

Los nuevos anticoagulantes orales

Rafael Alonso Roca

Centro de Salud Mar Báltico. Área Este. Madrid. España.

Correo electrónico: alonsorocarafael@gmail.com

Puntos clave

- Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son una alternativa a los antivitamina K (aVK), acenocumarol y warfarina, en determinadas situaciones: antecedentes o riesgo de hemorragia intracraneal, contraindicación específica a aVK, mal control con aVK.
- Los ACOD presentan ventajas, como dosis fijas, ausencia de interacciones con dieta y menos con fármacos, inicio y cese rápido del efecto anticoagulante y, sobre todo, no necesidad de controles analíticos frecuentes.
- En los pacientes con prótesis valvulares cardíacas, los ACOD están contraindicados, y en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no están financiados.
- Se debe verificar la función renal antes de indicar los ACOD, y después anualmente.
- La elección del ACOD se basará sobre todo en las propiedades farmacológicas de cada uno y los datos de eficacia y seguridad.
- Durante el tratamiento con ACOD es necesario considerar también las interacciones farmacológicas.
- Los estudios en población real y la experiencia clínica parecen confirmar los resultados de los ensayos clínicos de los ACOD, aunque en pacientes mayores de 75 años y con mucha comorbilidad podría haber más complicaciones hemorrágicas (excepto las intracraneales) con ACOD.
- En los pacientes anticoagulados con dicumarínicos por fibrilación auricular no valvular con CHADS₂ ≥ 2 debemos valorar periódicamente el grado de control (últimos 6 meses), y plantear el cambio a ACOD si la mitad o más de los controles están fuera de rango.
- Si el mal control es causado por falta de cumplimiento y adherencia, los ACOD no estarán indicados, ya que también se pueden disminuir la eficacia y seguridad y no se puede verificar la adherencia con el índice internacional normalizado (INR) ni con otras pruebas.
- La dificultad para realizar el seguimiento de INR por parte de los pacientes debe considerarse también un factor para valorar el cambio a ACOD.

Palabras clave: Anticoagulación oral • Fibrilación auricular • Dabigatran • Rivaroxaban • Apixaban • Edoxaban.

Introducción

Los anticoagulantes orales dicumarínicos (warfarina y acenocumarol en nuestro medio), antagonistas de la vitamina K (aVK), son fármacos utilizados desde hace más de 70 años en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica¹. Ejercen su actividad anticoagulante de forma indirecta, disminuyendo la síntesis de múltiples factores de la coagulación². Se caracterizan por precisar controles analíticos frecuentes, ya que la dosis diaria es muy variable en cada individuo (*a priori* desconocemos la dosis que se precisará), hay escasa separación entre dosis insuficiente y excesiva (pequeños cambios en la dosis semanal alteran los niveles de anticoagulación), y existen interferencias muy frecuentes con otros fármacos, productos de herbolario y por cambios en la dieta. Hasta los años 90 del pasado siglo se utilizaba

solo en pacientes con valvulopatía cardíaca y enfermedad tromboembólica venosa, por lo que su control se realizaba habitualmente en servicios hospitalarios. La estandarización del seguimiento mediante el índice internacional normalizado³ (INR) permitió una mejora en la seguridad de estos fármacos. Los ensayos que se realizaron posteriormente en la fibrilación auricular no valvular mostraron una evidencia clara en la relación beneficio/riesgo⁴ en pacientes con CHADS₂ (factores de riesgo trombótico, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, edad igual o superior a 75 años, ictus previo) mayor o igual a 1; desde entonces aumentó exponencialmente el número de pacientes anticoagulados^{5,6}, además de cambiar su perfil hacia un paciente anciano con pluripatología, polimedcado y dificultad para los desplazamientos. Este perfil se mantiene e incluso ha aumentado al prolongarse la esperanza de vida.

En ese momento se plantearon alternativas al seguimiento de los aVK en los hospitales⁷⁻⁹; la aparición de los coagulómetros portátiles para obtener el INR en sangre capilar¹⁰⁻¹² permitió la obtención de resultados inmediatos en el centro de atención primaria (AP) o en el domicilio del paciente; de este modo se generalizó la determinación del INR en AP¹³⁻¹⁵, descentralizándose completamente en algunas comunidades autónomas (dosificación decidida por el médico de familia), y en otras manteniendo la dosificación desde los servicios hospitalarios (pautas de dosis transmitidas a distancia sin contacto directo con el paciente). El autocontrol por parte del paciente, con innegables ventajas, no se extendió en nuestro medio^{16,17}.

Todas estas circunstancias hacían particularmente atrayente el desarrollo de alternativas a los aVK. Se investigó la asociación de ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel frente a warfarina, pero se demostró menos eficaz¹⁸. Hace 6 años, tanto la prensa médica como la general se hicieron eco de la publicación de un ensayo clínico¹⁹ de un nuevo fármaco anticoagulante, el dabigatran, que iba a revolucionar la terapéutica en la prevención de enfermedad tromboembólica y que iba a sustituir al clásico acenocumarol en nuestro país (y a la warfarina en la mayoría de países del mundo anglosajón). Se habló de “nuevo paradigma” en anticoagulación²⁰ y del fin “de la esclavitud” del Sintrom®. Poco se habló entonces del antecedente del ximelagatran²¹, 5 años antes, fármaco con el mismo mecanismo de acción y que se llegó a comercializar, que obtuvo resultados no inferiores a warfarina en fibrilación auricular, pero que presentaba efectos secundarios de toxicidad hepática lo suficientemente significativos para no ser aprobado en esta indicación. En cualquier caso, el desarrollo de estos nuevos anticoagulantes daba respuesta a muchas de las limitaciones de los aVK: dosis fijas, respuesta anticoagulante predecible sin las interacciones con la dieta ni con muchos fármacos, rápido inicio y cese del efecto anticoagulante (sin necesidad en la mayoría de los casos de terapia puente), y sobre todo, no necesitan realizar controles analíticos.

Los médicos de familia observamos cómo rápidamente muchos especialistas cambiaron a los pacientes anticoagulados con aVK a dabigatran, sin claros criterios de selección, hasta que la administración sanitaria frenó esta tendencia al exigir unos criterios explícitos²² en los documentos de visado para poder financiar estos fármacos en receta del sistema público, aduciendo criterios de seguridad, probablemente muy justificados, aunque no se escapaba a nadie que también existían criterios económicos. Las diferentes comunidades autónomas trasladaron estas directrices de forma variable a sus normas de visado (con algunas diferencias de criterio, y en algunas sin autorizar al médico de familia a realizar la prescripción), de forma que existe una prescripción desigual, así como una cierta inequidad en el acceso a estos medicamentos²³. Desde entonces han aparecido tres

nuevos medicamentos de este grupo de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), rivaroxaban, apixaban y recientemente edoxaban, que actúan inhibiendo el factor Xa.

En este artículo se revisarán las características y manejo de estos cuatro medicamentos, sus indicaciones y condiciones de prescripción en la actualidad, las evidencias de los ensayos clínicos pivotaes en fibrilación auricular no valvular frente a warfarina, la información reciente de seguridad de los estudios observacionales en condiciones reales, y los criterios de elección frente a aVK.

Características y manejo de los nuevos anticoagulantes orales

El dabigatran etexilato²⁴ es un profármaco que se transforma por una enterasa sérica rápidamente en dabigatran, un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible; la trombina es una enzima clave en el proceso de coagulación, que cataliza la transformación del fibrinógeno en fibrina, por lo que dificulta la formación del trombo. También parece actuar sobre la agregación plaquetaria. Rivaroxaban, apixaban y edoxaban son inhibidores del factor Xa, que es otra enzima clave en el proceso de la coagulación, inhibiendo la formación de trombina²⁵⁻²⁷. No afectan a la agregación plaquetaria.

Los cuatro fármacos tienen un inicio rápido (las diferencias farmacológicas se pueden ver en la tabla 1). Aunque existen diferencias en el porcentaje de eliminación renal, en todos ellos debe determinarse el aclaramiento antes de su indicación. En general, están contraindicados en pacientes con aclaramiento inferior a 30 ml/min (dabigatran) o inferior a 15 ml/min (rivaroxaban, apixaban y edoxaban), por lo que debe determinarse antes de su indicación. Las dosis habituales en fibrilación auricular son cada 12 h con apixaban y dabigatran, y una dosis única diaria con rivaroxaban y edoxaban, aunque en situaciones especiales puede recomendarse una dosis menor. La función renal debe controlarse anualmente o ante la sospecha de su deterioro.

Aunque las interacciones son mucho menores que en el caso de los aVK, en estos últimos se puede ajustar la dosis mediante el INR. En el caso de los ACOD, los cuatro fármacos son sustratos de la glucoproteína P (actúa como una bomba que dificulta su absorción), por lo que los inductores, como la rifampicina, disminuyen su absorción, y los inhibidores como el ketoconazol, itraconazol, tacrolimus y drodenarona la aumentan. Otros inductores como amiodarona, verapamilo o quinidina no parecen interferir de forma relevante, aunque se puede plantear disminuir las dosis en caso de uso concomitante. A pesar de todo, hay pocos datos al respecto, las recomendaciones de las distintas agencias (Estados Unidos, Canadá y Europa) a veces son contradictorias, y de momento los parámetros de laboratorio no nos ayudan en la dosificación como en los aVK²⁸.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5679398>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5679398>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)