasa de eventos recurrentes y de mortalidad fueron similares en ambos grupos (2.4% en el caso de dabigatran y 2.1% con AVK) con un **RR=1.10; 95% CI, 0.65-1.84**. Las tasas de sangrado ocurrieron en 1.6% en el grupo de dabigatran frente al 1.9% con AVK, aunque con mayor incidencia en el caso de hemorragias intestinales para el grupo de dabigatran. A pesar de que la tasa de eventos adversos se mantuvieron similares en ambos grupos, se vio que dabigatran poseía mayor riesgo de dispepsia (2.9%) frente a la terapia convencional (0.6%) y el número de eventos que llevaron a la interrupción del tratamiento fue del 9% y 6.85% respectivamente (**P=0.05**). Los resultados acerca de la misma eficacia y seguridad la terapia convencional se confirmaron más adelante en el estudio RECOVER-II.¹⁹



5. COMENTARIOS Y DISCUSIÓN

Como hemos expuesto previamente los ACODs son fármacos anticoagulantes que actúan directamente sobre la cascada de coagulación al inhibirla. Estos fármacos son eficaces y efectivos en el tratamiento de la TVP y EP en pacientes hemodinámicamente estables, aunque su eficiencia es más discutible al ser mucho más caros que la terapia con AVK.²¹ No deben ser utilizados en mi opinión en pacientes inestables, pues ante una eventual urgencia no podemos revertir sus efectos ya que la mayor parte de ellos no tiene disponible un antídoto (excepto el dabigatran). En pacientes inestables debe usarse la terapia convencional (HNF o HBPM seguido de AVK). En caso de contraindicación en el uso de heparinas podemos utilizar fondaparinux. Para los pacientes estables en los que no se quiere o no se puede dar heparinas o fondaparinux podemos iniciar el tratamiento con apixaban o rivaroxaban. Si se pudiese dar heparina inicialmente, podemos dar después de los primeros 7-10 días de terapia inicial cualquier ACOD como terapia de continuación tal y como hemos descrito previamente.

Los ACODs son fármacos que permiten una dosificación fija con buena y predecible biodisponibilidad. Sin embargo, están contraindicados en caso de insuficiencia renal crónica severa, inestabilidad hemodinámica, embarazo, válvula cardiaca metálica o en caso de incumplimiento. En este último caso, al cesar su administración, las posibilidades de complicaciones en la TVP serán inmediatas, ya que presentan un mecanismo de inhibición reversible específico de ciertas enzimas de la cascada de coagulación, por lo que dejar de tomar una sola dosis supone un mayor riesgo de sufrir un evento trombótico que con los anti-vitamina K y el tiempo sin efecto anticoagulante es mayor.

Con respecto al dabigatran debemos recordar que su envoltorio hermético no debe ser retirado hasta el primer momento de su utilización, pues hacerlo antes resultaría en una disminución de la actividad anticoagulante.



6. CONCLUSIONES

- Los ACODs son fármacos que actúan como anticoagulantes para el TEV y son eficaces, efectivos y posiblemente eficientes.
- Son fármacos relativamente nuevos y aún se carece de estudios suficientes. Pueden tener efectos secundarios poco frecuentes o bien que pudieran aparecer tras haber sido administrados en un largo periodo de tiempo.
- Se administran mediante un régimen de dosis fijo y no necesita monitorización de la actividad por tener muy poca variabilidad en el efecto farmacológico para una dosis dada. El régimen posológico de estos fármacos es de una o dos veces al día.
- Los riesgos de sangrado son menores que con los AVK, excepto para el rivaroxaban. También hay que tener en cuenta que el dabigatran no debe ser elegido en pacientes con riesgo sufrir eventos adversos gastrointestinales.
- Es importante advertir al paciente del estricto cumplimiento que debe llevar en cuanto a la posología, ya que el efecto anticoagulante desaparece antes que con los AVK. Las propiedades anticoagulantes remiten tras no dar la siguiente toma, lo cual puede formar retrombosis.
- Son fármacos mucho más caros comparados con los AVK y las heparinas en terapia convencional.
- No se deben dar en hepatopatía ni en insuficiencia renal crónica con un aclaramiento inferior a 30 ml/min. Tampoco en individuos con índices de masa corporal (IMC) bajos (<18) o muy altos (>30-35).
- Dabigatran no debe ser retirado de su envoltorio o blíster antes de su administración dado que se degrada y disminuye su actividad.
- Por ahora solo el dabigatran tiene antídoto.
- Dabigatran puede ocasionar molestias y sangrados epigástricos con riesgo de dispepsia
- Según lo expuesto en apartados anteriores, para un paciente hemodinámicamente estable con necesidad de tratamiento anticoagulante y que no tolera heparina parenteral podría ser una alternativa iniciar una terapia anticoagulante con 10 mg de apixaban cada 12 horas durante los primeros 7 días y luego 5 mg cada 12 horas durante al menos 6 meses de continuación. Este criterio se basa en que el apixaban tiene un mejor perfil de seguridad y menor riesgo de molestias epigástricas respecto a otros ACODs. Depende menos del aclaramiento renal para ser eliminado, por lo que en ancianos dentro del IMC corporal establecido, con una función hepática normal y buena cumplimentación puede ser una buena opción frente a los AVK. Este criterio puede ser utilizado también para el caso de rivaroxaban.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279:458-462
2. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12
3. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 137:1382.
4. den Exter PL, van Es J, Erkens PM, et al. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1369.
5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:Suppl:e419S-e494S
6. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther* 2011;130:46-58
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149:315.
8. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:431.
9. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202155s012lbl.pdf
Ficha del apixaban (último acceso en 13 febrero 2020)
10. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022406s019s020lbl.pdf
Ficha del rivaroxaban (último acceso en 13 febrero 2020)
11. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206316s004lbl.pdf
Ficha del edoxaban (último acceso en 13 febrero 2020)
12. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022512s007lbl.pdf
Ficha del dabigatran (último acceso en 13 febrero 2020)
13. Agnelli Giancarlo, M.D., R. Buller Harry, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism: *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.
14. EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-2510.
15. EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-1297.
16. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342.



18. Peter Verhamme, Philip S. Wells, Annelise Segers, et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost.* 2016; 116(4):747-53.
19. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129(7):764-72.
20. Páramo J.A. Estado actual de la anticoagulación. Nuevas estrategias preventivas y terapéuticas Current status of anticoagulation. New preventive and therapeutic strategies. 2013; 11(46): 2723-2729
21. https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/bf67c4b2-64e4-11e8-ab56-075cd9d83884/Informe_ACOD_SESCS%202018.pdf (Último acceso el 25 de febrero 2020)
22. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT_58994.pdf
Ficha del acenocumarol (último acceso el 25 de febrero 2020)
23. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT_58994.pdf
Ficha de la warfarina (último acceso el 25 de febrero 2020)