

PRESENTE Y FUTURO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

PRESENT AND FUTURE OF ORAL ANTICOAGULANT TREATMENT.

L.J. García Frade.

Académico de Número.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Correspondencia: L.J. García Frade. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. C/Dulzaina. 47012 Valladolid-mail jgarciafra@aehh.or

Comunicación presentada el 17 de Diciembre de 2013

An Real Acad Med Cir Vall 2014; 51: 113-128

RESUMEN

Los nuevos anticoagulantes orales abren una nueva era en el tratamiento antitrombótico. Durante más de cincuenta años los antagonistas de la vitamina K han tenido el papel protagonista en el tratamiento anticoagulante oral. Sin embargo, los antagonistas de la vitamina K tienen múltiples limitaciones, incluyendo numerosas interacciones con otros fármacos y la necesidad de control biológico frecuente. Los nuevos anticoagulantes orales dirigidos ya contra trombina (Dabigatrán) o factor Xa ((Rivaroxabán y Apixabán), tienen una vida media corta en pacientes con función renal normal y una acción rápida. Miles de pacientes ya han sido tratados en ensayos clínicos en profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y arterial. Actualmente están aprobados en profilaxis de cirugía protésica de cadera y rodilla, fibrilación auricular no valvular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Además, hay datos preliminares de su potencial utilidad en síndrome coronario. Aunque todavía hay aspectos de debate tales como la actitud ante una hemorragia o ante procedimientos invasivos y muchos aspectos de su utilización no son familiares en la práctica clínica, parece que el paradigma de la anticoagulación oral ha cambiado. En el futuro, la pregunta será probablemente que paciente con indicación de anticoagulación no debe recibir un anticoagulante oral de acción directa.

Palabras clave: anticoagulante oral de acción directa, inhibidor de trombina, inhibidor de factor Xa, fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar

ABSTRACT

The alternative new oral anticoagulants open a new era in antithrombotic treatment. For more than half a century, vitamin K antagonists have defined oral anticoagulant therapy for the long-term management of thrombotic disorders. However, vitamin-K antagonists have multiple, well-known limitations, including numerous interactions with other drugs and the need for regular blood monitoring and dose adjustments. Novel anticoagulants are directed against either thrombin (Dabigatran) or factor Xa (Rivaroxaban and Apixaban), have a short half-life in patients with normal renal function and rapid onset of action. Thousands of patients in clinical trials in prophylaxis and treatment of venous and arterial thrombosis have been treated. Nowadays, they are approved for hip and knee replacement prophylaxis, non valvular atrial fibrillation, venous deep thrombosis and pulmonary embolism. Also, there are reports of their potential utility in recent coronary syndrome. Though open questions remains such as how to manage hemorrhage and invasive procedures and many aspects of their use will be unfamiliar to practicing clinicians, it seems that the paradigm of oral anticoagulation has completely changed. In the future, the question will probably be who should not receive a direct action oral anticoagulant.

Key words: direct action oral anticoagulant, thrombin inhibitor, factor Xa inhibitor, atrial fibrillation, deep venous thrombosis, pulmonary embolism.

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento anticoagulante oral hay que considerar como hitos históricos el descubrimiento de Dicumarol y Warfarina por K.P. Link en 1939 (1), y en la misma época la valoración de la vía extrínseca de la coagulación mediante el tiempo de protrombina por A. Quick (2), esta prueba presentaba una evidente correlación con la eficacia y seguridad de estos fármacos lo que facilitó su introducción como tratamiento anticoagulante. Sin embargo, la utilización de reactivos de tromboplastina de distintas procedencias y con diferentes sensibilidades a la acción de los agentes anti-vitamina K (AV-K) condicionó que los pacientes en EEUU presentasen para el mismo tiempo de protrombina mas manifestaciones hemorrágicas que los pacientes europeos. Cuarenta años después, en 1983 L. Poller y un comité de la OMS (3) establecieron la formula del INR que permitió homogeneizar los resultados obtenidos en diferentes laboratorios.

Durante más de 50 años la Warfarina ha sido la principal medicación para reducir el riesgo de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular, que es la indicación de anticoagulación mas frecuente. A pesar de su eficacia clínica, la Warfarina tiene múltiples limitaciones como ya hemos señalado, numerosas interacciones con otros fármacos, necesidad de monitorización regular y ajuste de dosis. Por ello, los clínicos y pacientes son proclives a aceptar anticoagulantes alternativos igualmente efectivos y más fáciles de administrar (4). Actualmente se encuentran en uso diversos anticoagulantes orales nuevos. El primer anticoagulante oral aprobado en fibrilación auricular desde la introducción de la Warfarina ha sido Dabigatrán, posterior-

mente han sido aprobados en nuestro país Rivaroxabán y Apixabán. Dabigatrán y su precursor Ximelagatrán actúan por inhibición directa de la trombina a diferencia de Rivaroxabán y Apixabán que actúan por inhibición directa de factor Xa libre y asociado al coagulo (5). En el momento actual tienen indicación aprobada para prevención y tratamiento antitrombótico tres nuevos anticoagulantes orales de acción directa (AOAD), Dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, Rivaroxabán y Apixabán, inhibidores del factor Xa, y se prevé que se aprobarán pronto otros agentes tales como Edoxabán y Betrixabán. Los dicumarínicos siguen siendo ampliamente utilizados pero tenemos otras opciones disponibles. Estos nuevos anticoagulantes orales se han comparado en múltiples ensayos randomizados con Warfarina, en estudios realizados en miles de pacientes y en diferentes indicaciones. Aportan ventajas sobre los dicumarínicos que consisten en un efecto anticoagulante predecible y rápido a dosis fijas, mínima interacción con fármacos y alimentos y no precisar monitorización del efecto anticoagulante.

Indicaciones de los nuevos anticoagulantes orales

Las indicaciones de estos nuevos anticoagulantes son muy amplias: profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazamiento de cadera o rodilla, fibrilación auricular no valvular y enfermedad tromboembólica venosa. Las indicaciones aprobadas en España coinciden en fibrilación auricular y reemplazamiento de cadera y rodilla para los tres fármacos ya señalados y esta aprobada la indicación de tromboembolismo venoso para Rivaroxabán y Apixabán aunque a la espera de financiación.

1. Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas

Se fundamenta en los siguientes ensayos clínicos:

Estudio randomizado, doble ciego, 2531 pacientes con artroplastia total de rodilla (6), Rivaroxabán 10 mg día, comenzando 6 a 8 h. tras cirugía o Enoxaparina s.c. 40 mg día, comenzando 12 h. antes de cirugía. Rivaroxabán fue superior a Enoxaparina en trombopprofilaxis con similar incidencia de hemorragias.

Estudio randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento, en pacientes con prótesis total de rodilla (7), 2,5 mg of Apixabán oral cada 12h vs. 30 mg de Enoxaparina s.c. cada 12 horas. Inicio a las 12 a 24 tras cirugía. Apixabán no logro demostrar no inferioridad pero tuvo menor incidencia de hemorragias significativas.

Estudio randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento, 5407 pacientes con prótesis total de cadera (8), Apixabán 2.5 mg oral cada 12h. vs. Enoxaparina 40 mg s.c. cada 24h. Apixabán se administró 12 a 24 h. tras cierre quirúrgico y Enoxapa-

rina 12 h. antes de cirugía. La profilaxis se mantuvo 35 días. La tromboprofilaxis con Apixabán se asocio con menor incidencia de tromboembolismo venoso, sin aumento de hemorragias.

Segun datos de una reciente revisión sistemática y metanálisis publicado en el *British Medical Journal* (9), Rivaroxabán se asocio con una reducción significativa del riesgo de tromboembolismo venoso comparado con Enoxaparina (riesgo relativo, RR 0,48, intervalo de confianza del 95%, 0,31-0,75, $p=0,001$), cosa que no sucede con Dabigatrán (RR 0,71, 0,23 – 2,12; $p=0,54$) ni Apixabán (0,82, 0,41-1,64; $p=0,57$).

En pacientes sometidos a artroplastia total de cadera y rodilla no se ha demostrado inferioridad del Dabigatrán sobre la Enoxaparina siendo igual de eficaz y seguro que esta. Rivaroxabán ha demostrado superioridad sobre la Enoxaparina en cuanto a la eficacia, pero con una tasa de hemorragia clinicamente relevante ligeramente superior, aunque no de hemorragia mayor. Apixabán ha demostrado no inferioridad respecto a Enoxaparina con una tasa de hemorragia relevante ligeramente inferior, sin diferencias en la hemorragia mayor.

2. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular

Dabigatrán (10)

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

Ictus, ataque isquémico o embolia sistémica previos.

Fracción de eyección ventricular izquierda <40%

Insuficiencia cardiaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NIYA)

Edad ≥ 75 años

Edad ≥ 65 años asociado a uno de los siguientes: diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión

Posología habitual: 150 mg cada 12 horas.

Ajuste de dosis: 110 mg/12 horas

Edad ≥ 80 años

Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min.)

Edad 75-79 años, cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej: peso <50kg, AAS, AINEs, clopidogrel)

Tratamiento con verapamilo

Datos de eficacia y seguridad

Dosis de 110 mg/12 h no inferioridad frente a Warfarina

Dosis de 150 mg/12 h superioridad frente a Warfarina

Ambas dosis: tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal inferior

Rivaroxabán (11)

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos

Posología habitual: 20 mg cada 24 horas.

Ajuste de dosis: 15 mg/24 horas

Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min)

Insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min).

Datos de eficacia y seguridad

No-inferioridad respecto a la Warfarina

Tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal inferior

Apixabán (12)

Pacientes con flutter auricular o FA no valvular persistente, paroxística o permanente y con uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales: ictus o embolia sistémica o TIA previos, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca sintomática o FEVI inferior o igual al 40%, reducción de la FEVI.

Apixabán en comparación con Warfarina redujo el riesgo de ictus o embolia sistémica ($p=0,01$), sangrado mayor en un 31% ($p<0,001$) y muertes ($p=0,047$). Resultados homogéneos en todos los subgrupos con perfil de seguridad aceptable y menor tasa de abandonos que con Warfarina.

Tratamiento presente de la fibrilación auricular no valvular

Aceptando que la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante debe individualizarse, puede establecerse como regla general que se recomienda antivitaminas K (AVK) hasta alcanzar un INR estable. Se debe informar al paciente de los beneficios y riesgos del tratamiento.

Antes del inicio se valorará la posible existencia de contraindicación al tratamiento. Algunas de estas circunstancias pueden no corresponder a contraindicaciones absolutas, debiendo valorarse cuidadosamente y de forma individual los beneficios y los riesgos de iniciar o suspender la terapia antitrombótica y las posibles alternativas terapéuticas para anticoagulación (p.ej.: utilización de heparinas para anticoagulación durante el embarazo, al menos durante el primer trimestre, ya que los AVK están contraindicados).

Las contraindicaciones para el inicio del tratamiento anticoagulante son:

Pacientes que no colaboren y no estén bajo supervisión. Por ejemplo: pacientes con deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos, no supervisados.

Embarazo.

Hemorragia aguda (al menos durante las dos primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrame pericardico y endocarditis infecciosa.

Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.

Hipertensión grave y/o no controlada.

Enfermedades hepáticas o renales graves (por el riesgo de sangrado).

Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia; hepatopatía asociada a coagulopatía; diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica; trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/mm³; aumento de la actividad fibrinolítica (p.ej. tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.) o tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

Debe valorarse además el estado general del paciente para lo que se realizará analítica que incluya hemograma, coagulación y bioquímica (función hepática y renal) y la posible interacción con medicaciones. Se comenzará con una dosis de Acenocumarol de 2-4mg según masa corporal y edad. Al inicio se harán controles frecuentes de INR cada 3 días la primera semana, para progresivamente aumentar a la semana, 15, 21 y 28 días. En caso de iniciar un tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales (AOAD) se deberá cumplir igualmente con los requisitos iniciales y prestar especial atención a la función renal y hepática. El inicio de la anticoagulación se realizará por parte de un servicio de Hematología, pudiendo posteriormente una

vez que el paciente este bien controlado, y según el modelo de trabajo de cada área, pasar a ser controlado en Atención primaria.

Se considera el uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con FA en (13, 14, 15):

Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de Acenocumarol o Warfarina.

Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.

Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal (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 AOAD podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC.

Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.

Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

Situaciones relacionadas con el control de INR. 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 tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65%, calculado por el método de Rosendaal (16). En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, 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 o dentales u otros procedimientos invasivos, etc., que conlleven la modificación de la pauta de AVK.

Atendiendo a el número de pacientes afectados, la indicación más relevante de anticoagulación es la fibrilación auricular (FA) no valvular. Los AOAD tienen una eficacia similar y en algunos casos superior, menor incidencia de hemorragias cerebrales. y una tendencia a una reducción de la mortalidad. Las guías europeas de cardiología (17) han situado a los AOAD como tratamiento de primera línea en base a su eficacia, seguridad con respecto a hemorragias mayores y facilidad de uso. Desde un punto de vista práctico, los pacientes con dicumarínicos que están bien controlados con INR en rango superior al 60-70% y sin complicaciones hemorrágicas deberían seguir con el tratamiento. En FA el beneficio se puede obtener en pacientes con rango terapéutico inferior al 65%, incapaces de estabilizar su INR a pesar de una buena adherencia al tratamiento, tras haber revisado hábitos alimenticios, fármacos conco-

mitantes e infecciones de repetición con antibioterapia. Además, los pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal tienen un mayor riesgo de recurrencia y deberían tratarse con AOAD. Otras indicaciones son: ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia cerebral, episodios tromboembólicos a pesar de buen control con dicumarínicos, hipersensibilidad a dicumarínicos o imposibilidad de acceso a control de INR. Aproximadamente un 18% de todos los pacientes con FA tendrían indicación.

3. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención de su recurrencia

Se fundamenta en los siguientes ensayos clínicos.

Estudio randomizado, abierto, de no inferioridad, que comparo Rivaroxabán (15 mg cada 12h. durante 3 semanas, seguido por 20 mg día) con Enoxaparina s.c.seguido por un antagonista de vitamina K (ya Warfarina o Acenocoumarol) durante 3, 6, o 12 meses en pacientes con trombosis venosa profunda, aguda y sintomática. En paralelo, se condujo un randomizado, doble ciego, de superioridad que comparo Rivaroxabán (20 mg día) con placebo durante 6 o 12 meses adicionales en pacientes que habían completado ya 6 o 12 meses de tratamiento para tromboembolismo venoso (18). Rivaroxabán ofrece un tratamiento simple, con un solo fármaco que puede mejorar el balance beneficio/riesgo de la anticoagulación.

Estudio randomizado, abierto, no inferioridad, con 4832 pacientes con embolismo pulmonar sintomático con o sin trombosis venosa profunda, Se comparo Rivaroxabán (15 mg cada 12h. durante 3 semanas, seguido por 20 mg día) con Enoxaparina seguido por antagonista de vitamina K durante 3, 6, o 12 meses (19). Rivaroxabán solo fue no inferior al tratamiento estándar del embolismo pulmonar y mejoro el perfil de riesgo hemorrágico.

Estudio randomizado, doble ciego, comparando Apixabán (10 mg cada 12h. durante 7 días, seguido por 5 mg cada 12h. durante 6 meses) con tratamiento convencional (Enoxaparina, seguido por Warfarina) en 5395 pacientes con tromboembolismo venoso agudo (20). Apixabán fue no inferior y se asoció con menor incidencia de hemorragia.

Estudio randomizado, doble ciego, que comparo dos dosis de Apixabán (2.5 mg y 5 mg, cada 12h.) con placebo en pacientes con tromboembolismo venoso que habían completado 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante. Apixabán se administro durante 12 meses (21). La anticoagulación extendida con Apixabán a dosis de tratamiento (5 mg) o tromboprolifaxis (2.5 mg), redujo el riesgo de recurrencia del tromboembolismo sin aumentar el riesgo de hemorragias mayores.

Dos doble ciego, randomizados, que compararon Dabigatrán 150 mg cada 12h. con Warfarina o con placebo en pacientes con tromboembolismo venoso que habían completado al menos tres meses de tratamiento (22). Dabigatrán fue efectivo

como tratamiento extendido del tromboembolismo venoso, con un menor riesgo de hemorragia significativa que Warfarina aunque mayor que con placebo.

Anticoagulantes orales en desarrollo

Los anticoagulantes pueden actuar sobre la iniciación, propagación o formación de fibrina, se pueden dividir según su acción sea directa uniéndose al enzima o indirecta uniéndose a cofactores plasmáticos. Los inhibidores directos del factor Xa son pequeñas moléculas que de forma reversible inhiben el factor Xa libre y el unido a plaquetas, esto les confiere una ventaja sobre los inhibidores indirectos. En la actualidad se están investigando nuevos inhibidores directos de Xa y trombina por vía oral. El gran número en desarrollo es un índice del interés suscitado por reemplazar a los dicumarínicos. Los inhibidores directos de la trombina inactivan tanto la trombina libre como la unida a fibrina. Al no unirse a proteínas plasmáticas no se afecta por las grandes cantidades de factor plaquetario 4 liberado en la proximidad del trombo rico en plaquetas y tienen una respuesta más predecible que los indirectos. La Tabla 1 (23) presenta el estado de los estudios en desarrollo.

TABLA 1. Anticoagulantes orales en desarrollo.

Fármaco	Fase
Rivaroxabán	3, aprobado profilaxis cirugía ortopédica
Apixabán	3, aprobado profilaxis cirugía ortopédica
Edoxabán	3
Darexabán	Estudio bloqueado
Betrixabán	2
TAK-442	2
LY-517717	Estudio bloqueado
Dabigatrán	3, aprobado cirugía ortopédica , fibrilación auricular
AZDO837	2

El impacto de estos nuevos fármacos se demuestra con un estudio randomizado, doble ciego que compara dos regímenes de Edoxabán cada 12h. con Warfarina en 21,105 pacientes con moderado-alto riesgo de fibrilación auricular (seguimiento de 2.8 años) (24). Ambas dosis de Edoxabán fueron no inferiores a Warfarina respecto a la prevención de ictus o embolismo sistémico, con menor incidencia de hemorragias y de muerte por causa cardiovascular.

Problemas prácticos

La utilización de AOAD plantea nuevos problemas prácticos. Las dosis difieren para cada fármaco y según la indicación, las pautas de administración varían entre una y dos dosis diarias. Todos ellos dependen en mayor o menor medida de la función renal, esta debe ser valorada al inicio y al menos anualmente. Hay que definir las pautas de actuación en diferentes intervenciones quirúrgicas (control biológico, necesidad o no de terapia puente con heparina, valorar la corta vida media de los fármacos), actuación ante complicaciones hemorrágicas, como revertir el efecto anticoagulante del tratamiento en ausencia de antídoto, controlar la adherencia al tratamiento y su uso en poblaciones especiales. Todo ello apoya que se requiere una educación del personal sanitario y del propio paciente.

Futuro de los nuevos anticoagulantes orales

Es evidente que los nuevos anticoagulantes orales presentan numerosas ventajas sobre los AVK. Las expectativas generadas por estos nuevos anticoagulantes son enormes.

Tras la aprobación de la indicación de profilaxis del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular se han desarrollado controversias para alguno de los nuevos anticoagulantes citados. Se ha hecho evidente que no existe unanimidad de opiniones de expertos.

1.- .Deben considerarse los nuevos anticoagulantes como fármacos de primera o segunda línea en la profilaxis de accidentes tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular?. Las posiciones en este punto son variables. Guías generadas en Reino Unido, NICE (25), favorecen una rápida introducción de los nuevos anticoagulantes orales en esta indicación. En contra de estas opiniones, las autoridades regulatorias suecas se inclinan por el continuismo con los AVK, basados en la seguridad del elevado porcentaje de tiempo en rango terapéutico conseguido en las unidades de tratamiento anticoagulante de ese país. Opiniones de expertos de las autoridades escocesas esta mas de acuerdo con el posicionamiento sueco que con el del Reino Unido. Las guías o consensos elaborados por el Ministerio de Sanidad (13), y expertos en diferentes instituciones evaluadoras en las distintas autonomías de nuestro país recomiendan en general que los anticoagulantes orales convencionales continúen siendo el tratamiento de primera línea y que los nuevos anticoagulantes orales se utilicen en subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de sus características. Es probable que el coste elevado de los nuevos anticoagulantes tenga un peso en las posiciones y recomendaciones de los distintos países y sociedades.

2.- Estudios en síndrome coronario agudo. Dos ensayos clínicos (26, 27) ofrecen resultados contrapuestos, en uno de ellos se redujeron los eventos isquémicos, en ambos casos se incremento la incidencia de hemorragias mayores, se requieren más datos para añadir esta indicación.

Estudio randomizado, doble ciego, comparando Apixabán 5 mg cada 12h. con placebo, además del tratamiento estándar antiplaquetario, en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente y al menos dos factores de riesgo adicionales de isquemia recurrente (26). La adición de Apixabán 5 mg cada 12h. al tratamiento antiplaquetario incremento el número de hemorragias mayores sin una reducción significativa de eventos isquémicos.

Estudio randomizado, doble ciego, en 15,526 pacientes con reciente síndrome coronario agudo, Rivaroxabán a dosis de 2.5 mg o 5 mg cada 12h. comparado con placebo, entre 13 meses hasta 31 meses (27). Rivaroxabán redujo el riesgo compuesto de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. Rivaroxabán aumento el riesgo de hemorragia mayor y hemorragia intracranial pero no la hemorragia mortal.

3.- Estudios en prótesis valvulares. Los escasos ensayos clínicos no apoyan esta indicación.

Estudio fase 2 de validación de dosis, en dos grupos de pacientes con reemplazamiento valvular aórtico o mitral en los últimos siete días y reemplazamiento al menos tres meses antes. Asignación 2:1 a Dabigatrán o Warfarina. La selección de la dosis de Dabigatrán (150, 220, or 300 mg cada 12h.) se basó en la función renal. La dosis de ajuste para obtener un nivel plasmático valle de al menos 50 ng per ml (28). El uso de Dabigatrán en pacientes con válvulas metálicas cardiacas se asoció con mayor riesgo de tromboembolismo y hemorragia.

4.- Coste económico y farmacoeconomía. Estudios de farmacoeconomía (29-31) originados en países anglosajones, sugieren beneficios coste/eficacia para los nuevos anticoagulantes orales en ciertas poblaciones de pacientes. Parece lógico tener reservas sobre si los datos de estos estudios puedan trasladarse a otros países con sistemas y costes sanitarios muy diferentes. Cualquier nuevo anticoagulante va a tener un coste directo superior a los dicumarínicos. Sin embargo, los estudios de farmacoeconomía realizados con AOAD, avalados por guías tan prestigiosas como NICE (25), apoyan su coste-efectividad, en base a eliminar los controles biológicos y a la reducción de efectos adversos graves como los derivados de una hemorragia cerebral.

5.- ¿Están los nuevos anticoagulantes orales indicados en pacientes que hayan sangrado previamente con AVK? Un dato consistente de los ensayos clínicos con los distintos nuevos anticoagulantes orales, es su menor índice de complicaciones hemorrágicas graves en el territorio cerebrovascular. Recomendaciones desde distintas guías y opiniones de sociedades sugieren que los pacientes que hayan tenido complicaciones hemorrágicas con los anticoagulantes clásicos, sean candidatos para el tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales. Sin embargo, cuando se revisan los ensayos clínicos, los pacientes con antecedentes de hemorragia han sido excluidos en la mayoría de estudios. Se trata en este caso de la contradicción de la opinión aparentemente sensata y la falta de información de los ensayos clínicos sobre este subgrupo de pacientes (32).

6.- Manejo perioperatorio de pacientes anticoagulados (anestesia epidural /analgesia). Los nuevos anticoagulantes orales afectan a los mecanismos de la hemostasia de una forma desigual. El hematoma y la hemorragia intradural, como consecuencia de protocolos de anestesia, tiene consecuencias devastadoras. Es preciso adaptar los protocolos para la anestesia/analgesia epidural o intradural en los pacientes sometidos a los nuevos anticoagulantes.

La experiencia con los nuevos anticoagulantes orales es limitada, las transiciones entre los anticoagulantes nuevos y los clásicos en el pre y post operatorio pueden variar para los distintos anticoagulantes descritos y es muy posible que en casos urgentes se deba optar por los procedimientos de anestesia general.

7.- Reversión de los nuevos anticoagulantes en casos urgentes. Los pacientes anticoagulados requieren ocasionalmente la reversión de la acción anticoagulante para llevar a cabo intervenciones o procedimientos de urgencia. Mientras que disponemos de diversas opciones (vitamina K, plasma fresco o complejos de protrombina) para revertir el efecto de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, no disponemos de alternativas con eficacia demostrada, que restauren los mecanismos de la hemostasia en pacientes sometidos a los nuevos anticoagulantes. Las fichas técnicas de los nuevos anticoagulantes (33, 34, 35) (aportan recomendaciones pero no pueden ofrecer soluciones concretas. Este es un problema que las empresas farmacéuticas e investigadores están intentando solucionar. Se están ensayando la eficacia de los concentrados de factores e investigando nuevos moléculas con capacidad de antagonizar específicamente el efecto de los nuevos anticoagulantes, avances que paliaran o solucionarían este problema. No podemos olvidar, que en el caso de los AVK clásicos los utilizamos durante varias décadas antes de aprobar la indicación de los complejos de protrombina para su reversión urgente.

8.- Adherencia al tratamiento. La vida media de eliminación para los nuevos anticoagulantes oscila entre 9 y 12 horas, la persistencia de la acción antitrombótica de los nuevos anticoagulantes es mas corta que la de otros fármacos utilizados en la profilaxis de eventos trombóticos. Existe cierta inquietud en los efectos de la falta de adherencia al tratamiento con los nuevos anticoagulantes y su eficacia real en poblaciones de pacientes fuera del control exhaustivo sobre los pacientes en los ensayos clínicos.

9.- Seguimiento ocasional vs. control rutinario. La ventaja inicial de los nuevos anticoagulantes es evitar los controles periodicos necesarios para los AVK. Tras la introducción de los nuevos anticoagulantes se está reconsiderando la necesidad de la determinación ocasional de los niveles o actividad del fármaco que permitiría el seguimiento del paciente, confirmar adherencia al tratamiento, detectar acumulaciones o interacciones, planificar procedimientos e incluso tranquilizar al paciente sobre la eficacia de su tratamiento. El seguimiento debería ser mas frecuente en pacientes de edad o con funciones renales y/o hepáticas afectadas. No existe una idea clara de quien debe realizar ese seguimiento

10.- Papel de las unidades de tratamiento anticoagulante: Unidades de trombo-sis.

Los pacientes anticoagulados están afectados por otras patologías y tratamien-tos asociados, con cierta frecuencia presentan sintomatología hemorrágica de bajo grado que requiere consulta y ocasionalmente precisan interrupción del anticoagulan-te, terapias de transición y restauración del tratamiento anticoagulante. No está bien determinado quien realizara esas funciones, una opción es que las unidades de trata-miento anticoagulante se reconviertan en Unidades de Trombosis.

11.- Necesidad de estudios post autorización en el paciente convencional (fue-ra de ensayo clínico). La importancia o insignificancia de las dudas y controversias planteadas anteriormente podrán resolverse en los próximos años. Es imprescindible que se planteen y lleven a cabo estudios postautorización que confirmen los resulta-dos de los ensayos en la situación clínica real y revelen las limitaciones de los estu-dios en la práctica real para poderlas corregir.

12. En España la utilización de AOAD respecto a dicumarínicos es considera-blemente inferior a la de otros países de la Unión Europea como Alemania, Bélgica y Francia. Mientras que la utilización en estos países oscila entre 14-22% en nuestro país se estima en 6-7%. La prescripción a nivel nacional está determinada por el in-forme de posicionamiento de la Agencia Española del Medicamento (13) y por las propias comunidades autónomas que limitan las indicaciones de ficha técnica. Existen también diferencias autonómicas en las autorizaciones del prescriptor (atención espe-cializada, primaria y urgencias). La prudencia nos hace considerar adecuada una in-troducción paulatina de los AOAD, acumulando experiencia sobre el tratamiento de pacientes fuera de ensayo clínico. Sin embargo, su uso en nuestro país puede ser inadecuado si se condiciona fundamentalmente a motivos económicos.

Los anticoagulantes orales clásicos (AVK) han sido utilizados durante mas de 50 años con sus inconvenientes, pero con una eficacia clínica indiscutible. Los nuevos anticoagulantes orales deben representar un avance sobre los clásicos, pero parece necesaria cierta precaución para que su introducción en la clínica sea lo eficaz que los ensayos anticipan. La evolución de las indicaciones y progresos con estos nuevos anticoagulantes orales en los próximos años nos permitirán tener una perspectiva más clara sobre alguna de las controversias ahora planteadas a nivel hipotético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Link K.P. The anticoagulant from spoiled sweet clover hay. *Harvey Lect.* 1943; 39: 162-216.
2. Quick A.J. The coagulation defect in sweet clover disease and the hamorrhagic chick disease of dietary origin. *Am J Physiol* 1937; 118(2): 260-275.
3. Requirements for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy (Requirements for biological substances n° 30, revised 1982). In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty third report. Annex 3, WHO technical Report Series, n° 687. Geneva: World Health Organization, 1983.
4. Mega J.L. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1052- 53.
5. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:1843-53.
6. Lassen, MR, Ageno W, Borris, LC. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358, 2765-2775.
7. Lassen, MR., Raskob, GE, Gallus A. Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *N Engl J Med* 2009; 361;594-604.9
8. Lassen, MR, Gallus, A, Raskob, GE. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med* 2010; 363, 2487-2498.
9. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *Brit Med J* 2012; 344:e3675. doi: 10.1136/bmj.e3675.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363:1877.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
13. Ministerio de Sanidad Servicios Socielas e Igualdad. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO. UT/V3/06062013 Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia

sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación 18 de junio de 2013

14. Schulman S, Crowther MA. How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119:3016-3023.
15. Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. *Hematology* 2010. American Society of Hematology Education Program Book. 2010; 221-228
16. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993; 69: 236-9.
17. Camm J, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2012; 14: 1385-413.
18. The EINSTEIN Investigators*. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363, 2499-2510.
19. The EINSTEIN-PE Investigators*. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366, 1287-1297.
20. Agnelli, G, Buller, HR, Cohen, A. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369, 799-808.
21. Agnelli, G, Buller, HR, Cohen, A. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism *N Engl J Med* 2013; 368, 699-708.
22. Schulman, S, Kearon, C, Kakkar, AK. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368, 709-18.
23. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e120S-151S.
24. Giugliano, RP, Ruff, CT, Braunwald, E. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. 2013; 369, 2093-2104.
25. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE technological appraisal guidance 249. March 2012.
26. Alexander, JH, Lopes, RD, James S. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365, 699-708.
27. Mega, JL, Braunwald, E, Wiviott, SD. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366, 9-19.
28. Eikelboom, JW, Connolly, SJ, Brueckmann, M. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369, 1206-14.
29. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011; 343:d6333 doi: 10.1136/bmj.d6333.
30. Sorensen SJ Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic em-

- bolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011; 105:908-919.
31. Shimoli V, Gage SBF. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011; 123:2562-2570.
 32. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. G. Escolar Albadalejo, LJ. García Frade, M^ªF Lopez Fernandez, V. Roldán Schilling. www.aehh.es, www.seth.es.
 33. Ficha tecnica Dabigatran (Pradaxa).
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf34
 34. EMA. Ficha tecnica Rivaroxaban (Xarelto).
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. 2012.
 35. EMA. Ficha tecnica Apixaban (Eliquis).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf 2012.