

## **Capítulo 10.** **Comentarios y consideraciones críticas.**

De todo lo comentado, varias conclusiones podrían extraerse.

Lo primero y más importante es que los ACOD tienen el potencial de reemplazar a los anticoagulantes orales convencionales, warfarina y demás cumarínicos, que se han venido usando los últimos 50 años, tanto en la prevención como en el tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa, así como en la prevención de eventos cardioembólicos secundarios a fibrilación auricular no-valvular.

El segundo comentario es que cuanto antes se ponga en práctica el uso de los ACOD como anticoagulantes orales de elección en la práctica médica habitual, antes se obtendrán datos confiables de su utilidad en el “mundo clínico real”. Esto quiere decir que los numerosos estudios clínicos multicéntricos que avalan habitualmente la recomendación de usar nuevos medicamentos (ACOD u otros), son estudios hechos en poblaciones seleccionadas, con mayor vigilancia en la adherencia al tratamiento y con múltiples (y a veces demasiado frecuentes) causas de exclusión por edad (muy avanzada), patología (hepática o renal), peso (sobrepeso o bajo peso), otras medicaciones concomitantes, etc, que hacen que los resultados, aunque en general, válidos, no se ajusten 100% a la realidad de los pacientes que vemos usualmente en nuestra práctica médica habitual <sup>1</sup>.

Ha ocurrido muchas veces en el pasado, que solo cuando se universaliza el uso de un medicamento, aparecen años después consecuencias negativas o desfavorables (efectos secundarios) que no fueron detectadas ni señaladas consciente o inconscientemente en los estudios originales. Por esta razón es tan importante un adecuado seguimiento de los pacientes.

Con referencia a lo comentado en éste párrafo, ya están apareciendo los primeros estudios de los ACOD en el “mundo real”. El Estudio XANTUS, el primer estudio observacional, internacional y prospectivo en práctica clínica diaria, concluye que el uso del rivaroxabán en una amplia población de FA no-valvular (n = 6.784), se asocia a menor riesgo de ictus o sangramiento mayor <sup>2</sup>.

El mundo real también incluye aceptar críticas posteriores de los estudios clínicos. Por ejemplo un informe reciente, cuestiona los resultados del estudio ROCKET AF con rivaroxabán, aduciendo que los sistemas para medir el INR en el grupo de pacientes que recibieron warfarina, no eran confiables y pudieran haber distorsionado los resultados a favor del rivaroxabán <sup>3</sup> aunque según los expertos

---

no hay motivo para no continuar usando el rivaroxabán, además de que su ingestión cada 24 horas es muy ventajosa<sup>4</sup>.

¿Estamos por lo tanto listos para abandonar los dicumarínicos como anticoagulantes orales de elección en todos nuestros pacientes?

Sin entrar en juicios de valor, analizaremos los comentarios de John Mandrola ([www.theheart.org](http://www.theheart.org), diciembre 18, 2013), sobre dos meta-análisis sobre los ACOD en la prevención de Hemorragia Intracraneal (HIC) en los pacientes con FA, es decir los estudios RE-LY (*Dabigatrán, 150mg BID*), ROCKET-AF (*Rivaroxabán, 20mg OD*), ARISTOTLE (*Apixabán, 5mg BID*), ENGAGE AF-TIMI 48 (*Edoxabán, 60mg OD*) .

El primero de Chatterjee publicado en JAMA Neurology, a finales del 2013<sup>5</sup> que concluye que los ACOD reducen el riesgo relativo de HIC en un 50%. La palabra clave aquí es relativo. Por supuesto que es cierto, no es mentira, que empleando ese término, relativo, es innegable que los ACOD son favorables a la disminución de ictus en estos pacientes.

Analizando las cifras del JAMA, 31.830 pacientes recibieron ACOD y 25.661 warfarina. Los de ACOD presentaron 186 eventos de HIC y los de warfarina, 317. El riesgo absoluto para HIC fué de 0.58% para ACOD y 1.24% para warfarina. Los ACOD evitaron 131 episodios de HIC, es decir que la diferencia absoluta entre ambos grupos fué de 0.65%, dicho de otra manera, en 151 de cada 152 pacientes tratados, no hubo diferencias entre ACOD y warfarina. Es decir que en los más de 60.000 pacientes de los estudios citados, la posibilidad de no tener HIC fue de 99.4% para los ACOD y de 98.8% de no tenerlo con warfarina.

El segundo meta-análisis fue publicado en Lancet<sup>6</sup> y las cifras son casi idénticas.

Este meta-análisis compara 29.312 pacientes tratados con ACOD y 29.229 con warfarina. Hubo 911 ictus o eventos embólicos sistémicos en el grupo ACOD y 1.107 en el grupo warfarina. El riesgo absoluto de un evento fue de 3.1% para ACOD y 3.8% para warfarina. La reducción del riesgo absoluto fue de 0.7%. Quiere decir que 141 de 142 pacientes en ACOD no se beneficiaron más que los de warfarina, o sea que el paciente en FA tiene 96.9% la posibilidad de no tener un ictus con ACOD y 96.2% de riesgo de no tenerlo con warfarina.

---

De estos comentarios el mensaje principal es que se necesita más claridad en los mensajes. Si solo se menciona el riesgo relativo da la impresión que la HIC se reduce en 50% con los ACOD, y ese no es el caso y se presta a confusión. Este NNT (número necesario a tratar) debería aplicarse no solo a los ACOD, sino a cualquier nuevo fármaco que se proponga como alternativa, en cualquier otra patología.

En éste meta-análisis de Lancet no hubo diferencias significativas en sangramiento mayor secundario al tratamiento. Aunque el sangramiento gastrointestinal fué un 0.5% superior con los ACOD, también es cierto que, como ya comentamos, con warfarina la hemorragia intracraneal, mucho más grave, es más frecuente que con los ACOD.

Esclarecedor y más actual el el meta-análisis publicado por Chai-Adisaksopha y colaboradores en 2015 <sup>7</sup>. Analizan trece estudios controlados sobre 102.707 pacientes adultos tratados con anticoagulantes orales para la prevención del tromboembolismo venoso o para la prevención de ictus en FA. Hubo una reducción del 10%, estadísticamente significativa, de la mortalidad por cualquier causa, además de una reducción específica del 50% en la mortalidad por sangramiento mayor en los pacientes asignados a ACOD en comparación con lo que recibieron warfarina.

Otro meta-análisis reciente <sup>8</sup> y muy importante se hizo para investigar la recomendación del uso de los ACOD como alternativa a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la prevención de trombosis venosa en cirugía ortopédica, uno de los mayores retos en profilaxis. Se incluyeron 25 estudios fase II y fase III, controlados y randomizados (5 evaluando dabigatrán, 4 apixabán, 6 edoxabán, y 10 rivaroxabán) en más de 42.000 pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de sangramiento mayor, fatal o intracraneal, ni en el de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes que recibieron profilaxis con HBPM, con aquellos en los que la profilaxis se hizo con ACOD.

Revisiones actuales del tratamiento del tromboembolismo venoso, ratifican que en los estudios Fase III publicados, los ACOD no solo no fueron inferiores a la terapéutica convencional (heparinas de bajo peso molecular seguidas de antagonistas de la vitamina K), sino que probablemente más seguros, y estos resultados favorables se confirmaron en grupos específicos como los ancianos o los enfermos muy débiles y de extrema fragilidad. A pesar de ello, algunos subgrupos de pacientes como los que tienen cáncer o riesgo elevado de embolismo pulmonar, han sido aún muy escasos en los estudios publicados, por lo que requieren más investigación clínica específica <sup>9</sup>.

Este nuevo tiempo en la terapéutica anticoagulante oral, también se refleja en la revista Chest, con sus recomendaciones en la décima edición de sus conocidas pautas antitrombóticas, edición 2016 <sup>10</sup>.

Estas pautas antitrombóticas sugieren que para el tratamiento prolongado, de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa sin cáncer, deben

recibir ACOD (otorgan la misma recomendación, Grado 2B o 2C, para cualquiera de ellos: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán), preferentemente sobre los fármacos antivitaminas K y estos sobre las heparinas de bajo peso molecular.

### **Bibliografía capítulo 10.**

- <sup>1</sup> Vilchez JA, Gallego P, Lip GYH. Safety of New Oral Anticoagulants Drugs. *Ther Adv in Drug Safe*, 2014;5:8-20.
- <sup>2</sup> Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al; XANTUS investigators: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated With Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2015 Sep 01;[EPub Ahead of Print].
- <sup>3</sup> Cohen D. Rivaroxaban: Can we trust the evidence? *BMJ* 2015; DOI:10.1136/bmj.i575.
- <sup>4</sup> Mandrola, J. Rivaroxaban: It's Not Time to Cut the Rope, Yet. *TheHeart.org*, Feb 9, 2016.
- <sup>5</sup> Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial Hemorrhage: Traditional and Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *JAMA Neurol.* 2013;70:1486-1490. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4021.
- <sup>6</sup> Ruff CT, Giugliano RP, Brauwald E, Hoffman EB, Deendayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
- <sup>7</sup> Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2012-2020.
- <sup>8</sup> Riva N, Dentali F, Permunian ET, Ageno W. Major Bleeding and Case Fatality Rate with the Direct Oral Anticoagulants in Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Feb;42(1):42-54.
- <sup>9</sup> Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *J Am Coll Cardio*, 2016;67(16):1941-55.
- <sup>10</sup> Kearon C, Aki ES, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016; 149(2):315-352.