



**FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

**EVALUACIÓN COMPARATIVA ENTRE  
ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN  
DIRECTA Y ANTAGONISTAS DE LA  
VITAMINA K: EFICACIA, SEGURIDAD Y  
COSTE-EFECTIVIDAD**

Memoria de Trabajo Fin de Grado  
Sant Joan d'Alacant  
Junio 2025

**Autor:** Miriam Santonja García  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor:** Francisco Navarrete Rueda

*“A mis abuelos maternos y paternos.*

*Quienes han enfrentado esta enfermedad con admirable fortaleza a lo largo de los años. A pesar de las complicaciones sufridas, incluyendo episodios de trombos que los llevaron a estar ingresados en cuidados intensivos, pero siempre demostrando gran valentía.*

*Son, sin duda, un ejemplo de lucha y superación que me inspira profundamente.”*



# ÍNDICE

## RESUMEN

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1. Definición antagonistas de la vitamina K

##### 1.1.1. Acenocumarol

##### 1.1.2. Warfarina

#### 1.2. Definición anticoagulantes orales de acción directa

##### 1.2.1. Dabigatrán

##### 1.2.2. Apixaban

##### 1.2.3. Edoxaban

##### 1.2.4. Rivaroxaban

### 2. OBJETIVOS

#### 2.1. Objetivo general

#### 2.2. Objetivos específicos

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Estrategia de búsqueda

#### 3.2. Criterios de inclusión y exclusión

### 4. RESULTADOS

#### 4.1. Eficacia

#### 4.2. Seguridad de ambos fármacos

#### 4.3. Posibles interacciones

#### 4.4. Adherencia

#### 4.5. Evaluación económica

### 5. DISCUSIÓN

### 6. CONCLUSIONES

### 7. BIBLIOGRAFÍA

## RESUMEN

Los anticoagulantes son fármacos empleados para prevenir y tratar la formación de coágulos sanguíneos, lo que reduce el riesgo de enfermedades tromboembólicas. Esta condición es especialmente relevante en aquellos pacientes que están tratados con anticoagulantes, tanto con antagonistas de la vitamina K como con anticoagulantes orales de acción directa, debido a la necesidad de un control riguroso para garantizar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos asociados, como son las hemorragias.

En la presente revisión, se evalúan las diferencias entre ambos grupos de anticoagulantes. Por un lado, los anticoagulantes orales de acción directa, como el dabigatrán, rivaroxaban, apixabán y edoxabán, y por otro los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina y el acenocumarol, abordando diversos aspectos clínicos clave con el fin de determinar cuál presenta un perfil terapéutico más favorable en función del contexto clínico del paciente. Se analizan variables como la eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos, la seguridad frente a hemorragias, la adherencia al tratamiento, las interacciones farmacológicas, así como el coste económico asociado a cada opción terapéutica.

La revisión pretende aportar una visión crítica y actualizada que ayude a optimizar la toma de decisiones clínicas en el uso de anticoagulantes orales, facilitando la elección del tratamiento más adecuado según las características individuales de cada paciente. Al considerar factores como son eficacia, adherencia, seguridad y coste, se busca promover un abordaje más personalizado que contribuya a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de la población anticoagulada.

## 1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo se aborda la evolución de los anticoagulantes, su uso clínico y las innovaciones futuras como una comparativa. Actualmente, existen dos tipos de fármacos, por un lado destacan los antagonistas de la vitamina K y, por otro, los anticoagulantes orales directos, esenciales en el tratamiento de trastornos como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, es decir, se emplean para prevenir y tratar la trombosis. Se analizará su progreso, aplicación actual y perspectivas futuras, examinando su papel en la regulación del equilibrio fisiológico del cuerpo.

Los anticoagulantes, como su nombre indica, son fármacos diseñados para prevenir la formación de trombos, los cuales pueden suponer un peligro para el sistema circulatorio. En cuanto a su mecanismo de acción, se basa en la inhibición de diversos procesos dentro de la cascada de coagulación. Su progreso se remonta a principios del siglo XX, cuando en 1916 se descubrió la heparina, un anticoagulante extraído de células hepáticas caninas en un principio. Debido a su rápida acción y administración por vía parenteral, la heparina se convirtió en un tratamiento considerablemente utilizado por todos.

El uso de anticoagulantes requiere de un control para lograr un equilibrio preciso en el sistema hemostático. Una anticoagulación bien gestionada mantiene la fluidez de la sangre, además de evitar la formación de coágulos dañinos y reducir el riesgo de hemorragias graves, garantizando así una protección eficaz para los pacientes.

A pesar de su efectividad, la anticoagulación sigue constituyendo un desafío debido a la variabilidad en la respuesta de cada paciente, la necesidad de un seguimiento constante, controlando el INR de cada paciente y el equilibrio entre evitar coágulos sin aumentar el riesgo de hemorragia.

Hay varios aspectos a considerar en la gestión del uso de estos fármacos, entre ellos la demanda, ya que la alta incidencia de enfermedades tromboticas hace necesario un acceso más extendido a anticoagulantes efectivos. Por otro lado, destaca el envejecimiento de la población, debido a que la probabilidad de desarrollar coágulos incrementa de forma natural, lo que destaca la importancia de una anticoagulación específica en este ámbito. Y por último, la evolución de la terapias, ya que los avances tanto en fármacos como en las herramientas de seguimiento han optimizado la seguridad, la efectividad y la personalización del tratamiento anticoagulante. Estos aspectos resaltan la relevancia de profundizar en este campo para fomentar la innovación y mejorar el manejo de los distintos casos clínicos.<sup>1</sup>

## 1.1. DEFINICIÓN ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido los anticoagulantes más utilizados en los últimos 50 años para tratar a pacientes con riesgo de trombosis arterial y venosa.

Se emplean en la prevención y el tratamiento de eventos trombóticos, tanto en el sistema venoso como en el arterial. El propósito del tratamiento anticoagulante es reducir la capacidad de coagulación de la sangre para prevenir la formación de trombos, sin llegar a suprimirse por completo.

Los antagonistas de la vitamina K actúan inhibiendo la enzima vitamina K epóxido reductasa complejo 1 (VKORC1), fundamental para la activación de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X. La vitamina K desempeña un papel clave como cofactor en la síntesis de estos factores, esenciales para el proceso de coagulación sanguínea.

En España, los principales fármacos anticoagulantes que bloquean la acción de la vitamina K son el Acenocumarol y la Warfarina. Ambos se presentan como mezclas racémicas compuestas por dos enantiómeros. En el caso del Acenocumarol, se distinguen el S-acenocumarol y el R-acenocumarol, siendo este último el más activo. Por otro lado, en la Warfarina, el enantiómero S tiene una potencia de 2,7 a 3,8 veces mayor que el R.

Estos fármacos son altamente solubles en agua y presentan una elevada biodisponibilidad, lo que permite una rápida absorción en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, su farmacocinética presenta desventajas, lo que se traduce en una estrecha ventana terapéutica, lo que los hace especialmente sensibles a interacciones con otros fármacos, aumentando el riesgo de efectos adversos; la necesidad de un monitoreo frecuente y una alta susceptibilidad a interacciones con otros fármacos y con la alimentación, por lo que su dosificación se ajusta en función del índice normalizado internacional (INR). Mantener los niveles adecuados es crucial, ya que una concentración plasmática demasiado alta aumenta el riesgo de hemorragia, mientras que una demasiado baja eleva el riesgo de trombosis. En individuos sanos, el INR oscila entre 0,8 y 1,2, pero en pacientes anticoagulados se busca un rango de entre 2 y 3, o en algunos casos, entre 2,5 y 3,5, según la condición clínica del paciente.<sup>1</sup>

Además de su papel en la coagulación, los AVK afectan a todas las proteínas que dependen de la vitamina K, lo que puede provocar efectos adversos, como el aumento de la calcificación en la íntima y la media de los vasos sanguíneos. Estas limitaciones impulsaron la búsqueda de alternativas, lo que llevó al desarrollo de los anticoagulantes orales directos (ACOD), diseñados para actuar específicamente sobre el factor Xa y la trombina, que se abordarán más adelante.

Además, los ACOD también influyen en los receptores activados por proteasa (PAR), lo que les confiere efectos vasculares más allá de la hemostasia. Dado que la aterosclerosis se asocia con un estado de hipercoagulabilidad, el uso de anticoagulantes podría aportar beneficios en su desarrollo. Asimismo, la evidencia científica sugiere que un mayor consumo de vitamina K tiene un efecto positivo en la salud vascular. Esta revisión presenta una actualización sobre el uso de la terapia anticoagulante oral en la salud vascular, centrándose en su relación con la calcificación y la vitamina K.

### **1.1.1 ACENOCUMAROL**

El Acenocumarol, conocido también como Sintrom en su nombre comercial, es un anticoagulante oral de la familia de las cumarinas, que impide la acción de la vitamina K en la activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de las proteínas C y S, que intervienen en la retracción del coágulo, mediante la inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K. Esto prolonga el tiempo de coagulación de la sangre, ejerciendo un efecto antitrombótico. Su acción anticoagulante alcanza su punto máximo entre 24 y 48 horas tras su administración y puede persistir hasta dos días después de suspender el tratamiento.

En comparación con la warfarina, el acenocumarol tiene una duración de acción más corta, lo que facilita su manejo en caso de hemorragias. Sin embargo, puede presentar mayor variabilidad en su efecto, aumentando el riesgo de sangrado en tratamientos prolongados. En España, el acenocumarol es el anticoagulante cumarínico más utilizado.<sup>7</sup>

El acenocumarol es metabolizado principalmente por la enzima CYP2C9<sup>1</sup>, dando lugar a la 6- y 7-hidroxiación de ambos enantiómeros, como sus principales metabolitos. Su vida media de eliminación varía entre 8 y 11 horas. Aproximadamente, el 29% del fármaco se elimina a través de las heces, mientras que el 60% se excreta por la orina. La dosis inicial suele situarse entre 2 y 4 mg, y además puede ajustarse posteriormente en función del tiempo de protrombina.

Debido a la complejidad y variabilidad de la sangre, la dosificación y concentración de acenocumarol dependen de factores como la viscosidad sanguínea, la cantidad de plaquetas y la actividad de los factores de coagulación. Por esta razón, su administración requiere un control estricto, ya que su margen terapéutico es muy reducido. Es fundamental realizar un seguimiento diario del paciente para ajustar la dosis según necesidades. Sin embargo, con la experiencia en su uso, una vez que el INR se estabiliza en el rango óptimo, generalmente entre 2 y 3,6, los controles pueden espaciarse a varios días o incluso hasta 3 o 4 semanas.

### 1.1.2 WARFARINA

La warfarina, conocida también como Aldocumar, en su nombre comercial, es el anticoagulante oral más comúnmente utilizado para la prevención a largo plazo de complicaciones tromboembólicas en diversas enfermedades. En los últimos años, sus indicaciones se han expandido con la identificación de nuevas condiciones clínicas que aumentan el riesgo de trombosis.<sup>12</sup>

Este fármaco presenta particularidades que requieren un control riguroso, como la gran variabilidad en la dosis óptima para cada individuo, su estrecho margen terapéutico, múltiples interacciones con otros medicamentos y la influencia de la ingesta de vitamina K en su efectividad. Además, su uso conlleva el riesgo de hemorragias o recurrencias trombóticas, lo que hace necesario un monitoreo constante tanto clínico como de laboratorio.

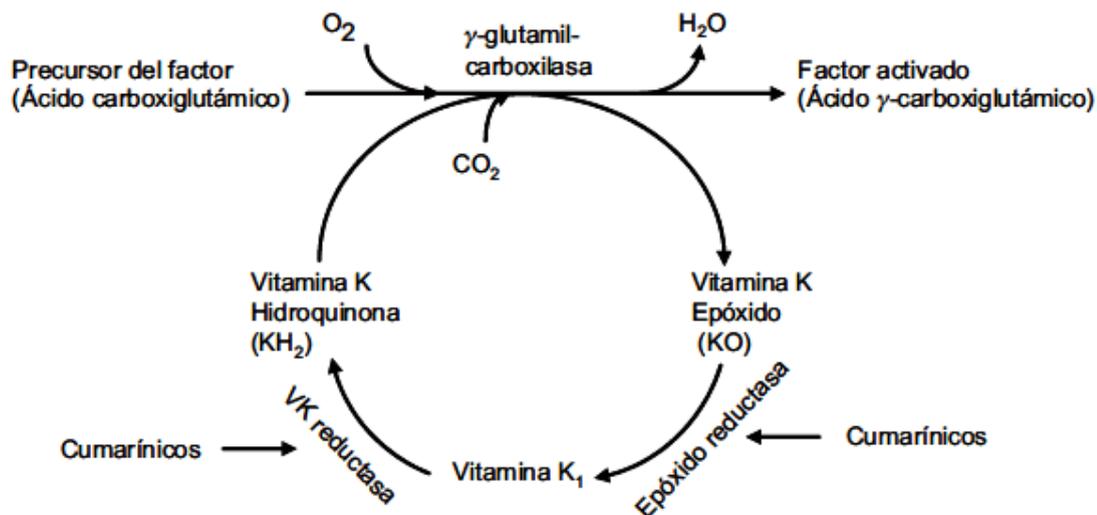
A pesar de sus limitaciones y más de cincuenta años de empleo en la práctica médica, la warfarina sigue siendo indiscutible y no ha sido completamente reemplazada por los anticoagulantes orales más recientes.

Los derivados cumarínicos, como la warfarina, son antagonistas de la vitamina K porque interfieren en la activación de factores de coagulación dependientes de esta vitamina. Entre ellos, algunos tienen función procoagulante (II, VII, IX y X)<sup>13</sup>, es decir, que ayudan a la formación de coágulos de sangre, como son la fibrina y la trombina, y otros que actúan como anticoagulantes naturales (proteína C, S y Z), es decir, que hacen más lento el proceso de formación de coágulos de sangre, evitando que las plaquetas se agrupen para formar un coágulo. Para activarse, estas proteínas requieren una modificación estructural que implica la carboxilación de residuos de ácido glutámico, formando ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico (Gla), lo que les permite unirse a calcio y fosfolípidos celulares, esenciales en la coagulación.

El ciclo<sup>12</sup> de la vitamina K es esencial para activar los factores de coagulación necesarios en la hemostasia. Comienza con un precursor inactivo que, gracias a la enzima  $\gamma$ -glutamil carboxilasa, se transforma en un factor activo con ayuda de oxígeno y dióxido de carbono, dando lugar al ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico. Durante este proceso, se requiere además la participación de vitamina K en su forma reducida, denominada vitamina K hidroquinona (KH<sub>2</sub>), la cual se oxida durante la reacción, transformándose en vitamina K epóxido (KO).

Para que el ciclo continúe y la vitamina K pueda volver a participar en nuevas reacciones de activación, debe ser reciclada. El epóxido de vitamina K se convierte primero en vitamina K<sub>1</sub> y luego nuevamente en vitamina K hidroquinona, mediante la acción de dos enzimas, la epóxido reductasa y la VK reductasa.

Este mecanismo cíclico asegura un suministro continuo de vitamina K activa con el fin de mantener que el equilibrio hemostático sea el adecuado.



**Figura 1.** Imagen del Ciclo de la vitamina K y activación de factores de coagulación<sup>13</sup>

## 1.2 DEFINICIÓN ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Desde 2008, los anticoagulantes orales directos (ACOD) se han incorporado progresivamente al arsenal terapéutico y su uso ha ido en aumento en diversas indicaciones. Los principales ACOD incluyen los inhibidores directos del factor Xa, como son el rivaroxabán, apixabán y edoxabán, así como el inhibidor directo de la trombina o factor IIa, el dabigatrán. A diferencia de los antagonistas de la vitamina K (AVK), estos fármacos actúan directamente sobre sus objetivos terapéuticos (factor Xa o trombina) sin necesidad de cofactores ni mecanismo indirectos. Su acción se centra en la vía común de la coagulación, donde bloquean de manera selectiva la actividad del factor Xa, previniendo así la formación de trombos patológicos. No obstante, al inhibir tanto la vía intrínseca como la extrínseca de la coagulación, también pueden interferir con la formación de coágulos beneficiosos que ayudan a detener el sangrado en vasos sanguíneos lesionados, lo que aumenta el riesgo de hemorragias.

Actualmente, los ACOD se han convertido en los anticoagulantes más utilizados en los países occidentales. Entre sus principales ventajas destacan su farmacocinética predecible, facilidad de uso y una ventana terapéutica más amplia, además de ofrecer un mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con los anticoagulantes orales tradicionales. En pacientes con fibrilación auricular y tromboembolismo venoso (TEV), han demostrado ser igual de eficaces que las heparinas y los AVK para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV), con un menor riesgo de hemorragia intracraneal y menor mortalidad.<sup>2</sup>

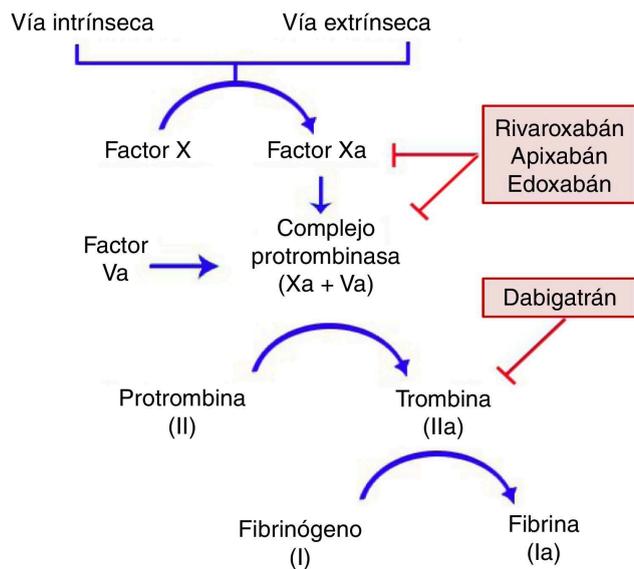
Sin embargo, hay ciertos grupos de pacientes en los que los ACOD no han demostrado suficiente eficacia o seguridad, están contraindicados o carecen de evidencia suficiente para su uso. Esto ocurre en personas con válvulas cardíacas protésicas o síndrome antifosfolípido, en quienes se ha observado que los ACOD son menos eficaces en comparación con los AVK.

Además, su seguridad y efectividad no han sido evaluadas de manera adecuada en pacientes con disfunción hepática, insuficiencia renal grave, alta tasa de filtración glomerular o en personas con un peso corporal extremo. También presentan un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en comparación con los AVK. Aunque los ACOD han demostrado beneficios significativos en términos de eficacia y seguridad frente a los antagonistas de la vitamina K, es importante señalar que, al tratarse de medicamentos más recientes, todavía no disponen de un volumen de evidencia tan amplio como el de los AVK. Por este motivo, su uso continúa siendo objeto de estudio en distintos contextos clínicos, con el fin de seguir evaluando sus resultados a largo plazo y en poblaciones específicas.

Por ello, el desarrollo de nuevas alternativas más seguras en estos escenarios representa un reto importante en la anticoagulación. Actualmente, los inhibidores del factor XI están siendo investigados como posibles opciones terapéuticas para mejorar la seguridad del tratamiento anticoagulante.

A continuación se muestra el mecanismo<sup>14</sup> de la cascada de coagulación, un proceso fisiológico para la formación de coágulos sanguíneos. Existen dos vías que activan la cascada: la vía intrínseca y la vía extrínseca. Ambas confluyen en la activación del Factor X, que al activarse se convierte en Factor Xa. Este en conjunto con el Factor Va, forma el complejo llamado protrombinasa, quien es responsable de convertir la protrombina (Factor II) en trombina (Factor IIa). La trombina, a su vez, actúa sobre el fibrinógeno (Factor I) para convertirlo en fibrina (Factor Ia), la cual es la proteína responsable de formar la red que estabiliza el coágulo sanguíneo.

En la figura 2 también se muestran algunos medicamentos anticoagulantes y su mecanismo de acción. Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán son inhibidores directos del Factor Xa, lo que significa que bloquean la formación del complejo protrombinasa y, por tanto, impiden la producción de trombina. Por otro lado, Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, evitando así la conversión del fibrinógeno en fibrina y, en consecuencia, la formación del coágulo.



**Figura 2. Mecanismo de acción de los ACOD<sup>14</sup>**

### 1.2.1 DABIGATRÁN

El etexilato de Dabigatrán es un profármaco oral que se convierte en dabigatrán activo en el organismo gracias a esterasas intestinales, hepáticas y plasmáticas. Actúa como inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, bloqueando tanto la trombina libre como la unida a la fibrina, lo que le otorga ventaja sobre anticoagulantes indirectos como la heparina.<sup>1</sup>

Al inhibir la trombina, interfiere en procesos clave de la coagulación como la formación de fibrina, la activación plaquetaria y la inhibición de la fibrinólisis.

Aunque su biodisponibilidad es baja, las dosis recomendadas garantizan niveles terapéuticos adecuados. La concentración máxima se alcanza en 1,5 horas y el equilibrio plasmático se logra en tres días.

El dabigatrán no es metabolizado por el sistema CYP450, eliminándose principalmente por vía renal (80%) y en menor medida por conjugación con ácido glucurónico y eliminación biliar (20%). Su vida media varía entre 8 y 17 horas, pudiendo alcanzar hasta 28 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

### 1.2.2 APIXABÁN

El apixabán es un anticoagulante oral de acción directa que inhibe de forma reversible y selectiva el factor Xa, tanto en su forma libre como unida al coágulo, sin afectar a otros factores de coagulación ni a la trombina. Su acción es independiente

del estado del FXa y no influye en la agregación plaquetaria. Al bloquear este factor, impide la generación de trombina y la formación de fibrina, actuando en ambas vías de la coagulación. Se utiliza en la prevención de ictus en fibrilación auricular no valvular, trombotoprolifaxis postquirúrgica y tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Tiene una biodisponibilidad del 50%, no afectada por los alimentos, alcanzando concentraciones máximas en 3-4 horas. Su vida media es de 12 horas y se elimina por metabolismo hepático (CYP3A4), excreción biliar, intestinal y renal (27%). Su farmacocinética estable y escasas interacciones permiten el uso de dosis fijas sin necesidad de control rutinario.

### **1.2.3 EDOXABÁN**

El edoxabán es un anticoagulante oral directo y altamente selectivo del factor Xa, con una afinidad unas 10.000 veces mayor por este factor que por la trombina. Fue aprobada por la FDA en 2015 para prevenir ictus y embolias sistémicas. Se administra una vez al día, no depende de la vitamina K y ofrece ventajas farmacológicas como rápida absorción, alcanzando su concentración máxima en 1,5 horas, una vida media de 9 a 14 horas y una biodisponibilidad del 58-62%.<sup>2</sup>

Su acción anticoagulante está relacionada con la inhibición de la trombina y la activación plaquetaria, y no se ve afectada por los alimentos ni por factores étnicos. Además, se elimina por vía renal y fecal, y es sustrato de la P-glicoproteína, transportador que regula la absorción y distribución de fármacos.

### **1.2.4 RIVAROXABÁN**

El rivaroxabán es un inhibidor oral potente y selectivo del factor Xa, que actúa bloqueando la generación de trombina al unirse directamente a los sitios activos del FXa, tanto en su forma libre como en el complejo de protrombinasa o unido a coágulos. Su estructura molecular, que incluye fracciones de clorotiofeno y morfolinona, le confiere una alta afinidad por los sitios activos del FXa, reforzando su eficacia anticoagulante.<sup>1</sup>

Se metaboliza principalmente en el hígado a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2C8, y parcialmente por vías independientes. Su vida media es de 5 a 9 horas en adultos jóvenes y de 11 a 13 horas en mayores, siendo más prolongada en casos de insuficiencia renal. Aproximadamente el 66% se elimina por vía renal y el resto por las heces, con una eliminación intestinal mediada en parte por la glucoproteína P.<sup>1</sup>

Alcanza su concentración máxima en plasma entre 2 y 4 horas tras la administración oral, con una biodisponibilidad del 80%. La exposición al fármaco es proporcional a la dosis y, en estado estacionario, no presenta acumulación significativa. Su farmacocinética ha sido evaluada tanto en adultos jóvenes como mayores, con dosis únicas y repetidas.

Considerando la información anterior, en el presente trabajo se abordará el estudio comparativo de los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales de acción directa, dos de las principales opciones terapéuticas en el manejo de patologías tromboembólicas. El objetivo es proporcionar una visión crítica y actualizada sobre ambos grupos farmacológicos, evaluando sus características clínicas y farmacológicas en relación con la eficacia, seguridad, coste, facilidad de uso e impacto en la calidad de vida del paciente. Este análisis comparativo ayudará a determinar qué alternativa presenta mejores resultados terapéuticos y mayor adaptación a las necesidades del paciente.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general**

El propósito principal de este estudio, mediante la revisión bibliográfica, es llevar a cabo un análisis comparativo entre los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales de acción directa, con el fin de ofrecer una visión crítica y actualizada sobre ambos medicamentos, analizando sus características clínicas y farmacológicas.

A través de esta evaluación se pretende identificar cuál de estas dos alternativas terapéuticas ofrece una mejor relación beneficio-riesgo, con el fin de analizar cómo cada una de estas opciones se adapta mejor a las necesidades individuales del paciente que requiere anticoagulación en un contexto clínico real.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Evaluación comparativa de las características de eficacia clínica en la prevención de eventos tromboembólicos
- Evaluación comparativa de la seguridad en relación con el riesgo de hemorragias
- Evaluación comparativa de la adherencia al tratamiento por parte del paciente
- Evaluación comparativa del coste económico que supone tanto para el paciente como para el sistema sanitario
- Evaluación comparativa de las posibles interacciones farmacológicas, tanto las directas como las indirectas.
- Evaluación comparativa del impacto en la calidad de vida de los pacientes.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Estrategia de búsqueda**

La metodología utilizada se centró en la selección de artículos procedentes de tres bases de datos científicas: Pubmed, Clinical Trials y Medline. Antes de iniciar las búsquedas, se estableció el término clave “anticoagulantes orales” como descriptor principal para definir la población de estudio. A partir de este concepto, se buscó el término equivalente en inglés y se llevó a cabo una primera búsqueda más generalizada respecto a los anticoagulantes orales, como se pudo comprobar, nos aparecieron distintos artículos, pero ninguno de ellos nos hablaba del tema en cuestión.

Por ello, se llevó a cabo una búsqueda más específica acerca de los anticoagulantes orales. Para ello se empleó como patrón de búsqueda “oral anticoagulants and vitamin K antagonist”. Utilizando los filtros, *last year* y *human*. Con esta búsqueda se obtuvo un total de 75 resultados, de los cuales se seleccionaron 9 aplicando los criterios de inclusión y exclusión que se detallan más abajo, siendo los que mejor se adaptaron al análisis comparativo del trabajo.

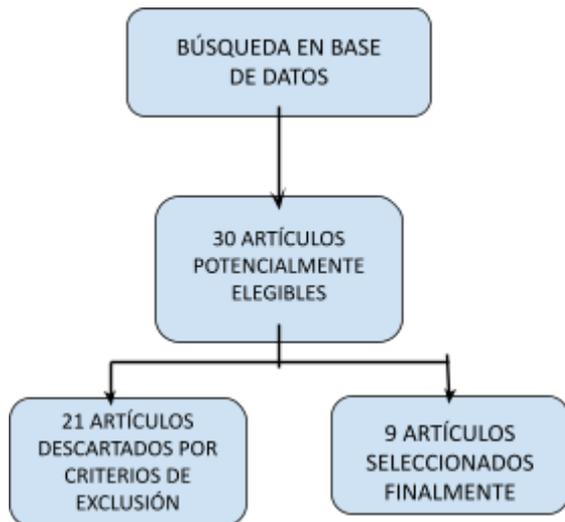
Además, también se emplearon para esta revisión referencias de estudios más completos, procedentes de revistas científicas de cardiología e incluso de la AEMPs.

#### **3.2. Criterios de inclusión y exclusión**

En cuanto a los criterios de inclusión, se consideraron exclusivamente aquellos ensayos clínicos que evaluaban el uso tanto de antagonistas de la vitamina K como de anticoagulantes orales de acción directa. Para ello, se incluyeron los ensayos clínicos publicados hasta la fecha de búsqueda, con el objetivo de recopilar la evidencia científica más completa y actualizada posible.

Asimismo, se seleccionaron los ensayos realizados en humanos, descartando aquellos que se hubieran llevado a cabo en modelos animales o in vitro.

Respecto a los criterios de exclusión, se descartaron los artículos cuyo idioma de publicación fuera distinto al español o inglés, para asegurar una adecuada comprensión y análisis del contenido. También se eliminó la duplicidad entre bases de datos, evitando así la repetición de resultados. Además, se excluyeron aquellos ensayos que no estuvieran disponibles en acceso directo, es decir “free full text” o que no pudieran consultarse a través del acceso personalizado de la Universidad, garantizando de esta manera la posibilidad de revisar íntegramente cada publicación seleccionada.



**Figura 3.** *Diagrama del proceso de selección de los artículos en la base de datos empleada.*

Como resultado del proceso de revisión y tras aplicar de manera rigurosa los criterios de exclusión y de inclusión previamente establecidos, se seleccionaron un total de 9 artículos. Estos trabajos cumplían con todos los requisitos definidos y presentaban un contenido alineado con el objetivo principal del análisis, lo que permitió abordar de forma adecuada la idea de estudio.

## 4. RESULTADOS

En este apartado se presentan los resultados de los ensayos clínicos relacionados con los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales de acción directa. A continuación, se exponen distintos conceptos a tener en cuenta para llevar a cabo el análisis comparativo de ambos medicamentos, teniendo en cuenta la eficacia, la seguridad, las interacciones, adherencia y la evaluación económica.

### 4.1 EFICACIA

Durante décadas los antagonistas de la vitamina K (AVK), como el acenocumarol y la warfarina, fueron la única alternativa para la terapia anticoagulante oral en la prevención de complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular. A pesar de ser uno de los anticoagulantes más antiguos y requerir controles periódicos, el acenocumarol sigue siendo una opción frecuente debido a su bajo coste. Según la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados, el 88,6% de los pacientes en tratamiento anticoagulante utiliza acenocumarol, lo que ha permitido un seguimiento prolongado en su prescripción durante más de 20 años. En contraste, en los países anglosajones, la warfarina es el anticoagulante más empleado.<sup>16</sup>

El uso de acenocumarol y de warfarina, al igual que el de otros medicamentos, puede estar asociado a Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRMs) o a Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNMs), los cuales afectan la salud del paciente y pueden impedir alcanzar los objetivos terapéuticos. Algunos estudios han vinculado el tratamiento anticoagulante con una elevada incidencia de PRMs, hospitalizaciones por efectos adversos y RNMs.<sup>17</sup>

Según un programa de seguimiento farmacoterapéutico en anticoagulación oral el tratamiento anticoagulante oral fue responsable del 83,02% de los PRMs detectados. Entre las causas más comunes se encontraron el ajuste de dosis, interacciones con otros medicamentos, alimentos, enfermedades o tabaco, incumplimiento del tratamiento y una administración inadecuada en cuanto a frecuencia o modo.

En España, entre 2010 y 2013, la incidencia anual de hospitalizaciones por efectos adversos a los anticoagulantes aumentó, representando el 6,38% del total. Una de las principales complicaciones asociadas a estos fármacos son las hemorragias graves. De acuerdo con la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados, el 7,5% de los pacientes tratados con anticoagulantes ha experimentado alguna complicación en los últimos 6 meses.

Hoy en día, los antagonistas de la vitamina K continúan siendo los fármacos más prescritos para la anticoagulación. Sin embargo, debido a sus características farmacocinéticas y algunos efectos adversos, se han desarrollado como alternativas los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa. Los estudios clínicos han demostrado que los anticoagulantes orales directos son una opción igual de eficaz que los AVK, con la ventaja de que no parecen inducir la calcificación vascular, un efecto secundario asociado a los AVK.

El uso de antagonistas de la vitamina K durante más de 60 años ha permitido conocer sus efectos tanto a corto plazo como a largo plazo en los pacientes. Sin embargo, presentan desventajas como una ventana terapéutica estrecha, lo que afecta su seguridad y eficacia, y requiere un monitoreo constante a través del INR. Además, su farmacocinética y farmacodinamia son variables debido a interacciones con otros fármacos, la metabolización a través del citocromo P450 y la influencia de la ingesta de vitamina K en la dieta. Los AVK, como la warfarina y el acenocumarol, tienen un inicio de acción lento, tardando entre dos y siete días en generar efecto, lo que hace necesaria su combinación inicial con otros anticoagulantes, como la heparina.<sup>14</sup>

Recientemente, se ha identificado que el uso de AVK puede provocar efectos adversos no relacionados con la coagulación, como la calcificación vascular, es decir la deposición de fosfato cálcico en la pared de los vasos sanguíneos y arterias, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y rigidez arterial. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado los anticoagulantes orales directos, que buscan ofrecer una alternativa más segura sin comprometer la eficacia. Inicialmente, se promovieron como una opción que no requería monitoreo de coagulación, a diferencia de los AVK. Sin embargo, estudios como el ensayo RE-LY con dabigatrán sugieren que ajustar su dosis según las concentraciones plasmáticas podrían reducir el riesgo de hemorragias graves hasta en un 30-40% en comparación con una warfarina bien controlada. Asimismo, se ha evidenciado que los niveles plasmáticos de dabigatrán pueden variar considerablemente entre pacientes debido a factores como interacciones farmacológicas, absorción gastrointestinal y metabolismo hepático y renal, lo que ha llevado a debatir si los ACOD también deberían ser monitoreados regularmente.<sup>4</sup>

Un desafío importante en la anticoagulación con AVK y ACOD es la necesidad de agentes de reversión y pruebas de coagulación para evaluar con precisión su efecto, especialmente en casos de sangrado, cirugías o sobredosis. En pacientes con hemorragias graves por warfarina, el 50% fallece en un plazo de 90 días, generalmente por hemorragias intracraneales. Para los AVK, existen protocolos bien establecidos para revertir su efecto con vitamina K y concentrados de complejo de protrombina, además de monitoreo mediante el INR.

Es importante señalar que la eliminación de los ACOD depende en parte de la función renal (80% para dabigatrán, 65% para rivaroxabán y 25% para apixaban), lo que los hace inadecuados para pacientes con insuficiencia renal grave. En cambio, los AVK se metabolizan principalmente en el hígado, por lo que siguen siendo la mejor opción para estos pacientes.

Además, los ACOD pueden aportar beneficios adicionales en la prevención de la aterosclerosis a través de la señalización de los receptores activados por proteasas (PAR). Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar si la suplementación con vitamina K podría detener o revertir la calcificación vascular. Los resultados de estos estudios podrían abrir la puerta a nuevas estrategias terapéuticas, como la combinación de ACOD con vitamina K, lo que podría mejorar tanto la coagulación como la salud vascular.

La anticoagulación oral ha sido una herramienta fundamental en la prevención y tratamiento de eventos tromboembólicos, especialmente en pacientes con fibrilación auricular y tromboembolismo venoso. Durante décadas, los antagonistas de la vitamina K, como el acenocumarol y la warfarina, han sido los fármacos más utilizados gracias a su eficacia comprobada a largo plazo.

Sin embargo, su estrecha ventana terapéutica, la necesidad de monitorización constante, las numerosas interacciones farmacológicas y su asociación con la calcificación vascular han limitado su uso y seguridad, especialmente en tratamientos prolongados.

La aparición de los anticoagulantes orales directos ha supuesto una alternativa prometedora, al ofrecer una acción más predecible, menor necesidad de controles rutinarios y un perfil de seguridad mejorado en cuanto a hemorragias intracraneales. No obstante, los ACOD no están exentos de riesgos, ya que su efectividad puede verse afectada por variaciones en las concentraciones plasmáticas, interacciones farmacológicas y la función renal del paciente. Además, la falta de monitorización regular podría dificultar la detección de problemas de adherencia o sobredosis.<sup>4</sup>

La tabla 1 muestra las características farmacológicas de los antagonistas de la vitamina K y los nuevos anticoagulantes orales, como dabigatrán, apixabán y rivaroxabán.<sup>1</sup>

Los ACOD destacan por su inicio rápido de acción, en contraste con los AVK, que requieren de 3 a 4 días. Además, eliminan la necesidad de monitorización rutinaria de la coagulación, a diferencia de los AVK.

En cuanto a biodisponibilidad, los AVK superan el 95%, mientras que dabigatrán es menor ( $\approx 6\%$ ) y apixabán y rivaroxabán alcanza más del 50%. La vida media varía considerablemente, siendo más prolongada en los AVK como el fenprocumón

(100-270h) y más corta en acenocumarol (2-20h), mientras que los ACOD presentan vidas medias moderadas.

Respecto al aclaramiento renal, los AVK no requieren eliminación renal, mientras que dabigatrán, apixabán y rivaroxabán presentan un 80%, 25% y 66%, respectivamente. La unión a proteínas es muy alta en los AVK (99%) y en rivaroxabán (>90%), pero menor en dabigatrán (35%). Además, los AVK presentan más interacciones farmacológicas, especialmente con inhibidores de CYP y la dieta, mientras que los ACOD tienen menos interacciones, aunque algunos, como rivaroxabán, pueden verse afectados por inhibidores del CYP3A4 y la P-gp.<sup>1</sup>

Finalmente, los ACOD cuentan con dosis fijas, en contraste con los AVK, que requieren ajustes basados en el INR. En resumen, los ACOD son más fáciles de manejar y requieren menos controles, aunque sus diferencias en biodisponibilidad y eliminación renal deben considerarse en la práctica clínica.

#### **De: Nuevos anticoagulantes orales: farmacología comparativa con antagonistas de la vitamina K**

Parámetros	AVK <sup>a</sup>	Dabigatrán	Apixabán	Rivaroxabán
Objetivo	VKORC1 (Factores II, VII, X, IX); proteínas C, S, Z	Factor II (trombina) (inhibidor directo)	Factor Xa (inhibidor director)	Factor Xa (inhibidor directo)
Comienzo	3-4 días	Rápido	Rápido	Rápido
Biodisponibilidad (%)	>95	~6	>50	>80
tmáx (h)	Variable	2	1-3	2,5-4
t1/2β (h)	Warfarina 35-45	12-17	8-15	5-9 (saludable); 9-13 (ancianos)
	Fenprocumón 100-270 h			
	Acenocumarol 2-20 h			
Aclaramiento renal (%)	0	80	25	66
Unión a proteínas (%)	99	35	87	>90
Participación de los CYP	CYP2C9	Ninguno	CYP3A4	CYP3A4
Interacciones	Inhibidores de CYP2C9, 3A4, 1A2; vitamina K en la dieta	Inhibidores potentes de la P-gp <sup>b</sup>	Inhibidores potentes del CYP3A4	Inhibidores potentes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp
Dosificación de AF	OD guiada por INR	110 mg o 150 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	20 mg una vez al día
Monitorización rutinaria de la coagulación	Sí	No	No	No

**Tabla 1. Tabla comparativa de los anticoagulantes orales<sup>1</sup>**

Los anticoagulantes orales de nueva generación, que actúan inhibiendo directamente el factor Xa o la trombina, presentan múltiples beneficios en comparación con los tradicionales antagonistas de la vitamina K. Aunque los AVK son económicos y han sido ampliamente investigados, su uso se complica por desventajas como un inicio de acción lento, una ventana terapéutica estrecha y un efecto anticoagulante impredecible, lo que incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

Por otro lado, los nuevos anticoagulantes orales ofrecen ventajas clave para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa y arterial. Destacan por su inicio de acción rápido, efectos anticoagulantes más estables y la ausencia de necesidad de controles de coagulación regulares. Además, presentan menor variabilidad en su efecto entre pacientes y una menor tendencia a interacciones farmacológicas, lo que los convierte en una opción más segura y conveniente para terapias a largo plazo.<sup>10</sup>

En contraste, los nuevos ACOD ofrecen un inicio de acción rápido, menor riesgo de interacciones con alimentos y fármacos, y un efecto anticoagulante predecible, lo que elimina la necesidad de monitorización rutinaria. Esto mejora su eficacia y reduce los efectos adversos graves. En particular, el dabigatrán, que inhibe la trombina, destaca por su acción reversible y menor riesgo de interacciones farmacológicas.

Si bien los nuevos ACOD tienen un costo inicial más alto que los AVK, los análisis farmacoeconómicos sugieren que su uso es rentable al reducir la necesidad de monitorización y el riesgo de complicaciones, tal y como se abordará posteriormente en el apartado dedicado al análisis comparativo farmacoeconómico. Los estudios disponibles indican que estos fármacos han mejorado la seguridad y eficacia de anticoagulación, marcando una nueva etapa en la terapia anticoagulante, haciéndola más segura, sencilla y eficiente.<sup>10</sup>

Aunque todos los nuevos ACOD son superiores farmacológicamente a los AVK, existen diferencias entre ellos. Por ejemplo, el dabigatrán tiene menor biodisponibilidad que el rivaroxabán y el apixabán, por lo que requiere dosis más altas. No obstante, su menor unión a proteínas podría ser una ventaja al reducir la variabilidad relacionada con la albuminemia y las interacciones por desplazamiento. En cuanto a las interacciones farmacológicas, los AVK presentan el mayor riesgo, seguidos por el rivaroxabán, el apixabán y, por último, el dabigatrán, que muestra la menor propensión a este tipo de interacciones.<sup>10</sup>

Tanto los AVK como los ACOD requieren una estricta adherencia al tratamiento para garantizar su eficacia y minimizar los riesgos de complicaciones trombóticas o hemorrágicas. La educación del paciente, el seguimiento médico y el apoyo del personal sanitario, especialmente del farmacéutico, son herramientas clave para mejorar la adherencia y la seguridad del tratamiento.

A pesar de los avances en la anticoagulación oral, todavía no existe un tratamiento ideal para todos los pacientes. La elección entre AVK y ACOD debe basarse en las características individuales del paciente, su función renal, la presencia de comorbilidades y la necesidad de monitorización. La investigación continua sobre la combinación de ACOD con suplementos de vitamina K y el desarrollo de nuevos

anticoagulantes podría ofrecer en el futuro opciones terapéuticas más seguras y eficaces, mejorando así la calidad de vida de los pacientes anticoagulados.

## 2.2. SEGURIDAD DE AMBOS FÁRMACOS

Los estudios clínicos han comparado los anticoagulantes directos con la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), demostrando que los ACOD ofrecen una eficacia igual o superior en la prevención de accidentes cerebrovasculares, además de una mayor seguridad, especialmente en lo que respecta a la reducción de hemorragias graves. Además, varios metaanálisis han indicado que los ACOD podrían contribuir a una menor mortalidad en este grupo de pacientes. En base a esta evidencia, las guías clínicas actuales recomiendan los ACOD como primera opción en el tratamiento anticoagulante de pacientes con FANV, siempre que no existan contraindicaciones, por encima de los AVK.<sup>10</sup>

La seguridad de estos fármacos se comprobó mediante un estudio, denominado “FANTASIIA”<sup>5</sup> (Fibrilación auricular: influencia del nivel y tipo de anticoagulación sobre la incidencia de ictus y accidentes hemorrágicos) llevado a cabo por la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología; cuyos objetivos fueron evaluar la calidad del tratamiento anticoagulante, además de examinar las características clínicas.

Este estudio, de carácter nacional y realizado en múltiples centros, fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de San Juan de Alicante y se desarrolló conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la normativa española de protección de datos. Consistió en un seguimiento prospectivo de pacientes con fibrilación auricular no valvular que llevaban al menos seis meses en tratamiento estable con anticoagulantes orales y que otorgaron su consentimiento informado para participar.<sup>5</sup>

El estudio FANTASIIA<sup>5</sup> fue concebido con el propósito de responder a ciertas dudas. Los resultados obtenidos muestran una tendencia a que los ACOD, como grupo, ofrecen una mayor eficacia y seguridad en comparación con el acenocumarol, el AVK más utilizado en España por la gran mayoría de pacientes, que son atendidos en la práctica habitual. Aquellos pacientes que estaban en tratamiento con ACOD al inicio del estudio presentaron una disminución estadísticamente significativa en todos los eventos analizados, ya sea ictus, embolia sistémica, hemorragias, mortalidad cardiovascular como mortalidad total; con reducciones de gran relevancia, que fueron desde un 32% menos en mortalidad total hasta un 62% menos en la incidencia de ictus en el análisis sin ajustar.

En la siguiente tabla se muestran las tasas brutas no ajustadas de eventos por cada 100 pacientes/año para los grupos tratados con AVK y ACOD. Los datos reflejan que los pacientes que comenzaron el estudio en tratamiento con ACOD experimentaron una menor incidencia anual en todos los eventos analizados. En comparación con el grupo tratado con AVK, los pacientes con ACOD presentaron una reducción significativa del 62% en la tasa de ictus, del 35% en hemorragias mayores, del 51% en muertes de causa cardiovascular y del 32% en mortalidad global. Además, el objetivo combinado (ictus, embolia, hemorragia y muerte) fue un 30% menor en el grupo de ACOD frente al de AVK. Estos resultados destacan la ventaja clínica de los ACOD en términos de seguridad y eficacia.

	Total (IC95%)	AVK (IC95%)	ACOD (IC95%)	p
Ictus	0,91 (0,68-0,91)	1,07 (0,79-1,46)	0,40 (0,17-0,97)	0,032
Embolia sistémica	0,97 (0,73-1,28)	1,13 (0,83-1,52)	0,48 (0,22-1,08)	0,046
Hemorragias mayores	2,99 (2,55-3,52)	3,28 (2,75-3,93)	2,13 (1,45-3,13)	0,044
Embolias/hemorragias mayores	3,88 (3,66-4,47)	4,29 (3,67-5,02)	2,64 (1,87-3,74)	0,012
Muerte cardiovascular	2,14 (1,77-2,58)	2,45 (2,00-3,00)	1,20 (0,72-1,99)	0,009
Muerte por cualquier causa	5,09 (4,51-5,76)	5,54 (4,83-6,34)	3,77 (2,83-5,01)	0,016
Ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte	7,98 (7,22-8,82)	8,64 (7,73-9,65)	6,03 (4,79-7,58)	0,005

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2:** *Tabla de las tasas brutas de eventos/100 pacientes/año en toda la serie y en los grupos de AVK y ACOD<sup>5</sup>*

Más allá de las ventajas que ofrecen los ACOD, en cuanto a su farmacocinética y farmacodinámica, como una acción anticoagulante estable, la ausencia de necesidad de controles regulares, y pocas interacciones con alimentos y otros medicamentos, tanto los ensayos clínicos realizados con los cuatro ACOD disponibles como los estudios observacionales recientes, han demostrado que estos fármacos son igual o más eficaces que los AVK en la prevención del ictus. Además, presentan un perfil de seguridad más favorable, especialmente en cuanto a la reducción de hemorragias graves, en particular, las intracraneales, e incluso muestran una reducción de la mortalidad en diversos metaanálisis.<sup>10</sup>

Desde una perspectiva clínica, los hallazgos sugieren que en pacientes con fibrilación auricular en España, el tratamiento con ACOD, en comparación con los AVK, se vincula con una disminución de los eventos adversos graves, incluida la mortalidad asociada a la enfermedad. Por ello, se considera que su uso debería

incrementarse en el país hasta equipararse al de otras naciones del entorno, con el objetivo de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

### 2.3. POSIBLES INTERACCIONES

La tromboembolia venosa, que incluye la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel global. El tratamiento convencional de la TEV con heparina de bajo peso molecular junto con antagonistas de la vitamina K ha demostrado ser efectivo; sin embargo, requiere un seguimiento constante en laboratorio y puede verse afectado por diversas interacciones con otros fármacos y la dieta. En los últimos años, el uso de anticoagulantes orales de acción directa ha aumentado significativamente, ofreciendo una alternativa más accesible y conveniente. Sin embargo, los ACOD tienen varias contraindicaciones, entre ellas el sangrado activo significativo, enfermedades con alto riesgo de hemorragia, insuficiencia hepática grave con coagulopatía y la administración concomitante de otros anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o AINEs, que pueden aumentar el riesgo de sangrado.

En ciertas condiciones, los ACOD deben ajustarse según la edad, el peso y la función renal, siguiendo las recomendaciones específicas de cada medicamento. Por ejemplo, el dabigatrán está contraindicado en insuficiencia renal grave  $\text{ClCr} < 30$  ml/min, mientras que rivaroxaban y apixaban no se recomiendan en pacientes con  $\text{ClCr} < 15$  ml/min. Edoxaban, por su parte, no debe utilizarse en pacientes con  $\text{ClCr} > 95$  ml/min debido al aumento del riesgo de ictus isquémico, aunque en aquellos con  $\text{ClCr}$  entre 15-50 ml/min se indica a una dosis reducida de 30 mg una vez al día. Además, en personas mayores de 80 años o con un peso menor a 60 kg, se recomienda una dosis reducida de apixaban (2,5 mg dos veces al día).<sup>1</sup>

Por otro lado, los AVK también presentan contraindicaciones, tanto absolutas como relativas. Entre las relativas se incluyen la hipertensión no controlada, enfermedad hepática grave, cirugías recientes y procedimientos que afecten el sistema nervioso, la columna vertebral o los ojos. Las contraindicaciones absolutas abarcan trastornos hemorrágicos graves o activos, incumplimiento del tratamiento y la monitorización del INR, embarazo, así como alergia o intolerancia a los AVK. Algunos estudios han señalado que, en ciertos casos, los riesgos del uso de warfarina pueden superar sus beneficios.<sup>1</sup>

En términos generales, los anticoagulantes orales de acción directa presentan pocas interacciones con otros medicamentos, lo que permite que puedan ser administrados junto con otros tratamientos sin mayores inconvenientes. No obstante, hay ciertos mecanismos de interacción que conviene tener en cuenta en este aspecto.

Uno de ellos, es la implicación del transportador P-gp (glicoproteína P), que interviene en la absorción intestinal de los ACOD (excepto el rivaroxabán) y también en su eliminación renal. En el caso del rivaroxabán, alrededor de dos tercios del fármaco se metaboliza a través del sistema enzimático CYP, principalmente la isoenzima CYP3A4. Varios medicamentos comúnmente utilizados en pacientes con fibrilación auricular, como el verapamilo, la dronedarona y la amiodarona, son también sustratos de P-gp, lo que puede llegar a influir en los niveles del anticoagulante en sangre.<sup>1</sup>

Por esta razón, no se aconseja combinar ACOD con medicamentos que actúan como inhibidores o inductores del CYP3A4, ya que podrían alterar la cantidad del fármaco en el organismo, incrementando o reduciendo su efecto.

El apixaban, por su parte, se elimina mayoritariamente sin metabolizar por el hígado y solo una pequeña parte pasa por el CYP3A4, por lo que sus interacciones con este sistema enzimático llegan a ser menos relevantes, en comparación con el rivaroxaban. Aún así, debe utilizarse con precaución si se administra junto con fármacos que son potentes inductores tanto de CYP3A4 como de P-gp.

El dabigatrán también tiene pocas interacciones relevantes, pero al igual que el rivaroxabán, es un sustrato de P-gp. Por ello, su uso conjunto con medicamentos como ketoconazol, verapamilo o amiodarona puede potenciar su efecto anticoagulante, mientras que la rifampicina puede reducirlo.

Algunos antibióticos como la eritromicina o la claritromicina también interfieren con estos anticoagulantes. La claritromicina, por ejemplo, inhibe tanto el CYP3A4 como la P-gp, lo que puede incrementar los niveles de anticoagulante en sangre, además del riesgo de sangrado. Por otro lado, medicamentos como la fenitoína y la rifampicina, que aceleran el metabolismo del CYP3A4, pueden reducir la eficacia del rivaroxabán. Estos son casos que se tienen que tener en cuenta a la hora de administrar este tipo de medicamentos, para ello es necesario tener un historial clínico del paciente con el fin de poder obtener toda la información de este y poder ajustar la dosis correcta y el medicamento adecuado.<sup>5</sup>

Es muy importante que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes, especialmente con antagonistas de la vitamina K, estén informados sobre las posibles interacciones con otras sustancias, ya que estas pueden alterar la eficacia del tratamiento o en otras circunstancias aumentar el riesgo de complicaciones, como sangrados o pérdida del efecto anticoagulante. Entre las interacciones más relevantes se encuentra el alcohol, cuyo efecto sobre el anticoagulante es impredecible, es decir que al mismo tiempo que puede influir potenciando el efecto, también puede disminuirlo según la cantidad y frecuencia de consumo. Algunos medicamentos como los fibratos, salicilatos y ciertos antibióticos, como las tetraciclinas, pueden intensificar la acción del anticoagulante, aumentando el riesgo

de hemorragias o como el caso de la rifampicina, la cual puede disminuir su efecto al acelerar su metabolismo y de esta manera, elevando el riesgo de trombosis. Por último, el omeprazol es otro caso, el cual puede dificultar su eliminación, elevando su concentración en sangre y el riesgo de sangrado.

En comparación con los antagonistas de la vitamina K, los ACOD, presentan una ventaja significativa, ya que tienen muchas menos interacciones farmacológicas. Los AVK, en cambio, son sensibles a una amplia variedad de fármacos, lo que puede generar alteraciones notables en su comportamiento en el organismo.

Además, a diferencia de los antagonistas de la vitamina K, cuya eficacia se puede ver influida por el consumo de ciertos alimentos -especialmente aquellos ricos en vitamina K-, los anticoagulantes orales de acción directa no presentan interacción con la dieta, lo que permite a los pacientes mantener una alimentación más libre sin comprometer la efectividad del tratamiento. Esta diferencia representa una ventaja importante, ya que el uso de AVK implica un cambio significativo en la vida del paciente, al requerir un control estricto de la dieta. Estos medicamentos pueden interactuar con diversos alimentos, lo que obliga a quienes los toman a seguir una alimentación restringida y adaptada, alejándose de su dieta habitual para no alterar la eficacia del tratamiento.

## **2.4. ADHERENCIA**

La adherencia de los pacientes al tratamiento es un reto clave en el manejo de enfermedades crónicas, especialmente en pacientes anticoagulados. Un cumplimiento terapéutico inadecuado no solo incrementa el riesgo de complicaciones, como trombosis o hemorragias, sino que también eleva los costes sanitarios. En el caso de pacientes con fibrilación auricular, esta situación puede tener consecuencias clínicas y económicas significativas.

El tratamiento con anticoagulantes orales, tanto los antagonistas de la vitamina K como los anticoagulantes orales de acción directa, requiere una adecuada adherencia para mantener tanto su eficacia como su seguridad. En el caso de los AVK, es fundamental mantener el INR dentro del rango terapéutico, siendo necesario un seguimiento frecuente mediante análisis. En cambio, los ACOD no requieren un control rutinario comparado con los AVK, lo que complica la evaluación de la adherencia, generalmente medida mediante la autodeclaración del paciente.<sup>3</sup>

Ambos tratamientos exigen que el paciente tome la medicación todos los días, preferiblemente a la misma hora, y siga estrictamente la dosis prescrita sin realizar modificaciones por cuenta propia. En caso de algún que otro olvido, se deben seguir pautas específicas, y si se omiten varias dosis, es necesario acudir al centro de

salud. En este caso, con el fin de prevenir olvidos, se recomienda el uso de pastilleros, alarmas y otros recordatorios visuales.<sup>9</sup>

Dado que los anticoagulantes pueden interactuar con múltiples fármacos, es imprescindible consultar con un profesional sanitario antes de iniciar nuevos tratamientos. Asimismo, en situaciones como intervenciones quirúrgicas, se debe valorar cuidadosamente la necesidad de interrumpir la anticoagulación según el riesgo individual de trombosis y sangrado. La dieta también juega un papel importante, sobre todo en los pacientes que usan AVK, quienes deben moderar el consumo de alimentos ricos en vitamina K y evitar productos de herbolario sin supervisión médica.<sup>9</sup>

Estudios recientes muestran una adherencia alta en pacientes tratados tanto con AVK como con ACOD, aunque esto contrasta con investigaciones anteriores que identificaban una baja adherencia, especialmente en los pacientes con ACOD. Entre los factores que influyen negativamente en el cumplimiento se encuentran la edad avanzada o muy joven, la polifarmacia, el deterioro cognitivo, la falta de seguimiento médico y un nivel socioeconómico bajo.<sup>11</sup>

Además, se ha identificado que haber experimentado un evento tromboembólico puede reducir la adherencia al tratamiento, ya que algunos pacientes asumen equivocadamente que la posibilidad de una recaída es baja. Esta percepción errónea puede verse reforzada por una sensación de bienestar tras un tiempo sin complicaciones, lo que lleva a minimizar la importancia de seguir con la medicación. Por ello, la ausencia de síntomas visibles favorece que algunos decidan interrumpir o disminuir la dosis por iniciativa propia.

La educación sanitaria se consolida como una herramienta fundamental para fomentar el cumplimiento terapéutico, especialmente en pacientes anticoagulados, donde la correcta administración del tratamiento y la comprensión de sus implicaciones resultan cruciales para evitar complicaciones graves. La implementación de programas educativos, personalizados y continuos ayudan al paciente a comprender la importancia del tratamiento, las posibles interacciones, los efectos secundarios y la actuación ante situaciones especiales como cirugías o eventos adversos. Por ello, la implicación de los profesionales sanitarios, incluyendo médicos, enfermeros y farmacéuticos, es clave para reforzar estos conocimientos, puesto que no solo mejora la adherencia, sino que también contribuye a una mayor seguridad, eficacia y calidad de vida del paciente.<sup>9</sup>

En particular, la farmacia comunitaria desempeña un papel relevante en la educación del paciente anticoagulado, actuando como un punto de atención sanitaria cercano, accesible y continuo. El farmacéutico no solo dispensa medicamentos, sino que también educa al paciente, resuelve posibles dudas, corrige creencias erróneas sobre su uso, además de orientar sobre el uso adecuado

del tratamiento. Su intervención contribuye a prevenir problemas relacionados con la medicación, mejorando la adherencia terapéutica y optimizando el uso racional de los fármacos.

Herramientas como el cuestionario MMAS-8, inicialmente desarrollado para la hipertensión, se han validado como instrumentos útiles, rápidos y económicos para evaluar la adherencia en pacientes anticoagulados. Un instrumento fácil de aplicar, que permite identificar el grado de adherencia terapéutica y las posibles barreras que presenta el paciente. La evidencia también sugiere que el monitoreo del INR en pacientes tratados con AVK y los controles clínicos periódicos en usuarios que utilizan ACOD, tiene un impacto positivo tanto en la adherencia al tratamiento como en la satisfacción del paciente. Estos controles permiten ajustar las dosis, evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento, además de reforzar la educación sanitaria, con el fin de mejorar los resultados clínicos.<sup>11</sup>

En conclusión, garantizar la adherencia al tratamiento anticoagulante tanto de AVK como de ACOD, requiere un enfoque multifactorial que combine educación sanitaria continua, seguimiento clínico adecuado, mediante el monitoreo rutinario o periódico, apoyo profesional y el uso de herramientas tecnológicas. Solo así se puede asegurar un uso eficaz y seguro de estos medicamentos, minimizando los riesgos y optimizando sus beneficios terapéuticos.

## **2.5. EVALUACIÓN ECONÓMICA**

Tanto los antagonistas de la vitamina K como los anticoagulantes orales de acción directa han demostrado ser eficaces y efectivos en la prevención de eventos cardioembólicos. Varios estudios señalan que los ACOD podrían representar una opción más costo-eficiente en comparación con los AVK. No obstante, aún existe escasa evidencia basada en datos reales que evalúe su impacto total en el gasto sanitario, considerando no solo el coste del medicamento, sino también los relacionados con la hospitalización y el seguimiento clínico.

Para llevar a cabo una evaluación económica de ambos fármacos anticoagulantes, se ha basado en un estudio, el cual realiza un análisis económico basado en datos poblacionales, con el objetivo de estimar el coste sanitario directo durante un periodo de un año en pacientes con fibrilación auricular, quienes reciben tratamiento con anticoagulantes orales en Cataluña<sup>8</sup>. Se comparan los tratamientos con antagonistas de la vitamina K y anticoagulantes orales de acción directa, utilizando un enfoque de análisis por intención de tratar.

Se incluyeron todos los pacientes atendidos en la atención primaria del "Servei Català de la Salut"<sup>8</sup> con diagnóstico de fibrilación auricular de al menos un año de evolución y que habían estado en tratamiento con AVK (warfarina o acenocumarol)

o con ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) desde al menos dos meses antes del inicio del estudio.

Los datos del estudio se obtuvieron de diversas fuentes oficiales, incluyendo bases de datos de atención primaria, registros de medicamentos dispensados, altas hospitalarias y tarifas publicadas por la Generalitat de Cataluña. El coste de hospitalización se estimó según el método de cálculo utilizado por el Servei Català de la Salut.<sup>8</sup>

Para ello, se utilizó un modelo de emparejamiento por puntuación de propensión en proporción 1:1 y sin reemplazo para seleccionar aleatoriamente a 1.500 pacientes tratados con ACOD, asignándoles un paciente con características similares en tratamiento con AVK. Además, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad actualizando los costes al año 2022 y proyectando su valor al 2024 aplicando las tasas de descuento pertinentes. En el año 2017, en Cataluña, se contabilizaban 82.034 personas con fibrilación auricular en tratamiento anticoagulante en el ámbito de la atención primaria; de ellas, 64.732 (79%) utilizaban AVK y 17.302 (21%) recibían ACOD.<sup>8</sup>

En la tabla 3 se pueden apreciar las estimaciones de los resultados para el año 2024. Se prevé que el coste sanitario directo se sitúe entre 257.246.394 y 257.743.969 euros, lo que equivale a un gasto por paciente de entre 3.041,09 y 3.046,98 euros en el caso de los AVK, y entre 3.490,37 y 3.497,12 euros para los ACOD.<sup>8</sup>

De acuerdo con estos hallazgos, el coste sanitario directo asociado al uso de AVK y ACOD para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular resulta comparable. Aunque los ACOD suelen indicarse en personas con un mayor riesgo cardiovascular inicial, estos implican menores gastos en hospitalizaciones y seguimiento clínico, debido a que estos medicamentos al ser más actuales no requieren de un monitoreo constante como en el caso de los antagonistas de la vitamina K, sin embargo, suponen un coste más elevado en cuanto al poder obtener dicho medicamento.<sup>6</sup>

Los mayores costes se observaron en pacientes que llevaron a cabo un cambio de tratamiento anticoagulante, siendo más alto en aquellos que cambiaron de AVK a ACOD, principalmente debido al aumento en los gastos por hospitalización. Tal como se mencionó previamente, al analizar la tabla se aprecia una diferencia notable entre ambos tratamientos, especialmente en lo que respecta a los costes asociados al uso de AVK.

Estos medicamentos implican un gasto elevado tanto en hospitalizaciones como en seguimiento, debido a la necesidad de un control riguroso, lo que conlleva múltiples visitas médicas a lo largo del tiempo en que el paciente se encuentra en tratamiento.

Y con una variación total en el coste entre ambos tratamientos que alcanza los 136.729.700 euros.<sup>8</sup>

Características	2024 (3,6% junio 2024)			2024 (3,4% diciembre 2024)		
	AVK	ACOD	TOTAL	AVK	ACOD	TOTAL
Costes (euros)	Total (por paciente)	Total (por paciente)	TOTAL	Total (por paciente)	Total (por paciente)	TOTAL
<i>FANV con anticoagulación</i>	64.732	17.302	82.034	64.732	17.302	82.034
<i>Hospitalizaciones</i>	96.122.553,59 (1.484,93)	26.001.370,21 (1.502,8)	122.123.924	95.936.988,81 (1.482,06)	25.951.174,51 (1.499,89)	121.888.163
<i>Tratamiento farmacoterapéutico</i>						
Precio venta laboratorio AVK	1.272.563,34 (19,66)	0 (0)	1.272.563,34	1.270.106,66 (19,62)	0 (0)	1.270.106,66
Precio venta laboratorio ACOD	0 (0)	15.710.982,14 (908,04)	15.710.982,1	0 (0)	15.680.652,06 (906,29)	15.680.652,1
Total coste farmacoterapéutico	1.272.563,34 (19,66)	15.710.982,14 (908,04)	16.983.545,5	1.270.106,66 (19,62)	15.680.652,06 (906,29)	16.950.758,7
<i>Seguimiento</i>						
Visitas médicas en atención primaria	42.037.731,81 (649,41)	9.022.939,62 (521,5)	51.060.671,4	41.956.577,89 (648,16)	9.005.520,82 (520,49)	50.962.098,7
Visitas a enfermería de atención primaria	48.407.995,05 (747,82)	4.668.977,01 (269,85)	53.076.972,1	48.314.543,32 (746,38)	4.659.963,54 (269,33)	52.974.506,9
Visitas médicas en hospital	3.230.559,74 (49,91)	981.548,28 (56,73)	4.212.108,02	3.224.323,14 (49,81)	979.653,4 (56,62)	4.203.976,54
Tiras para control INR	460.008,64 (7,11)	0 (0)	460.008,64	459.120,59 (7,09)	0 (0)	459.120,59
Pruebas de laboratorio	4.009.087,98 (61,93)	1.132.322,23 (65,44)	5.141.410,21	4.001.348,43 (61,81)	1.130.136,28 (65,32)	5.131.484,71
Otras pruebas complementarias	1.487.345,87 (22,98)	408.834,3 (23,63)	1.896.180,17	1.484.474,55 (22,93)	408.045,05 (23,58)	1.892.519,59
Total coste seguimiento	99.632.729,09 (1.539,16)	16.214.621,45 (937,15)	115.847.351	99.440.387,92 (1.536,19)	16.183.319,09 (935,34)	115.623.707
<b>Total (euros)</b>	<b>197.236.834,75 (3.046,98)</b>	<b>60.507.134,62 (3.497,12)</b>	<b>257.743.969</b>	<b>196.856.068,65 (3.041,09)</b>	<b>60.390.325,48 (3.490,37)</b>	<b>257.246.394</b>

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular; INR: índice internacional normalizado.

**Tabla 3.** *Tabla que refleja las diferencias económicas entre ambos medicamentos*<sup>8</sup>

En resumen, la diferencia en los costes sanitarios directos entre AVK y ACOD es mínima. Los AVK conllevan mayores gastos en seguimiento clínico y hospitalización, debido a que son medicamentos que requieren de monitorización cada cierto tiempo, con el fin de comprobar el rango de INR de cada paciente y de esta manera poder ajustar la dosificación correcta, mientras que los ACOD presentan un coste más elevado en términos de medicación, debido a que estos medicamentos a diferencia de los otros, no requieren de un control tan específico. No obstante, dado que los ACOD reducen significativamente los costes relacionados con el seguimiento y las estancias hospitalarias, su uso podría considerarse más favorable desde una perspectiva económica.

A continuación, se muestra una tabla resumen comparativa con los principales hallazgos y conclusiones que se extraen de la revisión bibliográfica llevada a cabo en relación con la eficacia, seguridad, adherencia, interacciones farmacológicas y evaluación económica de los AVK y ACOD.

<b>Criterio</b>	<b>Antagonistas de la Vitamina K (AVK)</b>	<b>Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD)</b>
<b>Eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia probada durante décadas.</li> <li>- Alta eficacia si el INR se mantiene en rango terapéutico (requiere control riguroso).</li> <li>- Menor eficacia en poblaciones con mal control del INR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Igual o superior eficacia en prevención de ictus en FANV y tromboembolismo venoso.</li> <li>- No requieren ajuste frecuente.</li> <li>- Resultados consistentes incluso en subgrupos como pacientes de bajo peso.</li> </ul>
<b>Seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor riesgo de hemorragia intracraneal.</li> <li>- Monitorización del INR permite ajuste, pero no evita eventos hemorrágicos.</li> <li>- Interacciones alimentarias y con múltiples fármacos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor riesgo de hemorragia intracraneal y eventos mayores.</li> <li>- Riesgo de sangrado gastrointestinal algo más alto con algunos ACOD.</li> <li>- Perfil de seguridad más favorable en estudios clínicos y en práctica real.</li> </ul>
<b>Interacciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muchas interacciones con alimentos (especialmente con vitamina K) y medicamentos (antiepilépticos, antibióticos, etc.).</li> <li>- Variabilidad en la respuesta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor número de interacciones significativas.</li> <li>- No interaccionan con la dieta.</li> <li>- Pueden interaccionar con inductores/inhibidores potentes del CYP3A4 y P-gp.</li> </ul>
<b>Adherencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adherencia más baja debido a: dieta restringida, variabilidad farmacocinética, necesidad de control constante.</li> <li>- Mayor dependencia del paciente y del sistema sanitario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejor adherencia observada: administración fija, sin controles INR frecuentes, menor impacto de la dieta.</li> <li>- Preferidos por pacientes.</li> </ul>
<b>Evaluación económica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamentos más baratos en precio directo.</li> <li>- Requieren controles INR frecuentes (mayor coste indirecto y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coste directo más alto, pero menor necesidad de monitorización.</li> <li>- Menores costes asociados a complicaciones y</li> </ul>

	carga para el sistema). - Mayor coste de complicaciones y hospitalizaciones	hospitalizaciones. - Evaluaciones indican que pueden ser <b>más costo-efectivos en el largo plazo</b>
--	--	--

#### 4. DISCUSIÓN

El manejo de la terapia anticoagulante representa uno de los mayores retos en la práctica clínica habitual, debido a la necesidad de encontrar un equilibrio preciso entre la prevención de eventos tromboembólicos y la minimización del riesgo de sangrado. Este equilibrio es especialmente difícil de alcanzar dada la amplia variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, influida por factores como la edad, comorbilidades, predisposición genética, hábitos de vida, estado funcional e interacciones con otros fármacos. Por este motivo, la individualización de la terapia anticoagulante es esencial para garantizar su eficacia y seguridad, evitando tanto complicaciones trombóticas como hemorrágicas.

La selección del anticoagulante más adecuado requiere una valoración personalizada que contempla tanto el perfil clínico del paciente como sus características farmacológicas y sociales. Pacientes con antecedentes de hemorragias, insuficiencia renal, peso corporal elevado o condiciones genéticas particulares pueden requerir ajustes específicos en la dosificación o incluso la elección de una molécula diferente. Además, diferencias biológicas como el sexo y variables como el peso corporal también deben considerarse, ya que afectan a la farmacocinética y la respuesta terapéutica. Este enfoque personalizado es fundamental para garantizar un abordaje terapéutico equitativo y eficaz en todos los perfiles de pacientes.

En este contexto, los anticoagulantes clásicos como la warfarina y la heparina han demostrado ser eficaces durante décadas, pero presentan importantes limitaciones. Su margen terapéutico estrecho obliga a un seguimiento constante mediante controles de INR y ajustes frecuentes de la dosis, lo que supone una carga clínica tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Además, su inicio de acción lento y la necesidad de tratamiento con anticoagulantes dificultan su manejo, especialmente en situaciones agudas o inestables. A estas limitaciones se suma la posibilidad de numerosas interacciones con alimentos, fármacos y factores metabólicos, lo que contribuye a una farmacocinética impredecible.

Por el contrario, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), han emergido como alternativas terapéuticas prometedoras. Estos fármacos ofrecen ventajas

significativas, como un perfil farmacocinético más predecible, un inicio de acción rápido, una vida media más corta y la posibilidad de administración en dosis fijas, sin necesidad de monitorización rutinaria del INR. Estas características han contribuido a su creciente uso en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular, así como en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Sin embargo, su aparente simplicidad no debe hacer olvidar que los ACOD también presentan limitaciones importantes. Aunque inicialmente se promovieron como medicamentos que no requerían monitorización, estudios como el RE-LY<sup>16</sup> han mostrado que el ajuste de la dosis en función de niveles plasmáticos puede reducir significativamente los eventos hemorrágicos, al menos en el caso del dabigatrán. Esto sugiere que, en determinadas situaciones clínicas, los ACOD podrían beneficiarse de un control individualizado, especialmente en pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o múltiples comorbilidades.

La adherencia al tratamiento es otro aspecto crítico. Aunque los ACOD reducen la necesidad de controles frecuentes, su corta vida media los hace especialmente sensibles a la omisión de dosis. Pacientes con regímenes terapéuticos complejos, deterioro cognitivo o barreras económicas pueden tener dificultades para mantener una adherencia adecuada, lo que incrementa el riesgo de complicaciones trombóticas. En estos casos, la elección del tratamiento debe considerar no solo la eficacia del fármaco, sino también la capacidad del paciente para seguir correctamente el régimen prescrito.

Además, la eliminación renal de muchos ACOD limita su uso en pacientes con insuficiencia renal grave. A diferencia de los AVK, que se metabolizan principalmente por vía hepática, los ACOD dependen en gran medida de la función renal para su excreción, lo que puede representar un riesgo en poblaciones vulnerables, como los ancianos. En estas situaciones, los AVK continúan siendo la mejor alternativa disponible. Asimismo, existen otras poblaciones en las que los ACOD están contraindicados, como mujeres embarazadas, niños, pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o aquellos con síndrome antifosfolípido o cáncer activo, debido a la falta de evidencia de seguridad y eficacia en estos contextos.<sup>15</sup>

En términos de reversión, tanto los AVK como los ACOD cuentan actualmente con antídotos efectivos. La vitamina K y los complejos protrombínicos son eficaces en el caso de los AVK, mientras que idarucizumab y andexanet alfa permiten revertir los efectos del dabigatrán y los inhibidores del factor Xa, respectivamente. No obstante, el acceso a estos agentes de reversión, especialmente los destinados a ACOD, aún puede estar limitado por razones económicas o de disponibilidad hospitalaria.<sup>15</sup>

En última instancia, la elección entre AVK y ACOD debe basarse en un análisis individualizado que contemple no solo criterios clínicos y farmacológicos, sino

también aspectos sociales y económicos. El coste de los ACOD continúa siendo una barrera importante para su uso en algunos sistemas sanitarios y pacientes. Aunque presentan numerosas ventajas, su precio elevado y la necesidad de una adherencia estricta hacen que los AVK sigan siendo una opción válida y, en muchos casos, preferente.

Por tanto, se concluye que el tratamiento anticoagulante debe abordarse desde una perspectiva integral, que combine criterios clínicos con un enfoque centrado en el paciente. La educación sanitaria, el seguimiento continuo y una buena comunicación entre el equipo de salud y el paciente son elementos clave para optimizar los resultados clínicos. Solo mediante una valoración global de todos estos factores será posible garantizar la eficacia terapéutica y la seguridad del paciente en el uso prolongado de anticoagulantes orales.

## 5. CONCLUSIONES

A lo largo de este trabajo se ha evidenciado que tanto los antagonistas de la vitamina K como los anticoagulantes orales de acción directa constituyen opciones eficaces, pero con perfiles muy distintos en cuanto a seguridad, manejo clínico, adherencia e impacto económico. Después de haber llevado a cabo las revisiones bibliográficas pertinentes y de analizar los resultados expuestos a lo largo de este trabajo, es posible llegar a las siguientes conclusiones:

- En cuanto a la eficacia, los ACOD han demostrado ser tan eficaces que los AVK en la prevención de ictus y embolias sistémicas, con la ventaja de una farmacocinética más predecible, inicio de acción rápido y dosificación fija.
- Los AVK siguen siendo la opción preferente en pacientes con válvulas mecánicas, síndrome antifosfolípido o insuficiencia renal grave, debido a su metabolismo hepático y mayor experiencia clínica acumulada.
- En cuanto a la seguridad, los ACOD presentan un menor riesgo de hemorragias graves, especialmente intracraneales, aunque requieren una adherencia estricta debido a su corta vida media, lo que puede comprometer su efectividad si se omiten dosis. Asimismo, debido a que se eliminan por vía renal, los ACOD no están indicados en pacientes con insuficiencia renal grave, siendo en estos casos preferible el uso de AVK.
- En relación con las interacciones, los ACOD presenta menos interacciones farmacológicas y alimentarias que los AVK, lo que simplifica el tratamiento y mejora la calidad de vida del paciente, aunque en algunos casos pueden verse afectados por fármacos que alteran la función de la P-glicoproteína o del citocromo CYP3A4.

- La adherencia al tratamiento es clave para garantizar su efectividad y reducir complicaciones. La educación del paciente, el seguimiento clínico y el papel del farmacéutico comunitario son determinantes para fomentar el cumplimiento terapéutico.
- Aunque los ACOD tienen un coste directo más elevado que los AVK, diversos estudios indican que resultan más coste-efectivos a largo plazo al reducir complicaciones, hospitalizaciones y controles analíticos, así como al mejorar la calidad de vida del paciente.

En conjunto, se concluye que la elección del anticoagulante adecuado debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características clínicas, funcionales y sociales del paciente. No existe un tratamiento superior, sino opciones que deben adaptarse a cada situación específica. La eficacia, la seguridad, la adherencia, las posibles interacciones y el impacto económico deben ser valorados de forma conjunta para poder ofrecer una atención farmacoterapéutica centrada en el paciente y basada en la evidencia.



## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2013;52(2):69–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0030-9>
2. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015;11:967–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
3. Barcellona D, Mameli A, Cornacchini S, Perra F, Diovaldi M, Farci N, et al. Patients' adherence to oral anticoagulants therapy: Comparison between vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol* [Internet]. 2021;333:162–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.003>
4. Chen K-H, Hsu Y-Y, Chou C-Y, Hsu C-C, Chang S-L, Yu W-C, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in low-weight patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2024;57(7):1268–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-024-03016-8>
5. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, Cequier Fillat Á, Roldán Rabadán I, Muñoz García J, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2020;73(1):14–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.003>
6. Al Saleh AS, Berrigan P, Anderson D, Shivakumar S. Direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in the outpatient setting: Comparative economic evaluation. *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 2017;70(3):188–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4212/cjhp.v70i3.1658>
7. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2015;68(12):1181–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.028>
8. Revista Española de Cardiología [Internet]. [Revespcardiol.org](http://Revespcardiol.org). Elsevier; [citado el 20 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-analisis-poblacional-del-coste-de-los-an-articulo-S0300893224004858-pdf>

9. De febrero de F de P 08. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) [Internet]. Gob.es. [citado el 20 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/PT-230-ACOD-FANV.pdf>
10. Yao Z, Gue Y, Lip GYH. Comparison of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: A global retrospective study. *Am J Med* [Internet]. 2025;138(3):468–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.10.042>
11. Use A. Acenocumarol: uso, adherencia y conocimiento del usuario. Oportunidades para la Atención Farmacéutica [Internet]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/jonnpr/v6n12/2529-850X-jonnpr-6-12-1427.pdf>
12. Royo LM. La warfarina [Internet]. *elfarmaceutico*. 2014 [citado el 20 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.elfarmaceutico.es/formacion-investigacion/salud/la-warfarina\\_104196\\_102.html](https://www.elfarmaceutico.es/formacion-investigacion/salud/la-warfarina_104196_102.html)
13. Quintero-González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Investigacion Clinica* [Internet]. 2010 [citado el 20 de mayo de 2025];51(2):269–87. Disponible en: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332010000200008](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332010000200008)
14. Cabezas-Calderon V, Bassas Freixas P, García-Patos Briones V. Anticoagulantes orales directos en cirugía dermatológica. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2020;111(5):357–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2019.10.002>
15. Guardia Martínez P, Avilés Toscano AL, Martínez Mayoral MA, Moltó Miralles J. ACOD frente a AVK en pacientes con fibrilación auricular y bioprótesis: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2023;76(9):690–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2023.02.001>

16. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2013;13:33–41. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587\(13\)70057-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587(13)70057-8)

