

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES. SU LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

La terapia en anticoagulación oral (TAO) cuenta con nuevas alternativas, los llamados “nuevos anticoagulantes orales”: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Al tratarse de “nuevos medicamentos” (identificados con el triángulo amarillo) hay que tener en cuenta los datos que se vayan publicando sobre su seguridad y perfil beneficio/riesgo en sus indicaciones.

Anticoagulantes orales actualmente disponibles

Actualmente se dispone de 5 anticoagulantes orales (ACO): **antagonistas de la vitamina K (AVK)** acenocumarol y warfarina; **inhibidor directo de la trombina**: dabigatrán etexilato; e **inhibidores directos del factor X activado**: rivaroxabán y apixabán.

Indicaciones de los anticoagulantes orales¹

Indicación	Profilaxis del embolismo venoso	Tratamiento del embolismo venoso	Fibrilación auricular no valvular	Prótesis valvulares	PostIAM	Miocardiopatía dilatada
Acenocumarol, Warfarina	X	X	X	X	X ¹	X
Dabigatran	X ²		X ³			
Rivaroxaban	X	X	X ³			
Apixaban	X ²		X ³			

(1) Con riesgo incrementado de complicaciones embólicas
(2) Sólo en pacientes sometidos a reemplazo de cirugía electiva de rodilla o de cadera
(3) Con uno o más factores de riesgo descritos posteriormente

Evidencias de los nuevos ACO^{2,3,4}

Los ensayos realizados con los nuevos ACO, teniendo en cuenta el NNT (número necesario de pacientes a tratar durante un año para evitar un evento en comparación con los AVK), muestran como resultado en las variables analizadas:

- *Reducción significativa del ictus y embolismo sistémico* (NNT: apixabán: 300; dabigatrán 150 mg: 168; dabigatrán 110 mg: no significativo; y rivaroxabán: 218)

- *Reducción del ictus hemorrágico* (NNT: apixabán: 435; dabigatrán 150 mg: 346; dabigatrán 110 mg: 403; y rivaroxabán: 555)

- *Infarto de miocardio o mortalidad por cualquier causa*: no hubo diferencias significativas.

- *Hemorragias digestivas*: tanto el dabigatrán a dosis de 150 mg como el rivaroxabán se asociaron a un incremento.

Sin embargo, se precisan más estudios para confirmar estos hallazgos pues todavía persisten dudas de su eficacia fuera del contexto de ensayos aleatorios, pues se debe tener en cuenta además otras consideraciones:

- El estudio RE-LY³ (dabigatrán) es un estudio **abierto**, y en él se vio un aumento de las tasas de hemorragia grave en los pacientes con Clcr 30-50 ml/min. Esto dio lugar a la nota de la AEMPS⁵ donde se contraindica en pacientes en dicha situación clínica.

- La FDA⁶ ha elaborado un informe donde el beneficio del dabigatrán solo es significativo frente a la warfarina cuando existía un peor control de INR.

- Se considera que el control de INR con los AVK es inadecuado cuando, durante el tratamiento, el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico (INR 2-3) es inferior al 60%. Este dato en el ensayo ROCKET-AF⁴ que comparó rivaroxabán con warfarina fue del 55% por lo que los resultados del mismo han de interpretarse con precaución.

Datos actuales comparativos entre los nuevos ACO frente a los AVK

A favor de los nuevos ACO	En contra de los nuevos ACO
<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de ictus y embolismo sistémico* -Menor riesgo de hemorragia intracraneal -Menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos -Disminución de la necesidad de controles <p>*NNT elevados. La relación coste eficacia aún no está clara, en parte porque los beneficios observados para los principales end-point son pequeños, en parte por la disminución de las diferencias cuando con el AVK el INR es el adecuado (entre 2 y 3).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal -Mayor frecuencia de dispepsia, que puede condicionar la adherencia -Vida media más corta, lo que en caso de olvido u omisión puede incrementar el riesgo de tromboembolismo -Se debe tener en cuenta el grado de insuficiencia renal o hepática (realizar control de la función renal antes y durante en tratamiento) -Ausencia de antídoto -Apixabán y dabigatrán se administran dos veces/día

Criterios para el uso de los nuevos ACO en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular (FANV)

El paciente debe cumplir **todos** los criterios siguientes (recomendaciones realizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sujetas a visado)⁵:

1. Presencia de FANV con indicación de tratamiento anticoagulante

La escala CHADS2⁷ valora el riesgo tromboembólico:

CHADS2	Descripción del factor de riesgo	PUNTOS
C	Historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H	Historia de hipertensión arterial	1
A	Edad > 75 años	1
D	Historia de diabetes mellitus	1
S	Historia de ictus/AIT	2

Una puntuación CHADS2 ≥ 2 , indica anticoagular, salvo contraindicación, mientras con una puntuación CHADS2 < 2 , la decisión terapéutica debe individualizarse o utilizar la escala CHADS2-VASc

CHADS2-VASc	Descripción del factor de riesgo	PUNTOS
C	Insuficiencia cardiaca congestiva/ disfunción ventricular izquierda (a)	1
H	Hipertensión Arterial	1
A	Edad > 75 años	2
D	Diabetes Mellitus	1
S	Ictus previo/AIT/tromboembolia	2
V	Enfermedad vascular (b)	1
A	Edad 65-74 años	1
S	Sexo femenino	1

a) Fracción de eyección < 40%
b) Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica.

Una puntuación CHADS2-VASc ≥ 2 : anticoagular; si puntuación CHADS2-VASc = 1, ACO o ácido acetil salicílico (AAS) 75-325 mg/día (ACO mejor que AAS); si puntuación CHADS2-VASc = 0, AAS 75-325 mg/día o no tratamiento.

2. Presencia de uno o más de los siguientes factores de riesgo:

Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos, fracción de eyección ventricular izquierda < 40%, insuficiencia cardiaca sintomática (clase ≥ 2 de la escala NYHA), edad mayor de 75 años, edad mayor de 65 años asociada a diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

3. Ausencia de contraindicaciones generales para la anticoagulación.

4. Presencia de al menos una de las situaciones clínicas siguientes:

4.1 Hipersensibilidad conocida o contraindicación al acenocumarol o warfarina.

4.2. Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico. Pues existe un mayor riesgo de HIC con los AVK que con los nuevos ACO.

4.3. Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples. Los nuevos ACO podrían representar un beneficio debido a su menor potencial para inducir HIC^{3,4}.

4.4.-Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves o episodios hemorrágicos graves (salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal, ya que dabigatran y rivaroxabán aumentaron el riesgo de dichas hemorragias), a pesar de un buen control de INR.

4.5.-Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%.

HAS-BLED	Descripción	PUNTOS
H ("Hypertension")	Hipertensión no controlada co PA sistólica ≥ 160 mmHg	1
A ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal (Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica $\geq 2,3$ mg/dl) o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB > 2 veces el límite superior normal, AST/ALT > 3 veces el límite superior normal, etc.).	1 o 2
S ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
B ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
L ("Labile INR")	INR inestable/alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E "Elderly"	Edad > 65 años	1
D ("Drugs and/or alcohol")	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, clopidogrel) y/o ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas a la semana	1 o 2

El periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos invasivos, manipulaciones dentales, etc. que conlleven la modificación de la dosis de AVK.

4.6.-Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

5. Ausencia de contraindicaciones específicas para los nuevos ACO.

6. Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o atención familiar/social que lo entienda.

7. Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.

8. Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, función renal y hepática,...).

CONCLUSIONES

Los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en:

- Pacientes en tratamiento con AVK y buen control de INR.
- Nuevos pacientes con FANV en los que esté indicada la anticoagulación.
- FA con afectación valvular.

Los nuevos ACO están recomendados en pacientes con FANV y otro factor de riesgo en aquellas situaciones clínicas o relacionadas con el control de INR (explicadas con anterioridad) que aconsejen su uso frente a los AVK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA)
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011; 365 (11): 981-92.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2009; 361 (12): 1139-51
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011; 365 (10): 883-91.
5. Informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha 19/12/2013. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/home.htm>
6. US Federal Drug Administration. Pradaxa (dabigatran) Medical Review. NDA 22-512. Sep 2010.
7. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.
8. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59: 193-7.
9. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2009; 72: 171-6

AUTORES

Montes Gomez E (Médico de Familia, DGPPAA), Álamo Martell MC (Médico de Familia, GAP de Gran Canaria), Moreno Valentín G (Médico de Familia, DGPPAA), Plasencia Nuñez M (Farmacéutica DGPPAA), De la Nuez Viera F (Farmacéutica DGPPAA), Pérez Mendoza M (Médico de Familia, DGPPAA), Rodríguez Segovia A (Farmacéutica DGPPAA), Luján García G (Farmacéutica DGPPAA). López Navarro A (Farmacéutica, DGPPAA).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008
Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jperment@gobiernodecanarias.org