

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

NEW ORAL ANTICOAGULANTS AGENTS: PRESENT SITUATION

Luis Javier García Frade¹, Beatriz González Mena, Beatriz Albarrán Severo,
Giselle Andujar Troncoso, Borja Cidoncha Morcillo

¹*Académico de Número, Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Correspondencia: Dr. L.J. García Frade, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega. C/ Dulzaina, 47012 Valladolid. E-mail: jgarciafra@aejh.org

Comunicación presentada el 29 de Noviembre de 2012

An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 99-112

RESUMEN

En los últimos cincuenta años los antagonistas de la vitamina K han permitido el tratamiento crónico de los procesos trombóticos. A pesar de su eficacia clínica, los antagonistas de la vitamina K tienen múltiples limitaciones, incluyendo numerosas interacciones con fármacos y la necesidad de monitorización regular y ajuste de dosis. La alternativa de los nuevos anticoagulantes orales, al menos tan eficaces, más seguros y más fáciles de administrar, abre una nueva era en el tratamiento antitrombótico. Estos agentes están dirigidos contra la trombina (Dabigatrán) o contra el factor Xa (Rivaroxabán y Apixabán), tienen una vida media de unas 12 horas en pacientes con función renal normal y un tiempo para alcanzar su máxima actividad de dos a tres horas. Aunque se han tratado miles de pacientes en ensayos clínicos en prevención y tratamiento de trombosis venosa y arterial, se necesita más experiencia en la práctica diaria. Son temas a debate cómo actuar ante una hemorragia, ante procedimientos invasivos, necesidad de terapia puente, el tratamiento de sobredosis y la presente ausencia de antídoto.

Palabras clave: Inhibidor de trombina, inhibidor de factor Xa, fibrilación auricular, trombofilia, trombosis arterial, trombosis venosa.

SUMMARY

For more than half a century, vitamin K antagonists have defined oral anticoagulant therapy for the long-term management of thrombotic disorders. Despite its clinical efficacy, vitamin-antagonists have multiple, well-known limitations, including numerous interactions with other drugs and the need for regular blood monitoring and dose adjustments. The alternative new oral anticoagulants that are at least equally efficacious, safer and easier to administer, open a new era in antithrombotic treatment. These agents are directed against either thrombin (Dabigatran) or factor Xa (Rivaroxaban and Apixaban), have a half-life around 12 hours in patients with normal renal function and a time to peak anticoagulant activity of two or three hours. Though thousands of patients have been treated in clinical trials in venous and arterial thrombosis, more experience is needed in ordinary practice. Open questions remain such as

how to manage hemorrhage, invasive procedures particularly on emergency, resumption following procedures, need of bridging with heparin, treatment of overdoses and the present absence of antidote.

Keywords: Thrombin inhibitor, factor Xa inhibitor, atrial fibrillation, thromboprophylaxis, arterial thrombosis, venous thrombosis.

ANTECEDENTES

Desde el descubrimiento de Dicumarol y Warfarina por K.P. Link en 1939 (1) hasta la publicación de su uso terapéutico en la Clínica Mayo solo trascurrieron cuatro años. A partir de su utilización inicial en profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) las indicaciones se extendieron a la profilaxis en válvulas protésicas cardiacas, fibrilación articular y prevención secundaria del infarto de miocardio. En la misma época, A. Quick (2) había descrito la valoración de la vía extrínseca de la coagulación mediante el tiempo de protrombina y esta prueba presentaba una clara correlación con la eficacia y seguridad de estos fármacos. 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. Esta discrepancia no se solucionó hasta cuarenta años después, cuando 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.

Los fármacos AV-K presentan una serie de limitaciones, acción lenta, necesidad de tratamiento puente, gran variabilidad interindividual con requerimiento de dosis variables, margen terapéutico estrecho e interacción significativa con fármacos y alimentos, por todo ello necesitan monitorización. Su acción de reducir ciertas proteínas VK dependientes condiciona como efectos adversos colaterales la necrosis cutánea y la osteoporosis.

Por tanto, existen razones para monitorizar AV-K, se dispone de un método de laboratorio (T° de Quick, INR) y hay relación probada entre monitorización con esta prueba y balance eficacia/seguridad.

Si revisamos las propiedades del anticoagulante ideal: oral (una vez al día), dosis respuesta lineal, ventana terapéutica amplia, acción rápida, antídoto eficaz, no necesidad de control biológico, no interacciones con fármacos o alimentos, amplio rango de indicaciones, no efectos adversos, no control genético y coste adecuado, observamos que los AV-K solo reúnen alguna de estas propiedades.

IMPACTO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Como señala J.L. Mega (4) en un editorial del *New England Journal of Medicine* del 15 de septiembre de 2011, 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 más 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. Actualmente se encuentran en desarrollo diversos anticoagulantes orales nuevos. Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán son los que tienen más avanzados el proceso de ensayos clínicos. El primer anticoagulante oral aprobado en fibrilación auricular desde la introducción de la Warfarina ha sido Dabigatrán, por ello lo utilizaremos como referencia en la exposición, sin que ello signifique una preferencia respecto a los otros compuestos. Dabigatrán y su precursor Ximelagatran 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 coágulo (5) (Fig. 1).

El previsible impacto creciente de los nuevos agentes orales en el tratamiento antitrombótico nos obliga a conocer en profundidad sus características farmacocinéticas (tabla 1), tienen una vida media claramente más corta que los AV-K, una diana específica y administración oral en una o dos dosis diarias.

Si tomamos como ejemplo el etxilato de Dabigatrán, este es un anticoagulante oral de bajo peso molecular, inhibidor de la trombina, tanto libre como unida a fibrina. Es una prodroga que se transforma en su forma activa, Dabigatrán. Después de su ingestión el pico de acción máxima se encuentra alrededor de 2 horas y su vida media es de 12-17 horas, la Fig. 2 señala como a los 4 y 7 días las curvas son similares en ambos sexos (6). Apixabán alcanza C_{max} a las 3-4h., su vida media de 12h. aconseja su administración dos veces al día.

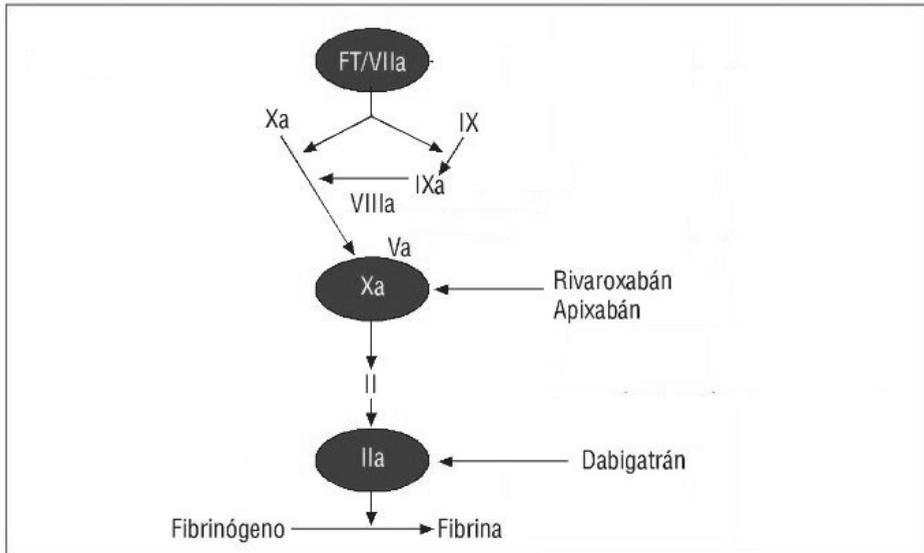


Fig 1. Mecanismo de acción de los nuevos anticoagulantes orales.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixabán
Objetivo	Trombina	Xa	Xa
T° pico (hr)	2-3	3	3
Vida media (hr)	12-17	5-9	9-14
Biodisp. (%)	6	80	>50
Exc. Renal (%)	80	66	25
Dosis oral	Dos/ día	Una/ día	Dos /día

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes-

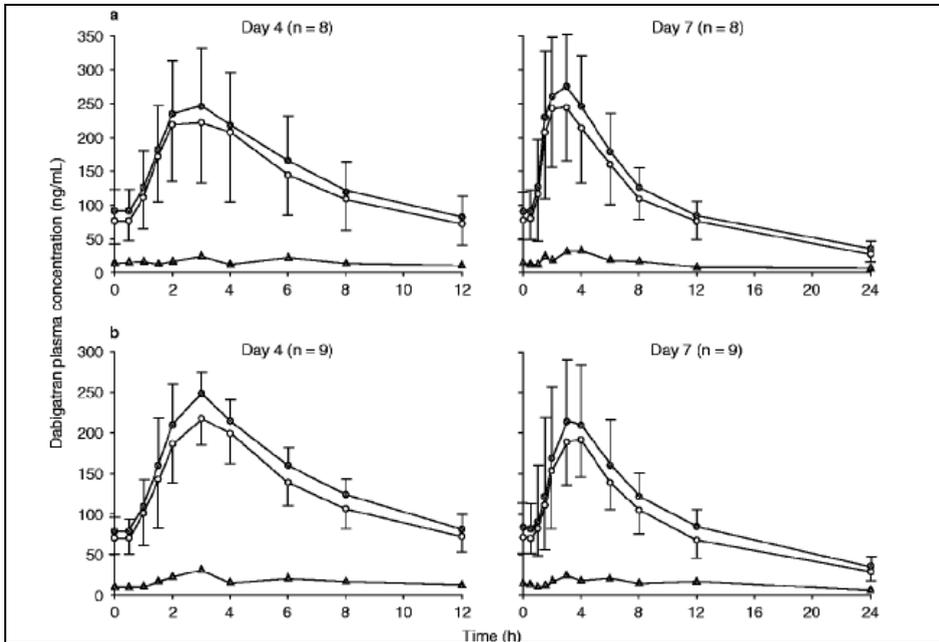


Fig 2. Farmacocinética de etexilato de dabigatrán a los 4 y 7 días de tratamiento en hombres y mujeres. Stangier J. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 47-59.

En voluntarios sanos de 19 a 45 años Rivaroxabán a dosis de 5mg produce una inhibición de Xa del 20%, llegando al 61% con 80mg. La actividad no vuelve a lo normal hasta pasadas 24 horas (7).

Existe una relación lineal entre la concentración en mg. administrada de Dabigatran y la concentración máxima en plasma y el área bajo la curva. Tras administración oral, la concentración plasmática de Dabigatran, C_{max} y AUC aumentan linealmente en proporción a la dosis, con dosis únicas de 10 a 400mg o con múltiples dosis entre 50 y 400mg (5). La ingestión con las comidas y la administración conjunta con pantoprazol retrasa su absorción sin tener un efecto relevante. Tiene pocas interacciones medicamentosas, fundamentalmente a través del sistema de la glicoproteína P, sus inductores (Rifampicina) reducen su efecto, los inhibidores (Amiodarona, Ketoconazol Quinidina) lo aumentan. El Rivaroxabán presenta interacciones vía glicoproteína P así como a través del enzima microsomal CYP3A4, responsable del metabolismo de este fármaco. La mayor interacción es con Ketoconazol que aumenta la exposición al Rivaroxabán en un 150% y por ello esta contraindicado. La Rifampicina causa una reducción del 50% y se desaconseja su uso conjunto con Rivaroxabán. En el caso de Apixabán también pueden producirse interacciones medicamentosas con inductores e

inhibidores de CYP3A4 y la glicoproteína P, el uso de antifúngicos azoles y de inhibidores de proteasas como Ritonavir esta contraindicado.

Indicaciones: eficacia y seguridad

Dabigatran, Rivaroxabán y Apixabán se han utilizado en miles y miles de pacientes en ensayos clínicos, valorando indicaciones como profilaxis en cirugía ortopédica, tratamiento de ETEV, fibrilación auricular y síndrome coronario agudo

En profilaxis de cirugía ortopédica la mayor parte de los datos procedentes de ensayos clínicos con dabigatran 150/220mg en RE-MODEL con 2.076 pacientes (8), RENOVATE con 3.494 pacientes (9), RE-MOBILIZE (10), con Rivaroxabán 10mg día en RECORD con 4.541 pacientes (11, 12) y con Apixabán 2, 5mg día en ADVANCE con 3.057 y 5.407 pacientes (13, 14), estos estudios han demostrado que su eficacia en términos venográficos es igual o superior a la de las heparinas de bajo peso molecular. Se ha descrito una frecuencia de complicaciones hemorrágicas similar (11, 12) aunque tienen la ventaja de su administración oral. El hecho de poder dejar de utilizar la vía parenteral supone mayor comodidad para el paciente y probablemente mayor adhesión al tratamiento. Se debe realizar una estricta farmacovigilancia al utilizarlos en la práctica diaria, fuera ya del control de los ensayos clínicos.

En la enfermedad tromboembólica venosa destacan los estudios con Dabigatran 150mg/12h. en RECOVER-1 con 2.539 pacientes (15) y Rivaroxaban, 15mg/12h. durante tres semanas seguidos por 20mg diarios, en EINSTEIN-DVT con 3449 pacientes (16). El estudio clínico fase III EINSTEIN-TVP ha demostrado la no inferioridad del Rivaroxabán en comparación con el tratamiento estándar para la prevención del tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) aguda sintomática, con un perfil de seguridad comparable. Los resultados del estudio EINSTEIN-TVP podrían transformar el modo en el que los médicos tratan la trombosis venosa profunda. Aunque el estándar de tratamiento actual es efectivo cuando está bien controlado, un nuevo abordaje de la enfermedad con un solo fármaco oral podría ofrecer un régimen de tratamiento con dosis fija, bien tolerado y eficaz.

En fibrilación auricular es donde el impacto puede ser mayor por el volumen de población afecta. Diferentes ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, Dabigatran en estudio RE-LY en que se incluyó a 18.113 pacientes (17), Rivaroxabán 20mg día en el estudio ROCKET-AF con 14.264 pacientes (18), Apixabán 5mg/12h. en AVERROES con 5.599 pacientes y ARISTOTLE con 18.201 pacientes (19, 20). Si consideramos el efecto de la dosis en un modelo establecido a partir de los resultados del estudio RE-LY (17) donde se valora la probabilidad predictiva de ictus isquémico y eventos embólicos versus concentración plasmática valle de Dabigatran total en relación con la edad en pacientes, con dosis de 110mg o 150mg dos veces al día, el porcentaje de eventos disminuye al aumentar las concentraciones plasmáticas de Dabigatran y a partir de 50ng/ml hay

poca diferencia en un amplio rango de concentraciones, la edad sigue teniendo un efecto significativo en el número de eventos. El doble de sujetos en RELY (17) con dosis de 110mg tuvieron valles $<50\text{ng/ml}$ comparados con la dosis de 150mg y esto puede explicar la mayor eficacia de esta última dosis. Por otra parte, en el estudio ARISTOTLE (20) en pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo adicional de ictus, el uso de Apixabán 5mg/12h., comparado con Warfarina, redujo el riesgo de ictus o embolismo sistémico en un 21%, las hemorragias mayores en un 31% y la mortalidad en un 11%. En el estudio ROCKET-AF (18) Rivaroxabán con dosis de 20mg diarios demostró la no inferioridad respecto a warfarina en pacientes con alto riesgo de ictus, no hubo diferencia en cuanto a hemorragias mayores pero sí un menor número de hemorragias intracraneales y mortales, con la ventaja añadida de una sola dosis diaria. En resumen, los inhibidores directos de trombina y los inhibidores del factor Xa han demostrado un perfil hemorrágico mejor que Warfarina y son al menos tan eficaces como esta en fibrilación auricular.

En el síndrome coronario agudo la necesidad de doble antiagregación aumenta el riesgo hemorrágico y es aquí donde se plantean mas dudas en el balance riesgo/beneficio. Con Dabigatrán (50-75-110-150mg) en RE-DEEM con 1.861 pacientes (21) se demostró un aumento en episodios hemorrágicos dependiente de dosis. En el estudio APPRAISE 2 con 1.715 pacientes (22), la adición de Apixabán 5mg dos veces al día a la terapia antiplaquetaria en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo se asoció a un aumento de hemorragias mayores sin reducción significativa de eventos isquémicos. Sin embargo, con Rivaroxabán 2,5mg diarios en ATLAS ACS2-TIMI51 con 15.526 pacientes (23) se redujo el riesgo combinado de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus pero existió un aumento del riesgo de hemorragias mayores y de hemorragia intracranial aunque no de hemorragia fatal. En esta situación los beneficios del tratamiento deben sopesarse con el mayor riesgo hemorrágico y posiblemente estén indicados en pacientes jóvenes sin comorbilidades.

Los nuevos anticoagulantes no han sido valorados en pacientes con prótesis valvulares cardiacas, en el presente estos pacientes deben seguir con AV-K.

Respecto a las complicaciones hemorrágicas debemos aceptar que estamos utilizando anticoagulantes y que su eficacia va ligada a aquellas. En el estudio RE-LY (17) la cifra de 3, 11% de hemorragias mayores con Dabigatrán 150mg no difiere del 3, 36% de la Warfarina. No obstante, si existe una disminución significativa de hemorragias cuando utilizamos la dosis de 110mg de dabigatran. Un hecho de extraordinaria relevancia es la menor incidencia de hemorragias intracraneales con dabigatran, tanto con 110 como con 150mg, este hecho pudiera estar en relación con la acción directa sobre trombina y que no inhibe el factor VIIa de origen vascular meníngeo que se vería afectado en el caso de utilizar AV-K.

En cualquier caso, es evidente la correlación entre concentración de Dabigatrán y probabilidad de eventos isquémicos y hemorragias graves, el aumento de dosis de

Dabigatrán va a asociar una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y el disminuir la dosis una mayor incidencia de eventos isquémicos y embólicos. Mientras no tengamos nuevas evidencias la dosis de 150mg parece la más adecuada, como sostiene la FDA al aprobar solo esta dosis.

Una de las principales ventajas de Dabigatrán se puede observar en un subestudio del RE-LY (17), la calidad del control del INR fue un determinante importante del riesgo relativo de hemorragia mayor con Varfarina comparado con dabigatran. Los beneficios de dabigatran 150mg para reducir el ictus y de 110mg para reducir hemorragia mayor y de ambas dosis para reducir hemorragias intracraneales fueron consistentes independientemente de la calidad del control del grupo de Warfarina. Cuando se consideran todos los eventos vasculares, eventos no hemorrágicos y mortalidad, la ventaja de Dabigatran fue mayor según fue peor el control de INR, estos resultados muestran que los estándares locales de asistencia van a afectar al beneficio terapéutico, solo aquellos centros donde el control de INR es excelente, tiempo medio en rango superior al 65%, obtendrían resultados similares de eficacia para Dabigatran y AV-K en este objetivo combinado.

Ante una hemorragia grave el plasma no revierte el efecto anticoagulante de los nuevos agentes. Se ha demostrado en sujetos sanos que el concentrado del complejo protrombínico puede revertir de forma inmediata y completa el efecto anticoagulante de Rivaroxabán (24). Se piensa que el factor VIIa puede ser utilizado para producir la reversión aunque la recomendación se basa en datos experimentales, no hay estudios clínicos que lo avalen.

Si comparamos las ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales respecto a AV-K, a favor de los primeros tenemos su rapidez de acción (no necesidad de terapia puente), efecto anticoagulante predecible (no necesidad de monitorización), diana enzimática específica (menor riesgo de efectos adversos), escasa interacción con medicaciones y alimentos (menos limitaciones para el paciente). En su contra, la falta de familiaridad del médico con el producto, su monitorización incierta en caso de que fuese necesaria, su aclaramiento renal y la ausencia de un antídoto (25).

Métodos biológicos de control

Si nos planteamos cuándo es necesario el control biológico de un fármaco, la respuesta es que lo es cuando el margen terapéutico es estrecho, con el objeto de optimizar dosis y aumentar eficacia y seguridad siempre y cuando dispongamos de algún efecto del fármaco de fácil medición como es el caso del INR para AV-K. Cuando exista una relación precisa entre dosis ajustada a peso y concentración plasmática, no será necesario y solo podría estar indicado realizar una medición puntual en caso de cirugía de urgencia o hemorragia grave, incluso en estos casos el conocimiento de cuando fue administrada la última dosis nos podría permitir decidir la actitud a seguir.

Incluso esta medición puntual nos plantea hoy día interrogantes ¿Qué técnicas aplicar?, ¿Qué punto de corte?, ¿existe una correlación clínica entre los resultados del test y eficacia/seguridad del fármaco? En el caso de dabigatran, como señala la ficha técnica, T° trombina, T° Ecarina y Hemoclot son sensibles para evaluar su efecto anticoagulante. El T° de protrombina (INR) es menos sensible y no puede recomendarse. El T°TPa es útil para valorar cualitativamente la acción anticoagulante, aunque menos sensible para dosis elevadas. El efecto farmacodinámico de la concentración de dabigatran tras administración de 220mg se correlaciona fidedignamente con los tiempos de trombina y de ecarina (26). Un test que ha demostrado una gran correlación con la concentración del fármaco es el Hemoclot, un TT diluido en plasma control que utiliza calibradores de dabigatran liofilizado, su coste hace que sea difícil disponer de él en los laboratorios de urgencia.

El T° de protrombina demuestra una relación lineal dosis-respuesta al Rivaroxabán y se prolonga según el grado de inhibición del factor Xa. Se requieren curvas de calibración específicas (27). El INR no debe utilizarse para monitorizar los efectos de Rivaroxaban, ya que solo se ha validado para cumarínicos. Rivaroxabán también prolonga de forma dosis dependiente T^aTPa y Heptest mientras que no tiene efecto sobre el tiempo de trombina.

Apixabán prolonga el T° de protrombina y el T°TPa, con las dosis terapéuticas las alteraciones observadas son pequeñas y están sujetas a un alto grado de variabilidad por lo que no se recomiendan estas pruebas para valorar los efectos farmacodinámicos de Apixabán. El método Rotachrom de medición de actividad ant-Xa puede resultar útil en situaciones de sobredosis o cirugía de urgencia.

Con los datos actuales en general no hay argumentos para monitorizar los nuevos anticoagulantes, la actividad anticoagulante a la dosis fija empleada es muy predecible, no hay evidencia de que la actividad antitrombótica o el riesgo hemorrágico se correlacionen con una prueba biológica y existe evidencia clínica de su eficacia y seguridad sin monitorizar (28).

Situaciones especiales

El dilema se presenta en situaciones tales como insuficiencia renal, edad avanzada, pesos extremos, donde se puede plantear la conveniencia de adaptar la dosis. Actualmente los datos son insuficientes para identificar quien puede beneficiarse de monitorización, no disponemos de marcadores biológicos validados.

En insuficiencia renal grave con $\text{ClCr} < 30 \text{ml/min}$ existe contraindicación para Dabigatran. El Rivaroxabán es menos dependiente de la eliminación renal aunque en el estudio Rocket AF (18) los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-49 ml/min recibieron una dosis reducida. En el caso de Apixabán, las concentraciones plasmática aumentan en la insuficiencia renal grave y no se recomienda con $\text{ClCr} < 15 \text{ml/min}$. La Warfarina continúa siendo el tratamiento de elección en la insuficiencia renal grave.

En ancianos, mujeres y pesos extremos se considera que no es necesario ajustar la dosis. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Se desconocen los efectos sobre el embarazo y el feto por lo que esta contraindicado así como en la lactancia.

Sobredosis

Dabigatran se puede eliminar por hemodiálisis en un 60% a las 2 horas. Debido a su elevada fijación a proteínas no se espera que Rivaroxabán y Apixabán sean dializables. La administración oral de carbón activado reduce la exposición a estos fármacos hasta 3 h. después de la toma.

¿Monitorizar ante cirugía o procedimientos invasivos?

Los datos disponibles señalan que conociendo la función renal y el tipo de cirugía a la que nos enfrentamos se puede establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención, sin necesidad de control biológico (Tabla 2).

Aclaramiento Cr.	Vida media (h.)	T° dosis previa. Riesgo estandar	T° dosis previa. Riesgo alto
Dabigatran			
<80 ml/min.	13	24 horas	2 días
>50 ≤80 ml/min.	15	24 horas	2 días
>30 ≤50 ml/min.	18	2 días	4 días
≤30 ml/min.	27	4 días	6 días
Rivaroxaban			
>30 ml/min.	12	24 horas	2 días
<30 ml/min.	Desconocido	2 días	4 días

Tabla 2. Pauta ante cirugía. Importancia de función renal, vida media y riesgo hemorrágico de la intervención.

Si se requiere una intervención urgente, deberemos suspender el fármaco y esperar, si es posible, al menos 12 horas tras la última dosis. Si esto no es posible, existe un aumento del riesgo de hemorragia que debe sopesarse con la urgencia de la intervención. La situación es similar en el caso de Rivaroxaban.

La necesidad de un registro que recoja los datos del paciente y el tratamiento así como una tarjeta identificando al paciente como anticoagulado u especificando el fármaco se hacen especialmente acuciantes cuando el paciente precise una actuación urgente (29).

Sustitución de anticoagulantes

En el caso de dabigatran a heparina habrá que esperar 12 horas después de la última dosis y en el de heparina a dabigatran, administrar este 0-2 horas antes de la siguiente dosis o en el momento de suspender si es un tratamiento en perfusión continua. Para pasar de Dabigatran a AV-K, deberemos ajustar según aclaramiento de creatinina, con $\text{ClCr} \geq 50$ ml/min, iniciar AV-K 3 días antes de suspender Dabigatran y con $\text{CrCL} \geq 30 < 50$ ml/min, iniciar AV-K 2 días antes. Para pasar de AV-K a Dabigatran, suspender AV-K e iniciar Dabigatran cuando $(\text{INR}) < 2.0$. Para pasar de AV-K a Rivaroxabán la transición se hacía con un INR de 3. La transición del tratamiento con un anticoagulante oral a Apixabán y viceversa puede efectuarse coincidiendo con la administración de la siguiente dosis programada. No se ha observado un aumento de hemorragias en el cambio de anticoagulantes.

Cumplimiento del tratamiento

La ausencia de necesidad de control previsiblemente disminuirá el buen cumplimiento del tratamiento, lo que en pacientes en diferentes tratamientos crónicos puede llegar al 50%. Los pacientes que sigan mal el tratamiento con antagonistas de la vitamina K presumiblemente harán lo mismo con los nuevos anticoagulantes, la corta vida media de Dabigatran (12-17h), Rivaroxabán (5-9h), Apixabán (9-14h) hace que el primer marcador de no seguir el tratamiento pueda ser la trombosis o el embolismo. Si la inestabilidad se debe a incumplimiento del tratamiento, es preferible seguir con Warfarina.

CONSIDERACIONES FINALES

Desde noviembre de 2010 Dabigatran esta disponible para la prevención del ictus en fibrilación auricular en EEUU y Canada, Rivaroxabán fue aprobado por la FDA en fibrilación auricular en julio de 2011. Ambos están aprobados por la EMA en esta indicación. En España Dabigatran esta aprobado en cirugía ortopédica de cadera y rodilla y fibrilación auricular, Rivaroxabán y Apixabán en cirugía ortopédica de cadera y rodilla y se espera la próxima aprobación de Rivaroxabán en fibrilación auricular, tratamiento de trombosis venosa profunda y prevención del tromboembolismo venoso recurrente.

En el momento actual, diferentes instituciones evaluadoras como Nacional Institute for Health and Clinical Excellence en Gran Bretaña (30), Nacional Prescribing Service en Australia (31), Swedish Medical Products Agency en Suecia (32), Departament de Salut Generalitat de Catalunya (33) señalan que Dabigatran es una opción terapéutica en la prevención del ictus isquémico y del embolismo sistémico, especialmente en los casos de antecedentes de ictus hemorrágico o hemorragia intracranial, mal control inexplicable de INR correspondiendo a un tiempo en rango terapéutico inferior al 65%, seguimiento difícil, alergia o efectos adversos por dicumarínicos y control inadecuado debido a interacciones inevitables con otros fármacos.

No se considera necesario hacer controles biológicos con los nuevos anticoagulantes orales. La farmacocinética predecible, baja variabilidad interindividual, amplio rango terapéutico, escasa interacción con fármacos y alimentos, seguridad demostrada en miles de pacientes en ensayos clínicos sin monitorización, ausencia de evidencia de que el efecto terapéutico y/o el riesgo de hemorragia se correlacionen con una prueba de laboratorio, sustentan esta idea. Sin embargo, podría valorarse la medición puntual en situaciones quirúrgicas urgentes, hemorragias graves o sobredosis.

Aunque el coste del tratamiento por día es mayor con los nuevos anticoagulantes orales, hay estudios que han demostrado que Dabigatran, Rivaroxabán y Apixabán son coste-eficaces en cirugía ortopédica (34, 35, 36) y Dabigatran en fibrilación auricular (37).

Muchos aspectos del uso clínico de los nuevos anticoagulantes orales no son bien conocidos a pesar de que es previsible la próxima aplicación rutinaria de estos fármacos, todavía existe una evidencia limitada para la toma de decisiones ante una hemorragia o un procedimiento invasivo. Los sistemas de educación al paciente y a los sanitarios responsables desempeñarán un papel fundamental y aquí pueden tener un papel significativo las unidades de anticoagulación y los comités de trombosis.

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 hemorrhagic 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 nº 30, revised 1982). In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty third report. Annex 3, WHO technical Report Series, nº 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. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.
7. Kubitzka D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(4): 412-421.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
9. Eriksson B.L., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized double blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-956.

10. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24:1-9.
11. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. et al. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775.
12. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
13. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375:807-15.
14. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E. et al. ADVANCE-3 Investigators. Apixabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-2498.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342.
16. Oral Rivaroxabán for symptomatic venous thromboembolism. The Einstein investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxabán versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365 (10):883-891.
19. Conolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixabán in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
20. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixabán versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992
21. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Dabigatran versus placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2781-2789.
22. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L. et al. Apixabán, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixabán for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE trial). *Circulation* 2009; 119: 2877-85.
23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxabán in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19.
24. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K. et al. Reversal of Rivaroxabán and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579.
25. Hankey GJ. Dabigatran etexilate. A new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-1450.

26. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.
27. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;103 (4):815-825.
28. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against. J Thromb Haemost* 2010; 8: 627-30.
29. Pengo V., Crippa L., Falanga A. et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemostas* 2011; 106(5): 868-875.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.
31. Dabigatran (Pradaxa) for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. Melbourne: NPS Better Choices; 2011.
32. Pradaxa (dabigatranetexilat), kompletterande monografi-ny indication, Uppsala (Sweden): Lalemedelsverket; 2011.
33. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'áccident vascular cerebral I de l'émbolisme sistémic en fibrillació auricular no valvular Departament de Salut, Generalitat de Catalunya 11 de novembre 2011.
34. Diamantopoulos A., Lees M., Wells P.S. et al. Cost-effectiveness of Rivaroxabán versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost* 2010; 104: 760-770.
35. McCullagh L., Tilson L., Walsh C. et al. A cost-effectiveness model comparing Rivaroxabán and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish health care setting. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 829-846.
36. Collins S. Meta-analysis of Apixabán and comparators for preventing venous thromboembolism in people undergoing elective knee and hip replacement surgery. NICE MTC analysis. Abacus international, 2010, November 25th.
37. Freeman J.V., Zhu R.P., Owens D.K. et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 1-11.