



## TÍTULO

**ACENOCUMAROL (SINTROM®) VS NUEVOS  
ANTICOAGULANTES ORALES**

## AUTOR

**Juan Manuel Valverde Gubianas**

**Esta edición electrónica ha sido realizada en 2014**

Tutor	Andrés Bufoñ Galiana
Curso	<i>Curso Experto Universitario en Medicina de Urgencias y Emergencias (2013)</i>
ISBN	978-84-7993-804-8
©	José Manuel Valverde Gubianas
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2013



## Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

### Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

### Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
  
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

**ACENOCUMAROL (SINTROM®)**

**VS.**

**NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES**

Juan Manuel Valverde Gubianas

Residente 4º año Medicina Familiar y Comunitaria

Centro de salud Fuensanta (Córdoba)

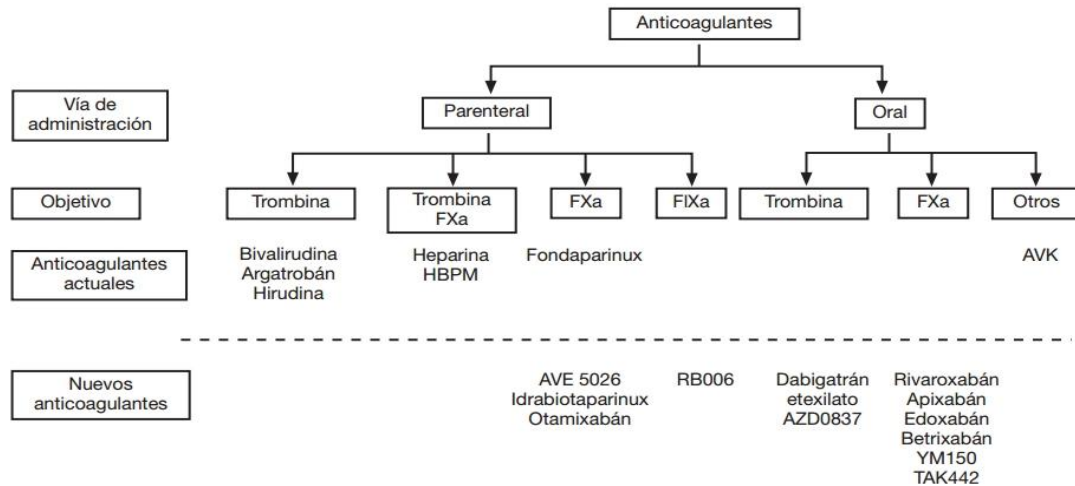
## INTRODUCCIÓN

La warfarina y el acenocumarol en nuestro medio han sido el tratamiento habitual para la profilaxis del ictus. Hasta el momento actual han mostrado una eficacia notable y una seguridad razonable, con una relación beneficio/riesgo favorable. La aparición de los nuevos fármacos ha supuesto una autentica revolución de la prevención tromboembólica en la FA. Su eficacia es al menos similar a la warfarina pero más seguros especialmente en la incidencia de hemorragia intracerebral. Sin embargo la situación socioeconómica actual añade otros factores a considerar a la hora de valorar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

En el momento actual hay comercializados en nuestro país 2 nuevos anticoagulantes como son el dabigatrán, Pradaxa®, y el rivaroxabán, Xarelto®, en breve el apixabán.

Las limitaciones de los actuales fármacos antitrombóticos ha impulsado la búsqueda de otros fármacos, que para superar a los AVK deben: tener administración oral, bajo riesgo de sangrado, una cinética predecible, que no requiera controles exhaustivos, que no haya que ajustar dosis y que no interaccione con otros fármacos frecuentes y/o alimentos.

El desarrollo de los nuevos anticoagulantes orales para reemplazar los antagonistas de la vitamina K ha sido lento. Inicialmente se desarrolló el ximelagatrán que tuvo que ser retirado por toxicidad hepática. Actualmente todo esto está olvidado gracias al dabigatrán, inhibidor de la trombina y el rivaroxabán y apixabán, inhibidores del factor Xa.



## Desventajas de la heparina y derivados:

La heparina presenta una serie de inconvenientes a pesar de no haber sido totalmente eliminada:

- Administración parenteral
- Complicaciones hemorrágicas al producir trombocitopenia.
- Osteoporosis
- Alopecia, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, etc.

## Desventajas de los antagonistas de la vitamina K

- Pese a su eficacia los fármacos AVK tienen un margen terapéutico estrecho, entre 2 y 3 de INR.
- La actividad de los ACO es alterada por la alimentación o la toma de otros medicamentos.
- El tiempo en rango terapéutico con los AVK tiende a ser del 60-70%.
- Las complicaciones hemorrágicas en pacientes de alto riesgo pueden alcanzar el 17%.

- Efecto teratógico de los dicumarínicos.
- Variabilidad de la dosificación hasta obtener un efecto terapéutico, con un inicio lento de efecto anticoagulante.
- Variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta a una dosis concreta, que se podría deber a la variabilidad genética por los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas vitamina K reductasa y el citocromo P450.

Indicaciones	Duración	INR
<b>Enfermedades de las cavidades cardiacas</b>		
Prevención primaria C. isquémica	No 1. <sup>a</sup> elección	
IAM [IAM con extensas áreas discinéticas, IAM anterior, IAM con disfunción sistólica (FE < 35%), embolia previa o trombosis parietal]	3 meses	2-3
Miocardiopatía dilatada (Si fibrilación auricular o FE < 20%)	Indefinida	2-3
Fibrilación auricular no valvular	Indefinida	2-3
<b>TVP, TEP</b>		
Postoperatorio, inmovilización prolongada	3-6 mes	2-3
Idiopática	6-12 mes	2-3
Causas persistentes	Indefinida	2-3
Idiopática recurrente	Indefinida	2-3
<b>Patología valvular</b>		
Estenosis mitral (Si FA, aurícula izquierda >55 mm o embolia previa)	Indefinida	2-3
Prolapso valvular mitral (si embolia sistémica, FA o TIA de repetición)	Indefinida	2-3
Calcificación anillo mitral y regurgitación no reumática (si embolia sistém.y/o FA)	Indefinida	2-3
Prótesis biológicas (si embolia sistémica, trombo auricular y/o FA)	Indefinida	2,5-3,5
Prótesis valvulares mecánicas		

*INR: international normalizad ratio, tiempo de protombina del paciente en segundos/ tiempo de protombina estándar normal en segundos; TVP: trombosis venosa profunda; TEP tromboembolia pulmonar.*

## ¿Qué buscamos en los nuevos anticoagulantes?

- Teniendo en cuenta que el riesgo de hemorragia es la causa más importante del descenso de uso de dicumarínicos buscamos *bajo riesgo de hemorragia*

- Un margen terapéutico amplio que *no requiera un seguimiento estrecho*

- Forma de *actuación predecible, biodisponibilidad y cinética*

- Administración oral y con una posología simple

- Pocas interacciones con fármacos y alimentos

Propiedad	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Objetivo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular	628	436	400
Biodisponibilidad	6	80	50
Frecuencia de administración	1-2 veces día	1 vez al día	2 veces día
Tiempo a concentración máxima	2	3	3
Vida media (horas)	12-17	7-11	9-14
% de unión a proteínas plasmáticas	35	95	87
% metabolización por CYP	No	32	15
P-gp	Sí	Sí	Sí
% excreción renal	80	33 de forma inalterada	25
% excreción extrarrenal	20	34	75

Tomada de Weitz et al<sup>24</sup>.

Tanto el rivaroxabán como el apixabán inhiben de manera reversible al factor Xa. Tiene una farmacocinética lineal y no presenta interacciones, no necesitando una monitorización.

El dabigatrán por su lado es un profármaco que se transforma en molécula activa uniéndose a la trombina. Su excreción es predominantemente renal lo que contraindica su uso en pacientes con insuficiencia renal grave con aclaramiento menor de 30mg/min. Tampoco requiere una monitorización estrecha.

Ambos grupos presentan una vida media aproximada de 12h que permite 1-2 dosis/día. Tienen un efecto de inicio rápido lo que ayuda en casa de sobredosificación, al tener

esta vida media corta no es necesario simultanear con heparina a la hora de la reintroducción por intervenciones quirúrgicas, etc.

Otra ventaja más que comentamos previamente es la nula existencia de interacciones con fármacos o alimentos lo que permite al paciente una dieta más flexible sin tantas limitaciones como cuando se encuentran en tratamiento con acenocumarol/warfarina.

Como desventaja relativa, no existen antídotos para los NACO, aunque debemos recordar que el efecto de la vitamina K en la sobredosificación de sintrom.

### **¿Qué demostraciones de su eficacia tenemos?**

Tanto dabigatrán como el rivaroxabán ya se están aprobando como profilaxis después de una intervención de cadera o rodilla y para la prevención del ictus en FA no valvular. Rivaroxabán es, además, el único anticoagulante de nueva generación con indicación aprobada para tratamiento y prevención secundaria de TVP y TEP.

El dabigatrán demostró ser tan efectivo como la enoxaparina para prevenir TVP en las cirugías de cadera y rodilla.

En el *estudio RE-LY*, se comparó dabigatrán con warfarina, no siendo inferior en la prevención de embolia e ictus en pacientes con FA no valvular y además con menor tasa de hemorragias mayores, excepto la dosis de 150mg que es más efectiva pero también más hemorrágica.

El rivaroxabán (Xarelto®) en el *estudio EINSTEIN-PE* donde se comparaba éste con enoxaparina en casos de TEP, demostró igual eficacia y menos complicaciones (casi 50% menos).



En el estudio *ROCKET-AF* se comparaba la eficacia de rivaroxabán frente a antagonistas de la vitamina K en fibrilación auricular no valvular, como variable principal la prevención de ictus y embolia sistémica. El rivaroxabán no fue inferior a la warfarina y además hubo significativamente menos sangrados y muertes.

En un estudio similar al anterior, el *ARISTOTLE* donde el fármaco a comparar era el apixabán, demostró también ser superior a la warfarina en prevención de ictus en pacientes con FA no valvular y causó menos sangrado grave.

Resumiendo podríamos decir que los NACO han demostrado una eficacia similar, a veces superior, a los antagonistas de la vitamina K en prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular aportando un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas graves.

## **Protocolos de actuación, escalas e inicio de tratamiento**

La mayoría de las guías actuales sobre el tratamiento anticoagulante (NICE, ESC, AHA, etc.) coinciden en establecer los NACO tras las evidencias de los estudios realizados en una recomendación I-IIa B, es decir, con un beneficio superior o muy superior al riesgo y con datos procedentes de un ensayo clínico o de varios estudios no aleatorizados.

Antes de iniciar un tratamiento con NACO debemos establecer el riesgo del paciente para padecer un ictus y ver así si requiere o no tratamiento. Para ellos empleamos la escala CHADS (Tabla 1). Tras aplicarla tenemos riesgo bajo CHADS=0, intermedio CHADS=1, y alto CHADS $\geq$ 2. Con los estudios que se han realizado queda claro el beneficio en aquellos pacientes con un CHADS de riesgo alto pero no queda tan claro para aquellos con un riesgo intermedio-bajo, para ellos debe aplicarse la escala CHADS-VASc que incluye algunos factores de riesgo adicional como el sexo femenino y modifica el riesgo según la edad.

**TABLA 1. Escala CHADS2 para establecer el riesgo embólico en pacientes con fibrilación auricular**

Criterio CHADS2	Puntuación
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
Edad > 75 años	1
Hipertensión arterial	1
Diabetes mellitus	1
Insuficiencia cardiaca	1

**TABLA 2**

Valoración del riesgo de ictus en la fibrilación auricular: CHA2DS2-VASc

Factores de riesgo de ictus	Puntuación
Insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus/AIT/evento embólico	2
Enfermedad vascular*	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

AIT: accidente isquémico transitorio.

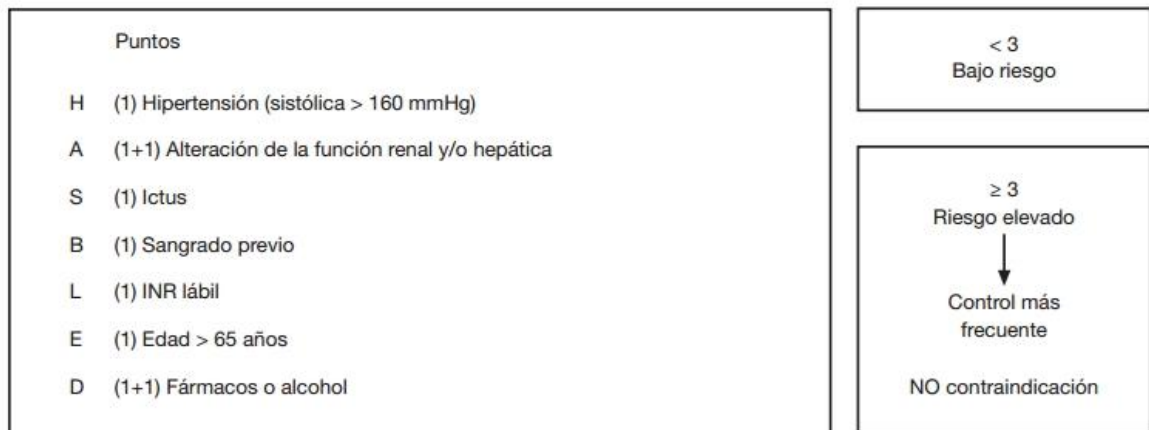
\*Infarto de miocardio previo, enfermedad vascular periférica, placa aórtica.

Modificada de Lip et al<sup>52</sup>.

Aquellos pacientes con un CHADS de 0-1 debemos aplicar esta escala que nos indicará si se benefician o no de tratamiento anticoagulante.

Una vez se ha decidido que el paciente debe ser anticoagulado debemos valorar el riesgo de sangrado de ese paciente, lo que puede contraindicar iniciar el tratamiento.

Existen 3 escalas para valorar el riesgo de sangrado, el HEMORR2 HAGES, el ATRIA y el HAS-BLED, las dos primeras por su complejidad han dejado de utilizarse. La puntuación resultante en la escala HAS-BLED oscila entre 0 y 5 puntos, desde un 1% a un 12,5% de riesgo de sangrado.



Una puntuación alta, superior a 3 o incluso de 5, NO ES CONTRAINDICACIÓN para terapia anticoagulante. Como dijimos previamente esta escala no debe ser valorada nunca de forma aislada, siempre junto al CHADS/CHADSVASC, será la valoración de ambas escalas juntas lo que nos lleve a iniciar tratamiento o no en un paciente con fibrilación auricular no valvular. Esto se debe a que los eventos tromboticos/isquémicos tienen una mayor probabilidad de ser mortales frente a los eventos hemorrágicos, por ellos prácticamente la mayoría de casos se beneficia de tratamiento como profilaxis de ictus a pesar de tener un HAS-BLED alto.

Por tanto, resumiendo, las guías que se basan en la escala CHADS/CHADS-VASC como la guía ESC determina que el tratamiento anticoagulante está claramente indicado en pacientes con un CHADS de 2 excepto si existe contraindicación específica, en aquellos pacientes con un CHADS de riesgo bajo o intermedio es decir, 0-1 puntos debemos aplicar la escala CHADS-VASC:

- Aquellos pacientes con un CHADS-VASC de 0, se recomienda no iniciar anticoagulantes aunque plantea iniciar o mantener antiagregantes como el AAS.

- Pacientes con CHADS-VASC de 1, se recomienda tratamiento anticoagulante manteniendo tratamiento antiagregante

- Pacientes con CHADS-VASC de 2 o más puntos: está indicado el tratamiento anticoagulante

## **Notas a tener en cuenta. Fármacos anticoagulantes**

Las actuales guías nos dejan varias recomendaciones:

Aquellos pacientes que estén previamente tratados con Sintrom® y con un buen control del rango terapéutico no existen evidencias de que vayan a verse beneficiados de un cambio a los nuevos anticoagulantes orales.

Como se comentamos previamente, debido a la menor tasa de sangrado de los NACO, son más recomendable como tratamiento de inicio en un paciente que no estuviera previamente anticoagulado.

Los NACO han mostrado ser igual de eficaces en mayores y menores de 75 años. Aunque en mayores de 80 años puede ser necesario ajustar la dosis

En angina estable se recomienda la warfarina, aunque el rivaroxabán lo plantean como elección preferible

Es necesario efectuar seguimiento de la función renal en pacientes recibiendo dabigatrán o rivaroxabán: al inicio del tratamiento y una vez al año en mayores de 75 años

En casos de insuficiencia renal debemos ajustarnos a las indicaciones de ficha técnica y si es severa recomiendan AVK

Podemos enumerar las actuales indicaciones de los NACO vs Sintrom®:

## **Indicaciones actuales o situaciones en las que se deben emplear los nuevos fármacos anticoagulantes orales**

### + Casos relacionadas con la clínica y enfermedad

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina
- Pacientes con antecedentes de HIC 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 HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR
- Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR

### + Casos relacionados con alteraciones en el 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
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Referencia y Peso molecular	(Fármaco activo) BIBR-953; PM 471 (Profármaco: Etexilato) BIBR-1048; PM 723	BAY 59-7939; PM 435	BMS 562247; PM 460
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Empresa	Boehringer Ingelheim	Bayer, Schering Pharma	Bristol Myers Squibb, Pfizer
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Si	No	No
Pruebas de laboratorio Alteradas	TTPA, TP y TE	TP, TTPA y HepTest	TP, TTPA, TTm, Hep- test y , Rotachrom
Dosis utilizadas en clínica	110, 150 mg/12h	10, 20 mg/24	2.5, 5 mg/12 h
Inhibición de la Generación de trombina (IC <sub>50</sub> )	0.56 µM	163 µM	75-100 µM
Farmacocinética T <sub>max</sub>	1,25-3h	2-4h	1-3h
Farmacocinética C <sub>max</sub> a dosis habituales	184 ng/ml	218 µM/l	100 ng/ml
Eliminación renal	80%	66% (forma activa 33%, inactiva 33%)	25%
Grupos de pacientes que requieren atención	<sup>(a)</sup> Insuficiencia renal o hepática	<sup>(a)</sup> Insuficiencia renal o hepática	<sup>(a)</sup> Insuficiencia renal o hepática
Interferencia Citocromos	No	CYP3A4	CYP3A4
Interacciones que pueden requerir ajustes de dosis	quinidina, amiodarona, verapamilo	rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan	rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan
Fármacos contraindicados	ketoconazol, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus, dronedarona	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir

<sup>(a)</sup> Dependiendo del grado de la afectación

**Rivaroxabán (Xarelto®). Estudio ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*)**

Este fármaco actúa en ambas vías de la coagulación, se trata de un inhibidor selectivo del Factor Xa. Si tiene una actuación predecible lo que nos permite no monitorizar y poder administrar una dosis fija sin temor a desajustes. Presenta pocas interacciones con otros fármacos y alimentos y un inicio rápido del efecto anticoagulante. Para tener una visión más esquemática de cuáles son sus propiedades:

- 1.- Efecto anticoagulante predecible lo que evita la monitorización exhaustiva
- 2.- Efecto de inicio rápido así como tras su suspensión lo que permite evitar terapias puente para las intervenciones quirúrgicas
- 3.- Escasa interacción con alimentos y otros fármacos
- 4.- Eficacia similar a warfarina y acenocumarol pero con un 50% menos de hemorragias fatales y un 33% menos de hemorragias intracraneales
- 5.- Administración a dosis fija y única diaria. Tanto el dabigatrán como el apixabán se administran cada 12 horas, esto favorece la adherencia al rivaroxabán
- 6.- Se pueden emplear en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de hasta 15ml/min
- 7.- No precisa ajuste de dosis en ancianos ( $\geq 75$  años) salvo si presentan insuficiencia renal

8.- Similar eficacia a sintrom en pacientes con FA y cardiopatía isquémica en la prevención de complicaciones tromboembólicas

### **FICHA TECNICA: XARELTO®**

**Indicaciones terapéuticas:** Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq$  75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos.

**Posología:** Prevención del ictus y embolia sistémica: 20mg/24h. Tratamiento de la TVP y prevención secundaria de TVP y TEP: 15mg/12h 3 semanas y después 20mg/24h hasta completar 3 meses a excepción de nuevos factores de riesgo asociados

En pacientes anticoagulados con sintrom no debemos iniciar el tratamiento con rivaroxabán hasta alcanzar cifras de INR inferiores a 3 en pacientes tratados para prevención de ictus y 2,5 en pacientes tratados para prevención de TVP y TEP

En el caso opuesto deberemos mantener el rivaroxabán hasta que se alcancen valores de INR con sintrom igual o superiores a 2

- No necesita ajuste de dosis ni por sexo, ni por peso, ni por edad
- Contraindicado en pacientes con hepatopatía que conlleve alteraciones de la coagulación pero no en insuficiencia hepática con coagulación conservada

**Insuficiencia renal:** en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 15-29 se debe reducir la dosis a 15mg/24h, por debajo de aclaramiento de 15 no se recomienda su uso.



**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- Hemorragia activa clínicamente significativa. Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C
- Embarazo y lactancia

**Pacientes con prótesis valvulares**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardiacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto 20 mg (15 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

**Tratamiento de la hemorragia**

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas.

Rivaroxabán prolonga el TTPA de forma dosis dependiente.

- La experiencia disponible del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los nuevos anticoagulantes es escasa.
- No disponemos de antídotos específicos para neutralizar la acción de estos fármacos.
- En muchos casos la única maniobra necesaria será suspender el fármaco.

## **Dabigatrán (Pradaxa®). Estudio RE-LY (*Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*)**

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

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)
- Edad ≥ 75 años
- Edad ≥ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión

### **Posología**

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

Para controlar el efecto del dabigatrán el TT es muy sensible y útil para detectar la presencia del fármaco en plasma pero no sirve para monitorizar dosis. En cirugía de urgencia, cuando se necesita conocer si el paciente tiene una hemostasia aceptable, el TTPA es una opción conveniente.

## Interacciones que deben tenerse en cuenta

- La rifampicina, carbamacepina o fenitoína pueden disminuir la concentración plasmática de los nuevos anticoagulantes y por tanto no se recomienda su uso
- Están contraindicados los nuevos anticoagulantes en caso de administración de antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol)
- Dabigatran también está contraindicado con ciclosporina, tacrolimus y dronedarona
- Rivaroxaban y apixaban están contraindicados en caso de inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir)
- En el caso de dabigatran, hay que reducir la dosis si se administra de forma conjunta verapamilo y hay que tener precaución en el caso de la amiodarona.
- La dronedarona aumenta hasta un 100% la actividad del dabigatran por lo que no se recomienda su uso concomitante, y esto también es válido para el rivaroxaban.
- No se han detectado interacciones relevantes con los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares) o de los receptores de histamina (ranitidina y similares).
- La administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, incrementa el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (y esto también es válido para los AINEs) y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes.

## Contraindicaciones a la anticoagulación

- Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión (deterioro de cognición significativo, alcohólicos o trastornos psiquiátricos)
- Pacientes con caídas frecuentes
- Embarazo
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o en el sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central
- Hipertensión grave y/o no controlada

- Enfermedades hepáticas graves
- Alteraciones de la hemostasia (coagulación o fibrinólisis, función plaquetaria) hereditarias o adquiridas con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

***Que pacientes con FA no valvular deberían permanecer anticoagulados con dicumarínicos:***

- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con riesgo de sangrado gastro-intestinal. En pacientes con dispepsia debe evitarse el cambio a dabigatrán.
- Pacientes con insuficiencia renal severa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- En el caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min), dabigatrán no parece la opción más segura por su alta tasa de eliminación renal, especialmente en población anciana y con bajo peso. En este tipo de pacientes las opciones más seguras parecen ser los dicumarínicos o los inhibidores directos del factor Xa, actualmente rivaroxabán 15 mg/día o apixabán cuando esté aprobado
- Pacientes que no deseen pasar a los nuevos anticoagulantes orales.

***Que pacientes deberían pasar de dicumarínicos a nuevos anticoagulantes orales:***

- Pacientes con un mal control terapéutico (tiempo en rango terapéutico por debajo de <60%) de acuerdo con recomendación de la Agencia Española del Medicamento
- Pacientes con interferencias medicamentosas
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico
- Dado que tanto en el RE-LY como en el ROCKET se documentó una mayor tasa de hemorragias digestivas en el brazo de dabigatrán 150 y en el brazo de rivaroxabán, no

deberían pasar a nuevos anticoagulantes aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado gastro intestinal

- Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR ( agencia española medicamento)
- Pacientes con alto riesgo trombótico, especialmente si han sufrido un ictus o embolismos sistémicos graves durante el tratamiento con dicumarínicos

***Que pacientes deberían comenzar tratamiento anticoagulante con los nuevos anticoagulantes orales:***

- Pacientes con alto riesgo trombótico
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico

## **Monitorización en NACO**

En los estudios clínicos efectuados con los nuevos anticoagulantes en los que se valora, en pacientes con FA no valvular, su eficacia y seguridad, no se efectuó monitorización de la actividad anticoagulante, por lo que carecemos de datos objetivos para efectuar recomendaciones claras.

- En líneas generales no es necesaria una monitorización rutinaria del efecto anticoagulante.

- Puede ser de ayuda la monitorización para:

- a) conocer si el paciente toma el anticoagulante;
- b) facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas;
- c) planificar una intervención quirúrgica con seguridad;
- d) valorar otros posible efectos adversos,
- e) determinar si existen interacciones medicamentosas.

Las opciones para medir el efecto farmacodinámico de los anticoagulantes incluyen:

- 1) Tests globales de coagulación.
- 2) Pruebas cromogénicas que determinen la inhibición de la actividad del FXa o FIIa.
- 3) Tests funcionales de generación de trombina.
- 4) Determinación de los niveles plasmáticos de los diferentes fármacos.

## **ACTUACIÓN EN LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS**

Hoy por hoy, la experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los nuevos anticoagulantes es escasa, y la información que manejamos procede de pequeños estudios en sujetos sanos o experimentación animal. Por otro lado, algunas sociedades científicas han emitido una serie de recomendaciones basadas en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos. En cualquier caso, actualmente las recomendaciones no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a un fármaco antitrombótico, ya que no disponemos de ninguna sustancia que neutralice la acción de estos fármacos. Por último decir que la corta vida media de estos fármacos, junto con una farmacocinética predecible, hace que en muchos casos la única maniobra necesaria sea suspender dicho fármaco. Además los ensayos han demostrado que la tasas de hemorragias mayores es menor.

- La experiencia disponible del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los nuevos anticoagulantes es escasa.
- No disponemos de antidotos específicos para neutralizar la acción de estos fármacos.
- En muchos casos la única maniobra necesaria sera suspender el fármaco.

En primer lugar lo más importante es establecer gravedad de la hemorragia: leve, moderada y severa (riesgo vital), y la localización de la misma.

**a. Sangrado moderado:** Reducción de Hb > 20g/L. Transfusión de > 2u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.

**b. Sangrado severo:** Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50g/L. Transfusión de > 4u. de CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia. Es importante registrar la hora de la última dosis tomada, sobre todo de cara a la interpretación de las pruebas de coagulación. Se debe solicitar una analítica general, especialmente de función renal.

**SANGRADO LEVE:** bastará con retrasar o suspender temporalmente el fármaco. Si se puede hacer hemostasia local. En caso de epístaxis o gingivorragias, que suelen ser muy molestas para el paciente, son especialmente útiles los antifibrinolíticos tópicos.

**SANGRADO MODERADO:** Se deberá notificar al hematólogo.

- Suspender el fármaco.
- Control hemodinámico del paciente.
- Si hace menos de dos horas de la ingesta del fármaco hacer un lavado con carbón activado. Esto se ha demostrado que es útil en caso de dabigatrán, también se ha sugerido su administración con apixabán. No hay experiencia para el rivaroxabán, pero puede ser una opción útil.
- Localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica
- Si hay compromiso hemodinámico administrar complejo protrombínico. El objetivo del complejo protrombínico (CCP) es contribuir a la generación de trombina mientras se produce la eliminación del fármaco. Con este producto se ha observado corrección de la prolongación del TP en sujetos sanos recibiendo rivaroxabán, pero no con dabigatrán. Se ha sugerido que en

caso de dabigatrán sería más útil el factor VII recombinante activo o el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA), pero no hay ningún estudio que lo avale, además de que no hay la indicación para tal fin en el caso del factor VII recombinante ni tampoco para el CCPA. Dado que estos productos tienen una tasa no despreciable de eventos tromboembólicos su administración debería obviarse en hemorragias leves o moderadas.

**SANGRADO GRAVE.** Proceder igual que en el sangrado moderado. Si la hemorragia es secundaria a dabigatrán, puede dializarse al paciente durante 4 horas o hacer una hemofiltración con carbón activado. Esta opción no es válida para los fármacos anti-Xa. El uso de CCPA y de FVIIa recombinante debe limitarse exclusivamente a situaciones con compromiso vital.

1. Tratamiento soporte: control hemodinámico, identificar origen del sangrado, tratamiento quirúrgico.
2. Suspender fármaco: gracias a su corta vida media puede ser la única medida necesaria.
3. Carbón activado. Solo es útil en las dos primeras horas tras la ingesta y, especialmente en el caso del dabigatran.
4. Hemodiálisis/hemoperfusión: sólo es válido para dabigatran.
5. Tratamiento hemostático en hemorragias graves con compromiso vital que no responden a las medidas previas:
  - Dabigatran: CCPA o FVIIa recombinante (solicitud de consentimiento informado).
  - Rivaroxaban y Apixaban: concentrado del complejo protrombínico (CCP).

## **CONTROVERSIAS SOBRE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES**

Es evidente que los nuevos anticoagulantes orales presentan numerosas ventajas sobre los AVK. Las expectativas generadas por estos nuevos anticoagulantes son enormes. Es previsible que en los próximos años los anticoagulantes citados contarán con la aprobación en tres grandes indicaciones:



- a) La profilaxis del tromboembolismo en pacientes quirúrgicos tras artroplastia de cadera o prótesis de rodilla;
- b) Profilaxis de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular; y
- c) tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención de su recurrencia.

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 entre continentes (Japón, Estados Unidos y Europa), sociedades científicas, países de la CE o incluso entre comunidades autonómicas en nuestro propio país.

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 EEUU y Reino Unido 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 está más de acuerdo con el posicionamiento sueco que con el del Reino Unido. Las guías o consensos elaborados por 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.- Coste económico y farmacoeconomía.

El coste por envase estándar de los nuevos anticoagulantes multiplica por 40 el de un envase equivalente de los anticoagulantes orales clásicos. El inconveniente de estos últimos es el gasto adicional que requiere su control continuado, que en nuestro medio se estima entre 300 y 700€ /año.

## 3.- ¿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 no 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 este subgrupo de pacientes.

## 4.- 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 en esta guía y es muy posible que en casos urgentes se deba optar por los procedimientos de anestesia general.

#### 5.- 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 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 paliarán o solucionaran 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.

#### 6.- Seguimiento ocasional vs. control rutinario.

La ventaja inicial de los nuevos anticoagulantes es evitar los controles periódicos 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 más frecuente en pacientes de edad o con

funciones renales y/o hepáticas afectadas. No existe una idea clara de quién debe realizar ese seguimiento

## **CONCLUSIÓN**

Los anticoagulantes orales clásicos (AVK) han sido utilizados durante más 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.- Ahrens I, Lip GY, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2011; 105:574-578.
- 2.-Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, ClemensA. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107:838-847.
- 3.- Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. ANTICOAGULANTES ORALES. Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. BORRADOR para consulta pública Fecha 25/02/2012.
- 4.-Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. *Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study.* ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010.
- 5.- Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Manotti C. 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 69 document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011; 106:868-876.
- 6.- 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.
- 7.-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.
- 8.- 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.
- 9.-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.
- 10.-Weitz JI, Bates SM: New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1843-1853.
- 11.- Bauer KA: New Anticoagulants. *Hematology* 2006: 450-456.
- 12.- Perzborn E, Harwart M: Inhibition of thrombin generation in human plasma by rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 2):PP-MO-184 (A).
- 13.- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas- Castrillón 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
- 14.- Ficha técnica de Eliquis®, Xarelto® y Pradaxa® [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- 15.- A. Martínez-Rubio et al / *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(B):25-30
- 16.- A. Calderón Montero *Semergen.* 2013;39(Supl.1):17-23

17.- J. Polo García Semergen. 2013;39(Supl.1):10-6