



# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## REVISIÓN

# Consideraciones clínicas sobre la posología de los anticoagulantes orales de acción directa

J. Sáez-Peñataro<sup>a,\*</sup>, C. Avendaño-Solá<sup>b</sup> y J.R. González-Juanatey<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 20 de noviembre de 2015; aceptado el 11 de abril de 2016

### PALABRAS CLAVE

Inhibidores del factor Xa;  
Farmacocinética;  
Farmacodinamia;  
Esquema de administración;  
Fibrilación auricular

### KEYWORDS

Factor Xa inhibitors;  
Pharmacokinetics;  
Pharmacodynamics;  
Administration regimen;  
Atrial fibrillation

**Resumen** Los anticoagulantes dicumarínicos han demostrado su eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Sin embargo, presentan desventajas como la necesidad de ajustar la dosis y la interacción con fármacos y alimentos. Por su parte, los anticoagulantes orales de acción directa se presentan como una alternativa eficaz y segura con un manejo clínico menos complejo. Existe un considerable debate sobre los criterios de selección de las pautas posológicas de los anticoagulantes orales de acción directa. Las diferencias entre ellos y sus pautas de administración han despertado dudas sobre los criterios de selección clínicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos que avalan dicha posología. Esta revisión analiza de forma crítica las evidencias disponibles y su impacto en la selección final del esquema posológico. © 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

### Clinical considerations on the posology of direct oral anticoagulants

**Abstract** The efficacy of dicoumarin anticoagulants has been shown in patients with nonvalvular atrial fibrillation. However, they have drawbacks such as the need to adjust the dosage and the interaction with drugs and food. Direct oral anticoagulants are an effective and safe alternative and have a less complicated clinical management. There is considerable debate on the selection criteria for the posology regimens of direct oral anticoagulants. The differences

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [jsaez@clinic.ub.es](mailto:jsaez@clinic.ub.es), [jsaezp@hotmail.com](mailto:jsaezp@hotmail.com) (J. Sáez-Peñataro).

among them and their administration regimens have raised questions about the clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic selection criteria that support the posology. This review critically analyses the available evidence and its impact on the final selection of the dosage regimen.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

## Introducción

La caracterización del perfil dosis-respuesta y dosis-seguridad de los medicamentos es un elemento esencial en su desarrollo. La evaluación dosis-concentración-repuesta incrementa las posibilidades de obtener una relación beneficio/riesgo favorable. En el caso de los anticoagulantes orales, un esquema de tratamiento óptimo debería mantener una actividad anticoagulante y un perfil de seguridad adecuados en el tiempo, sin oscilaciones ni necesidad de controles analíticos periódicos<sup>1,2</sup>.

La evaluación de la relación dosis-concentración-efecto ha variado dramáticamente en los últimos años, de forma que el enfoque tradicional (fase II del desarrollo clínico de medicamentos) queda hoy menos delimitado y está frecuentemente acelerado por la necesidad de optimizar el desarrollo clínico en un entorno altamente competitivo. Técnicas como la modelización farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD)<sup>3,4</sup> o la evaluación de dos esquemas posológicos en estudios «pivotal» tienden a reemplazar los estudios tradicionales de búsqueda de dosis. Sin embargo, el ahorro de tiempo y coste lleva aparejado un incremento notable del nivel de incertidumbre. En estas circunstancias, son los estudios de eficacia y seguridad en la población diana los que acaban determinando si la pauta posológica elegida muestra o no un perfil beneficio-riesgo favorable, aunque no por ello puede descartarse que otras pautas alternativas pudiesen haber sido razonables.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), tanto los inhibidores de la trombina (dabigatrán) como los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxabán) no escapan a esta complejidad y las pautas posológicas aceptadas para cada uno de ellos, diferentes entre sí, reflejan las incertidumbres mencionadas. En esta revisión analizamos las evidencias que fundamentaron la elección final de la pauta posológica, atendiendo a su relevancia para orientar la toma de decisiones clínicas de los prescriptores en la práctica asistencial diaria. Para ello, se abordan los fundamentos generales de la selección de dosis, analizando después la del esquema posológico durante el desarrollo clínico de cada fármaco.

## Principios farmacocinéticos y farmacodinámicos generales para la selección de la pauta posológica

En la caracterización PK/PD hay que considerar dos factores fundamentales: la concentración alcanzada en plasma y en

el órgano o tejido diana (biofase), y la duración del efecto. El curso de las concentraciones plasmáticas está determinado por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación<sup>5</sup>. Desde el plasma el fármaco debe distribuirse a biofase para producir su efecto. Por ello, serán la concentración y la vida media en biofase las que determinen el perfil temporal del efecto, más que la concentración en plasma. Hay múltiples factores (genéticos, fisiológicos y patológicos) que determinan el grado de variabilidad en los procesos farmacocinéticos. Se requiere ajustar las dosis a cada circunstancia individual cuando estos factores de variabilidad implican modificaciones relevantes intra- e intersujeto en las concentraciones plasmáticas y en biofase y tales modificaciones tienen repercusión clínica.

En el caso de los ACOD, dado que la diana son factores plasmáticos de la coagulación, las concentraciones plasmáticas constituyen una medida directa de las concentraciones en biofase. Sin embargo, el perfil temporal del efecto no solo depende de los factores farmacocinéticos, sino también del mecanismo de acción, puesto que en función de este, la duración del efecto podrá trascender a la presencia del fármaco. Un ejemplo lo encontramos precisamente con los fármacos antivitaminas K, cuyo efecto anticoagulante se mantiene durante el tiempo necesario para que, una vez desaparecido el antagonismo sobre la vitamina K, se sinteticen cantidades suficientes de nuevos factores de coagulación activos. Además del mecanismo de acción, existen otros factores farmacodinámicos como la potencia, la actividad intrínseca, la tolerancia farmacológica o los polimorfismos genéticos<sup>5</sup>, que pueden afectar la magnitud y duración del efecto independientemente de las concentraciones en plasma y la semivida de eliminación.

Es también importante considerar la interrelación de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. En estudios de ACOD en voluntarios sanos se observó un paralelismo aceptable entre la curva de concentraciones plasmáticas y parámetros farmacodinámicos, como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina o el tiempo de ecarina. No obstante, a pesar de este paralelismo, las curvas concentración-tiempo y efecto-tiempo no fueron superponibles, y en estos casos se observó que el efecto anticoagulante todavía persistía en la fase terminal de la curva de eliminación<sup>6-9</sup>.

Es importante destacar que la relación concentración-efecto no siempre es lineal y directa, ni igual para todos los parámetros farmacodinámicos<sup>10</sup>. En los estudios con voluntarios sanos, por ejemplo, el análisis del TTPa mostró un comportamiento farmacodinámico compatible con

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5683568>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5683568>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)