

ANTICOAGULANTES ORALES DE NUEVA GENERACION

Introducción

Los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol), han demostrado ser eficaces en la prevención del accidente cerebrovascular o embolismo sistémico en la fibrilación auricular (FA), aunque no carentes de ciertas limitaciones como: 1- Su estrecha ventana terapéutica con gran variación individual, 2- Múltiples interacciones con medicamentos y distintos tipos de alimentación, 3- Lento inicio de acción (72 horas o más), 4- Riesgo de hemorragias sistémicas o intracraneales graves, y 5- Necesidad de monitoreo periódico a fin de controlar su acción anticoagulante. Estos fármacos también poseen ciertas ventajas: su bajo costo en relación a su efectividad y la existencia de un tratamiento de rescate rápido frente a una hemorragia o necesidad de intervención quirúrgica de urgencia.

Una nueva generación de anticoagulantes orales (nACO) que incluyen a los inhibidores de trombina (dabigatrán) y del factor Xa (rivaroxabán, apixabán) han demostrado eficacia en la prevención de ACV o embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular. La investigación sobre nuevos anticoagulantes orales (nACO), en distintas situaciones clínicas, es una de las áreas más activas de investigación clínica actual. El anticoagulante ideal, debería reunir las siguientes características :1- Administración por vía oral-, 2- Eficacia para reducir el tromboembolismo venoso, con escasa capacidad de producir hemorragia, 3- Ausencia de requerimiento de control permanente de los tiempos de coagulación y recuento plaquetario, 4- Falta de necesidad de ajuste de dosis y amplio margen terapéutico, 5- Escasa interacción con otros fármacos y/o alimentos, 6- Bajo costo, y 7-Fundamentalmente que disponga de antídoto o tratamiento de rescate frente a la hemorragia. Esto es y será uno de los principales objetivos de investigación pendientes de alcanzar¹

Reemplazar a los anti-vitámicos K (acenocumarol y warfarina), heparina sódica o de bajo peso molecular, en tratamientos prolongados por trombo-embolismo venoso, por los nuevos anticoagulantes ha sido una propuesta importante. Sin embargo considerando la gran experiencia obtenida durante muchos años con el uso de los derivados cumarínicos, sumado a su bajo costo, y la disponibilidad de tratamiento de rescate, nos permite abrir un campo de discusión acerca del verdadero valor terapéutico comparativo

de ambos grupos de anticoagulantes nACO y cumarínicos, y su aplicación en la práctica médica diaria, teniendo en cuenta su eficacia, seguridad y costos.

Fibrilación Auricular. Aspectos Epidemiológicos

La fibrilación auricular es una patología con una prevalencia de 0,5 % a 10%

Prevalencia de FA^{2,3}
< de 40 años 0.5%
> de 65 años 5 %
80 años o más 10%

El estudio Framingham y el estudio Rotterdam estiman que a la edad promedio de 55 años, el riesgo de desarrollar FA es de 1 en 4^{4, 5} y guarda una estrecha relación con la edad ^{6,7}

Un estudio realizado en nuestro país, encontró que la edad media de presentación de la fibrilación auricular (FA) es aproximadamente de 71 años, con predominio masculino. Las patologías prevalentes concurrentes de base para la FA fueron hipertensión arterial (41%) y diabetes mellitus (12%), el 89% poseían cardiopatía de base definida y sólo el 50% recibía tratamiento anticoagulante. La mortalidad total fue del 23%. Se debe destacar que la mortalidad fue mayor en los pacientes sin anticoagulación : 28% vs 16 %, lo mismo que el accidente cerebro vascular (ACV): 9,5 % vs. 4,9 %. ^{8,9,10}

La principal causa de morbimortalidad de la FA, es la aparición de ictus o ACV y episodios tromboembólicos sistémicos con serios problemas de incapacidad física y psíquica, además de sufrir mayores recurrencias de afecciones cerebro-vasculares.

El tratamiento preventivo adecuado del accidente cerebro vascular por FA, es el uso de anticoagulantes. Si se realiza con acenocumarol o warfarina, el tratamiento debe ser iniciado con heparina, en cualquiera de sus presentaciones, generalmente en su forma de bajo peso molecular, por vía parenteral y concomitante con el inicio de los anticoagulantes por vía oral para luego de un período suspender la heparina y continuar solo con el ACO

FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN SANGUINEA

La lesión o falta de integridad de la pared de un vaso sanguíneo, desencadena una serie de mecanismos de activación enzimática en cascada, ya sea por contacto (vía intrínseca) o por lesión tisular (vía extrínseca), que conduce a la transformación de protrombina (FII) en trombina activa (FIIa) por acción enzimática del factor Xa (Stuart-Prower); la trombina activada, transforma el fibrinógeno (FI) en fibrina activa (FIa), que por acción enzimática del factor XIIIa forma el entrecruzamiento de fibrina que , junto con otras proteínas, agua, sales y células sanguíneas conforman el coágulo. Se denomina trombo al coágulo formado en el interior de un vaso sanguíneo (ver Figura 1).

FIGURA 1: Fisiología de la Coagulación Sanguínea. Acciones anticoagulantes



En la figura N° 1- Se desarrolla el proceso fisiopatológico de la coagulación sanguínea, y se resalta el lugar de acción de lo nACO.

Derivados Cumarínicos

Los anticoagulantes orales que son derivados cumarínicos (acenocumarol, warfarina) antagonizan los efectos de la vitamina K. Esta vitamina es esencial para desencadenar el proceso normal en cascada de la coagulación, antes mencionado (Fig 1). Su inhibición impide la acción activadora esencial de los factores: II, VII, IX y X y sistemas inhibitorios (proteínas C y S), esenciales para la activación de las vías intrínsecas y extrínsecas. El tiempo de latencia de estos anticoagulantes orales, en ejercer su acción es prolongado, aproximadamente de 72 horas o más, siendo la diferencia más importante entre acenocumarol y warfarina, la vida media, más corta para acenocumarol de 10 - 24 hs y para warfarina de 36 - 42 hs.

El control de la terapia anticoagulante se debe realizar midiendo el tiempo de protrombina o de Quick. El índice RIN (Razón Internacional Normalizada) es la relación entre el tiempo de protrombina del paciente dividido por el tiempo de protrombina estándar patrón o índice internacional. Los valores de RIN entre 2-3,5 aseguran una correcta anticoagulación^{11,12}

Algunas características ya mencionadas (ventana terapéutica estrecha, variabilidad interindividual, interacciones, control permanente, etc.) sumados al temor al riesgo de hemorragias, son los principales factores que contribuyen a la escasa adherencia al tratamiento^{13, 14}. Los pacientes tratados con warfarina

o acenocumarol, que permanecen por debajo del rango terapéutico (RIN menor a 2), por más del 60 % del tiempo (Tiempo del rango terapéutico), quedan disminuidos del beneficio protector del medicamento. Por lo tanto es necesario obtener valores de RIN entre 2 y 3,5 para lograr el pleno efecto de anticoagulación.

Nuevos Anticoagulantes Orales (nACO)

El ximelagatrán inhibidor directo de la trombina, fue uno de los primeros nACO aprobados en el 2003, demostró eficacia anticoagulante, pero debido a la alta incidencia de hepatotoxicidad fue retirado del mercado en el año 2006¹⁵. En la actualidad existen nuevos compuestos aprobados, entre los cuales podemos nombrar a rivaroxabán, apixabán y dabigatrán (ver tabla 1):

Medicamento	Mecanismo de acción	Vida media	Vía de administración y dosis	Biodisponibilidad	Eliminación	
					Renal	Hepat
Rivaroxabán	Inhibición selectiva y reversible del factor Xa de la coagulación	9 - 13 hs	Oral 20 mg/día	80%	33% activa 33% inactiva	33%
Apixabán		8 - 11 hs	Oral 5 mg/ 12 hs		25% 55% fecal	15%
Dabigatrán etexilato (prodroga)	Inhibidor directo de la trombina	12 - 17 hs	Oral 110 mg/12 hs 150 mg/ 12 hs	6%	80%	15-20% biliar

Indicaciones Terapéuticas de los nACO

Estos medicamentos están indicados en el tratamiento y o prevención de varias patologías con aumentado riesgo de tromboembolismo venoso: 1- Prevención de complicaciones asociadas a la fibrilación auricular; 2- Tratamiento de la trombosis venosa profunda y prevención del tromboembolismo pulmonar; 3- Tratamiento preventivo de la trombosis en cirugía de cadera y rodilla (ver tabla 2).

Medicamento	Indicación terapéutica	Marca Comercial	Aprobación	Contraindicaciones específicas
Dabigatrán etexilato ¹⁶	1. Prevención de complicaciones asociadas a la fibrilación auricular, ACV - tromboembolismo sistémico ³⁵	Pradaxa	ANMAT 2009 ¹⁷ EMA 2008 ¹⁸ FDA 2010 ¹⁹	En pacientes con prótesis mecánica valvular ^{28,29}
Rivaroxabán ²⁰	2. Tratamiento de la trombosis venosa profunda y prevención del tromboembolismo pulmonar	Xarelto	ANMAT 2009 ²¹ EMA 2012 ²² FDA 2011 ²³	
Apixabán ²⁴	3. Prevención de la trombosis en cirugía de rodilla y cadera	Elquis	ANMAT 2012 ²⁵ EMA 2011 ²⁶ FDA 2012 ²⁷	

En este número solo se analizará la utilización de **los nACO** en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular (no valvular) y dejaremos las otras indicaciones para una futura publicación.

Evaluación de riesgo tromboembólico

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia muy frecuente, cuyo principal riesgo es la estasis circulatoria y la producción de embolias arteriales, sobre el sistema vascular cerebral y sistémico y asociado a elevada morbimortalidad. Como el tratamiento con anticoagulantes orales posee riesgo de hemorragia, que puede ser también intracraneal, es indispensable, antes de iniciar el tratamiento valorar adecuadamente el beneficio/ riesgo de los mismos.

Para CHADS₂ > 2 : se recomienda tratamiento crónico con ACO en pacientes con FA, con un RIN= 2-3³¹.

Existe una clara relación entre la puntuación CHADS₂ y la tasa de ACV.

Para CHADS₂= 0, corresponde un riesgo de 1.9 (IC 95%, 1,2-3) de tasa de ACV.

Para CHADS₂= 6 corresponde una tasa de 18.2 (IC 95%, 10,5 - 27,4).

EN una nueva clasificación denominada CHA₂DS₂ - VASc, se han incorporado otros factores de riesgo: sexo femenino, edad entre 65 - 74 años y enfermedad vascular.

Posee un puntaje total de 9 puntos³².

Existe una serie de variables a tener en cuenta, antes de iniciar un tratamiento anticoagulante³⁰ para evaluar el riesgo de producción de embolia o de sangrado, considerando las características del paciente (edad, sexo) y sus comorbilidades (HTA, DBT, ACV previo). En la actualidad, de todos los esquemas que evalúan riesgo, el de mayor aceptación es la clasificación CHADS₂ que se basa en un sistema de puntuación, donde se asigna doble puntaje al antecedente de ACV hemorrágico o isquémico, y un punto a cada una de las siguientes condiciones: edad \geq 75 años, antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca.

Riesgo de Sangrado

Los ACO reducen un 64% el riesgo de ACV isquémico y en un 26% la mortalidad, pero están asociados a un

aumento de complicaciones hemorrágicas en SNC o sistémicas, especialmente GI. Por lo tanto, la estratificación del riesgo de complicaciones hemorrágicas debe ser establecida previo al inicio del tratamiento con ACO. La clasificación HAS - BLED³³ ha sido incorporada a muchas guías de tratamiento: H= hipertensión (P= 1); A= Insuficiencia renal y hepática (P= 1 ó 2); S= accidente cerebro vascular (P= 1); B= sangrado (P= 1); L= RIN lábil (P= 1); E= edad > 65 años (P= 1); D= fármacos ó alcohol (P= 1 ó 2); máximo 9 puntos. Una puntuación \geq 3 indica riesgo elevado de sangrado con cumarínicos³⁴

Análisis de la información sobre eficacia y riesgo de los nACO.

I.- Eficacia de los nuevos anticoagulantes orales (nACO) comparados con warfarina

Al momento del análisis de los resultados de ensayos clínicos pivotaes, (ver tabla 1) debemos considerar varios puntos esenciales a fin de especificar la verdadera ubicación terapéutica de estos nACO en relación a los clásicos (warfarina- acenocumarol), en la prevención de accidentes cerebro vasculares (ACV) y tromboembolismo sistémico en fibrilación auricular no valvular.

- 1- tiempo de permanencia dentro del rango terapéutico (RIN) expresado como porcentaje.
- 2- edad de los pacientes.
- 3- factores de riesgo (CHADS2).
- 4- antecedentes de ACV previo o accidente isquémico transitorio (AIT).
- 5- tratamiento previo con antagonistas de vitamina K.
- 6- antecedentes de infarto de miocardio (IAM).
- 7- insuficiencia renal;
- 8- riesgo de efectos hemorrágicos moderados y/o graves.

Los tres estudios^{16,20, 24} (ver tabla 1), evaluaron la eficacia y seguridad comparada con warfarina. No se encontraron trabajos comparativos con acenocumarol, ni tampoco comparativos de los tres nACO entre sí (ensayos cabeza a cabeza).

En los tres estudios la variable principal fue ACV ó embolismo sistémico y como medida de seguridad, hemorragia severa (definida como una caída de las cifras de hemoglobina de al menos 20 g/l, transfusión de como mínimo 2 unidades, hemorragia mortal o hemorragia en un órgano vital); y como variables secundarias ACV isquémico y hemorrágico, infarto de miocardio y muerte por todas las causas, entre otras (ver tabla 1).

No hay estudios que comparen los nACO con acenocumarol ni tampoco que los comparen entre si

Los estudios disponibles de nACO comparan su eficacia y seguridad con warfarina

El estudio con dabigatrán (RE-LY)¹⁶ fue aleatorizado y ciego con respecto a las dosis de dabigatrán, y abierto en relación del comparador, warfarina a dosis ajustadas para obtener un RIN 2-3. Es un ensayo de no inferioridad en pacientes (n=18.113) con FA y riesgo de ACV. La hipótesis primaria de no inferioridad es demostrar que el dabigatrán no es peor que la warfarina, con un margen de no inferioridad de 1.46 Esto significa que el estudio permite que el dabigatrán presente un 46% más de eventos (ACV, tromboembolismo sistémico ,TES) sin considerar que ésta diferencia “sea relevante clínicamente”.

Con dabigatrán en dosis de 110 mg/12 hs

LA tasa anual de ACV ó TES fue similar en ambos grupos: 1,69% para warfarina y 1,53% para dabigatrán; RR= 0,91, (IC95% 0,74-1,11) valor significativo para no inferioridad p<0.001.

Hemorragia grave: 3,36 % para warfarina, versus 2,71% para dabigatrán (RR: 0,80, 95% IC 0,69-0,93)

ACV-hemorrágico fue de 0,38 % para warfarina y 0,12% para dabigatrán (RR: 0,31, 95% IC 0,17-0,56).

La tasa de mortalidad anual fue de 4,13 % para warfarina vs 3,75 % (RR: 0,91, 95% IC 0,80-1,03) .

Dabigatrán no demostró superioridad a warfarina en ninguna de las variables estudiadas

Con dabigatrán en dosis de 150 mg/12 hs

LA tasa anual de ACV ó TES fue de 1,68% para warfarina y 1,11% para dabigatrán (RR=0,66 (IC 95% 0,53-0,82) $p<0,001$ para superioridad).

Hemorragia grave : 3,38% de eventos anuales para warfarina vs 3,11% dabigatrán (RR: 0,80, 95% IC 0,69-0,93) (no significativo)

ACV hemorrágico anual fue de 0,38 % para warfarina vs 0,10 % con dabigatrán 150 mg/12 hs (RR: 0,31, 95% IC 0,17-0,56)(significativo)

Tasa más alta de hemorragia GI

La tasa de mortalidad anual fue de 4,13 % anual para warfarina versus 3,64% (RR: 0,91, 95% IC 0,80-1,03) (no significativo). Hubo una tasa significativamente más alta de hemorragia GI con dabigatrán que con warfarina¹⁶

Hubo más tendencia a infartos de miocardio con 110 mg/12 hs RR= 1,35 (IC 95% 0-98-1,87) a RR= 1,38 (IC 95% 1-1,91) que con 150 mg/12 hs.

Otros efectos secundarios importantes de mencionar son dispepsia, epistaxis y hematuria ¿similares ?con ambas dosis.

Las principales conclusiones del estudio son que dabigatrán en dosis de 110 mg/12 hs no demostró ser inferior a warfarina respecto a riesgo de ACV o embolismo sistémico. Con riesgo similar de hemorragias. Con dosis de 150 mg/12 hs se observaron menos ACV ó embolismo sistémico pero el riesgo de hemorragia GI fue significativamente mayor con dabigatrán que con warfarina.

El estudio con rivaroxabán (Rocket-AF)²⁰ fue doble ciego, aleatorizado en pacientes con FA no valvular, con insuficiencia renal moderada (n= 14.264), para recibir una dosis diaria de 20mg (o 15 mg día) de rivaroxabán o warfarina ,dosis ajustada para obtener un RIN de 2-3, para la prevención de ACV ó embolismo sistémico. La hipótesis primaria del estudio fue demostrar la no inferioridad del rivaroxabán frente a warfarina, con un margen de no inferioridad de 1.46%. En el análisis por protocolo, las variables primarias de ACV ó embolismo sistémico, fueron de 1,7 % de eventos anuales con rivaroxabán y 2,2 % con warfarina, una reducción del riesgo del 21%, HR=0,79 (IC 95% 0,66-0,96) significativo para no inferioridad. Cuando el análisis se realizó por intención de tratar (ITT), el porcentaje de eventos anuales fue de 2,1% para rivaroxabán vs 2,4% para warfarina, HR=0,88 (IC 95% 0,75-1,03) no significativo para superioridad. Ambos tratamientos mostraron valores similares de hemorragias, 14,9 % vs 14,5 % respectivamente : RR: 1.03 (95%IC 0.96-1.11). El grupo tratado con rivaroxabán tuvo menos hemorragias intracraneales pero más hemorragias GI (3.2% rivaroxabán vs 2.12% warfarina (el intervalo de confianza del riesgo no se publicó)

La conclusión es que el rivaroxabán no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y embolia sistémica, en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se observan diferencias en hemorragias severas, pero si un incremento de hemorragias gastrointestinales graves con rivaroxabán.

El estudio con apixabán (Aristotle)²⁴, fue un ensayo doble ciego, aleatorizado, en pacientes con fibrilación auricular y por lo menos un factor de riesgo (n=18.201) que comparó apixabán en dosis de 5mg dos veces diarias versus warfarina en dosis para obtener un RIN 2-3. La variable principal estudiada fue ACV hemorrágico o isquémico y embolismo sistémico. El ensayo fue protocolizado para no inferioridad (margen de no inferioridad de 1.44), y para un segundo análisis de superioridad de la variables principales y frecuencias de eventos hemorrágicos y muerte por todas las causas.

El número de eventos anuales fue de 1,27% para apixabán y 1,60 % para warfarina, con HR: 0,79 (IC 95% 0,66-0,95) con P< 0,001 para no inferioridad y P<0,01 para análisis de superioridad. Los eventos hemorrágicos graves fueron de 2,13 % para apixabán versus 3,09 % para warfarina, HR: 0,69, (IC 95% 0,60-0,80) significativo. La muerte por cualquier causa fue de 3,52 % anual para apixabán versus 3,94 % para warfarina (RR: 0.89, 95% IC 0.80-0.99). El ACV hemorrágico tuvo una frecuencia del 0,24 % anual para apixabán vs 0,47 % para warfarina, P<0,001 (RR: 0.51, 95% IC 0.35-0.75). No hubo prácticamente diferencias en el ACV isquémico entre ambos grupos.

En conclusión, de acuerdo a los datos presentados el apixabán, demostraría superioridad en la prevención del ACV-embolismo sistémico en relación a la warfarina. Reduce significativamente las hemorragias graves, hemorragias intracraneales; aunque no hay diferencias en cuanto a hemorragias intestinales graves.

TABLA 1: Prevención de ACV y embolismo sistémico en fibrilación auricular (FA) no valvular con anticoagulantes orales: (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán)

ESTUDIOS	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE
Características del estudio				
Medicamentos vs. Comparador	DABIGATRAN WARFARINA		RIVAROXYABAN WARFARINA	APIXABAN WARFARINA (RIN 2-3)
pacientes N° y tipo	18.113 con FA no valvular y al menos 1 FR de ACV		14.264 con FA no valvular y riesgo moderado-alto	18.201 con FA no valvular y al menos 1 Factor de riesgo de ACV
Edad (años)	71		73	70
Dosis Intervención/ Dosis comparador	110 mg / 12 hs Ajustar dosis WARF. a RIN 2-3	150 mg / 12 hs Ajustar dosis WARF. a RIN 2-3	20 mg / 24 hs Ajustar dosis WARF. a RIN 2-3	5 mg / 12 hs Ajustar dosis WARF. a RIN 2-3
Variables primarias de EFICACIA				
	RR - IC 95%	RR - IC 95%	HR - IC 95%	HR - IC 95%
ACV ó Embolismo Sistémico	0,91 (0,74 - 1,11)	0,66 (0,53 - 0,82)	0,88 (0,75 - 1,03)* 0,74 (0,66 - 0,46)**	0,79 (0,66 - 0,95)
ACV Hemorrágico	0,31 (0,17 - 0,56)	0,26 (0,14 - 0,49)	0,67 (0,47 - 0,93)	0,51 (0,35 - 0,75)
Variables de seguridad				
Hemorragia Severa	0,80 (0,69 - 0,93)	0,93 (0,81 - 1,07)	1,03 (0,96 - 1,11)	0,69 (0,60 - 0,80)
Hemorragia GI	1,10 (0,86 - 1,41)	1,50 (1,19 - 1,89)	1,46 (1,19 - 1,78)	0,89 (0,70 - 1,15)
Infarto de Miocardio	1,35 (0,98 - 1,87)	1,38 (1 - 1,91)	0,81 (0,63 - 1,06)	0,88 (0,66 - 1,17)
Muerte por todas las causas	0,91 (0,80 - 1,03)	0,88 (0,77 - 1,00)	0,85 (0,70 - 1,02)	0,89 (0,80 - 0,99)
CHADS 2 (Distribución %)				
0 - 1	32,6	32,2 (WARF, 30,9)	----	34 (WARF, 34)
2	34,7	35,2 (WARF, 37)	13 (WARF, 13,1)	35,8 (WARF, 35,8)
3	32,7	32,6 (WARF, 32,1)	87,1 (WARF, 86,9)	32,2 (WARF, 30,2)
RIN TPM				
% medio de tiempo en rango terapéutico	64%	64%	55%	62%

* Intención por tratar

** Análisis por protocolo

Abreviaturas tabla: FR= factores de riesgo; WARF: warfarina

Es muy importante tener en cuenta el grado de control del RIN para warfarina, el tiempo promedio de mantenimiento en el rango terapéutico 2-3 del RIN, varió de 64 % del ensayo RE-Ly (dabigatrán), a 62 % en el Aristotle (apixabán) y solamente 55 % en el Rocket-AF (rivaroxabán), esto podría estar sobreestimando la eficacia del rivaroxabán frente a warfarina, pero en ninguno de los tres ensayos se alcanzan los valores óptimos de RIN.

En un estudio sistémico³⁵ comparativo indirecto entre dabigatrán vs rivaroxabán frente a las diferencias en la variable principal (ACV-embolia sistémica), en los pacientes mejor controlados con warfarina y permanencia de más del 66 % del tiempo dentro del rango terapéutico, no fueron observadas diferencias entre dabigatrán (ambas dosis), rivaroxabán y warfarina. Pero con rivaroxabán se incrementó un 30% en forma significativa el riesgo de hemorragia grave (OR= 1,30, IC 95 % 1,01 - 1,69).

Considerando la ausencias de trabajos comparativos entre los tres medicamentos, un reciente metaanálisis³⁶ consideró que el apixabán y el dabigatrán 110 mg/12 hs pueden ofrecer mejor balance riesgo/ beneficio, y el dabigatrán 150 mg/ 12 hs podría ser preferido en pacientes con alto riesgo de embolismo³⁷

II. Riesgo de los nACO comparados con warfarina

El efecto adverso (EA) más importantes de los tres medicamentos, es la producción de hemorragias (relacionadas con las dosis y el grado de funcionamiento renal).

Este EA es muy importante si consideramos la edad promedio en que se presenta la FA y el probable deterioro renal de los pacientes^{38,39}.

Riesgo de hemorragia grave con nACO

EL principal efecto adverso de los nACO es la hemorragia, relacionada con la dosis y el funcionamiento renal.

*Dabigatrán 150 mg/ 12 hs >
rivaroxabán > apixabán*

EN un reciente meta análisis⁴⁰ se analizan 43 ensayos (151.578 pacientes); en 19 ensayos que evaluaron riesgo de hemorragia gastrointestinal, se compararon los nACO vs tratamiento estándar. El Odds Ratio para hemorragia GI total estimado con los nACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) fue de 1,45 (IC 95% de 1,07-1,97), lo que significa que aumentaba un 45% el riesgo de hemorragias GI con el uso de los nACO. Este metaanálisis presentaba un alto grado de heterogeneidad, lo que debilita la fuerza de la evidencia. Para el síndrome coronario agudo, el riesgo de hemorragia fue mayor, incrementó un 421%, comparado al tratamiento estándar. (OR de 5,21 (IC 95% 2,58-10,53))

Por lo tanto en los estudios de utilización de estos compuestos en trombosis venosa o en el síndrome agudo coronario existe un aumentado riesgo a las hemorragias gastrointestinales, comparado con los tratamientos estándar.

Varios ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han mostrado una asociación entre el uso de dabigatrán y un incremento del riesgo de infarto de miocardio (IAM) o de síndrome coronario agudo (SCA), hecho ya observado también en el ECC Re-LY¹⁶, y confirmado recientemente (revisión sistemática con 30.514 pacientes⁴¹ y metaanálisis⁴² donde se observó un aumento del riesgo de IAM o SCA en un amplio espectro de pacientes comparado con diferentes controles. Es un alerta importantes la presencia de un serio daño CV por el uso de dabigatrán^{41,42}.

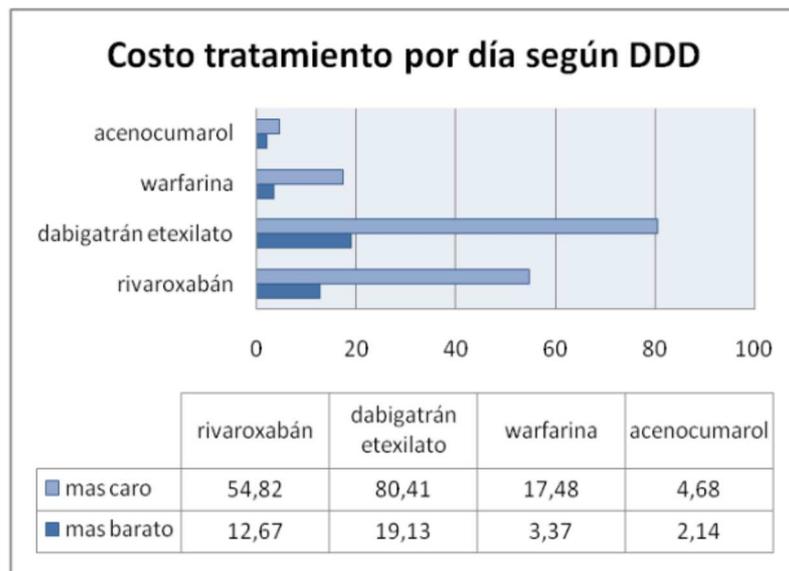
A pesar de medidas de revascularización o tratamiento antiplaquetario, después del síndrome coronario agudo, frecuentemente se observan eventos recurrentes isquémicos. Como sabemos la warfarina reduce la isquemia recurrente pero aumenta los riesgos de hemorragia y las dificultades para el mantenimiento en el tiempo de los valores del RIN apropiados. El uso de otros anticoagulantes como el rivaroxabán en dosis menores, se ha intentado como una alternativa para reducir los eventos isquémicos⁴³

En noviembre del 2011, luego de solo doce meses de utilización de dabigatrán en Nueva Zelanda, el servicio de farmacovigilancia recibió 295 notificaciones de reacciones adversas al medicamento, incluyendo 124 casos de hemorragia, de las cuales 51 de ellas fueron graves. Este dato contrasta con los 127 casos de hemorragia notificados con warfarina en el período de Enero del 2006 - Diciembre 2010 donde 9 casos fueron graves⁴⁴. En octubre de 2011 después de seis meses de haber sido aprobado en Australia para prevención de accidentes cerebrovasculares en fibrilación auricular, se recibieron 297 notificaciones de reacciones al dabigatrán, que incluyeron 70 casos de hemorragias graves, 48 gastrointestinales y 6 intracraneales⁴⁵. En Francia también fueron notificados 210 casos de efectos adversos para dabigatrán, con 93 casos graves (44 %) ⁴⁶

Costo - Efectividad

Los resultados de evaluación costo-efectividad⁴⁷ demuestran que la warfarina es más costo efectiva en poblaciones bien controladas y con moderado riesgo de ACV o embolismo sistémico en fibrilación auricular. Con (CHADS2>3) el dabigatrán 150 mg/12 hs es más costo efectivo en las poblaciones con alto riesgo en relación a la utilización de warfarina, siempre y cuando el tiempo de rango terapéutico para warfarina sea pobre (por debajo de 66%); estos datos económicos surgen de estudios realizados en países de ingreso alto o países desarrollados.

Los costos y precios de venta en nuestro país para dabigatrán y rivaroxabán y cumarínicos son presentados en la tabla 3 Aunque el Apixabán ya fue aprobado por la Agencia Argentina de medicamentos (ANMAT) para su comercialización, el mismo no se encuentra en venta en nuestro país. La Obra Social para Jubilados y Pensionados (PAMI) y la Obra Social de la Provincia de Buenos Aires (IOMA), ambas con un total de aproximadamente 6 millones de afiliados. Tienen incluidos en su lista al dabigatrán y rivaroxabán con descuentos de hasta un 50% de su precio de venta.



En el gráfico se presentan los precios más caro y más barato de las especialidades medicinales disponibles de anticoagulantes orales. El precio se expresa en pesos por Dosis Diarias Definidas (DDD), que es la dosis estándar para un día de tratamiento para un medicamento determinado.

Esto nos permite establecer los precios equivalentes y así observar la amplia variabilidad, no solo entre fármacos, sino entre las diferentes marcas comerciales

CONCLUSIONES FINALES

Considerando los resultados de los ensayos clínicos pivotaes y revisiones sistemáticas, donde se ha analizado la eficacia, seguridad, conveniencia y costo de los nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán (nACO), en la prevención del accidente cerebro vascular o embolismo sistémico en fibrilación auricular no valvular, resulta difícil definir su lugar en la terapéutica:

- Se conoce poco de su eficacia y seguridad a largo plazo
- La experiencia acumulada en la práctica médica con los nACO es muy limitada, ya que son de reciente aprobación, y por lo tanto no se han utilizado extensamente como para detectar sus posibles efectos adversos (análisis post-mercado), morbilidad, hemorragias graves o moderadas, efectos cardiovasculares, interacción con alimentos y fármacos entre otros efectos posibles.
- Todos los ensayos clínicos hasta ahora presentados han sido diseñados para demostrar que los nACO no son inferiores (ensayos de no inferioridad) a la warfarina, no existiendo ensayos clínicos donde se utilice el acenocumarol como comparador.
- Considerando que la fibrilación auricular y su complicación más importante (ACV-embolismo sistémico) se observa con más frecuencia en pacientes de edad superior a 75 años en promedio, es importante tener en cuenta, que estos pacientes en general poseen múltiples comorbilidades (insuficiencia renal, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, etc.) y con múltiples tratamientos y por lo tanto con probables interacciones medicamentosas, que de no considerarse podría agravar los efectos adversos de los nACO con hemorragias graves y/o disminución de su eficacia⁴⁹
- En pacientes menores de 75 años solamente el dabigatrán 150 mg/12 hs logra una disminución estadísticamente significativa del riesgo de ACV-embolia sistémica frente a warfarina.
- Los análisis indirectos, sugieren que los nACO no son inferiores a la warfarina en la prevención de la ACV o embolismo sistémico, y con similar aumento del riesgo de hemorragia, de ellos el dabigatrán 110 mg/12 hs y el apixabán son los que presentan menores riesgos de hemorragias graves.
- El análisis de los costos es importante, teniendo en cuenta los altos precios de estos medicamentos. Se requieren más estudios sobre costo-efectividad de los nACO, especialmente donde el comparador, warfarina, se utilice con un control estricto del RIN 2-3 por encima del 66% del tiempo, ya que ninguno de los nACO ha mostrado beneficios en la prevención del ACV o embolismo sistémico cuando el RIN 2-3 está por encima de los valores antes mencionados.

- Cuando el CHADS2 es >2 el dabigatrán 150 mg/12 hs y apixabán reducen en comparación a warfarina el riesgo de ACV-embolismo sistémico. Pero solamente el apixabán disminuiría las hemorragias graves. Con CHADS2 <2, ninguno de los nuevos anticoagulantes reduce significativamente el ACV o embolias sistémicas en comparación a warfarina, y solamente dabigatrán 110mg/12 hs y apixabán reducen significativamente las hemorragias graves frente a warfarina
- En los pacientes tratados con dabigatrán se puede observar un aumento del riesgo de síndrome agudo coronario y de infarto de miocardio comparado con warfarina
- En relación a la carencia de antídoto, es importante tener en cuenta que tanto dabigatrán como apixabán requieren dos dosis diarias, y que fundamentalmente el dabigatrán es eliminado por vía renal, aumentando su riesgo de hemorragia cuando el clearance renal es bajo. Las dosis y la relación al aclaramiento renal deben ser controlados con frecuencia, a fin de modificar las dosis y no producir los efectos adversos por acumulación del medicamento.
- La falta de estudios comparativos (cabeza a cabeza) entre los tres anticoagulantes, la heterogeneidad de los ensayos observados, y la utilización de warfarina con valores del RIN por debajo del estipulado como el necesario, no nos permiten sacar conclusiones sobre cuál de ellos es el más apropiado para ser indicado en la prevención de ACV o embolismo sistémico en la fibrilación auricular (no valvular).
- Por lo tanto, considerando la información analizada^{49,50, 51, 52, 53}, podemos concluir que solamente en ciertas condiciones los nACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) no son inferiores en eficacia a warfarina, y estarían indicados en aquellas situaciones en las que:
 - 1- Existe intolerancia a los derivados cumarínicos (warfarina, acenocumarol), hipersensibilidad conocida o contraindicaciones específicas.
 - 2- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, o con ACV isquémico y alto riesgo de hemorragia(HAS-BLED>3)
 - 3- Existe imposibilidad de manejo del RIN en valores que aseguran la anticoagulación (más del 65% en el rango terapéutico, RIN 2-3.
 - 4- Las medidas de los factores de riesgo para ACV son elevadas a juzgar por el CHADS2 >2 y siempre considerando los factores de riesgo para la producción de hemorragia.-

Pero recordar que los nACO carecen de medicación de rescate frente a una hemorragia grave o en circunstancias quirúrgicas de emergencia, a diferencia de la warfarina que permite la utilización de vitamina K, plasma congelado fresco o complejos concentrados de protrombina.

