

Capítulo 11.

Conclusiones y consideraciones finales.

¿Estamos preparados para abandonar los cumarínicos ?

¿Estamos ante el adiós definitivo a los agentes antivitaminas-K?

No hay duda que los ACOD están reemplazando progresivamente a los cumarínicos como anticoagulantes orales para tratamiento a largo plazo, pero en este momento es prudente no olvidar que estamos hablando de un número enorme de pacientes (hay más de 33 millones de pacientes en el mundo (0.5% de la población mundial) solo con fibrilación auricular y con el aumento de la expectativa de vida y del envejecimiento poblacional, es seguro que aumentarán exponencialmente los casos, que los costos son muy diferentes y que millones de pacientes en países en desarrollo o del tercer mundo no podrán acceder a estos medicamentos exclusivamente por su elevado precio.

Solo a título informativo señalar que los ACOD tienen un costo muy superior al tratamiento con warfarina o similares. Según informan (The medical letter on drugs and therapeutics, issue 1492: Wich oral anticoagulant for atrial fibrillation?: JAMA 2016;315(19):2117 doi:10.1001/jama.2016.4917), el costo del tratamiento mensual a la menor dosis útil recomendada, es en US\$, para Apixabán (Eliquis, BMS), 333.60, para Edoxabán, (Savaysa, Daichi Sankyo), 291.30, para Rivaroxabán, (Xarelto, Janssen), 333.30, para Dabigatrán, (Pradaxa, Boeringher Ingelheim), 333.60 y para Warfarina (Coumadin, genérico), 8.50 (con la LMWH en los primeros 5 días, 58.80). Este informe no incluye el costo del control del INR.

Por otro lado, actualmente, más del 90% de los pacientes en todo el mundo con tratamiento anticoagulante oral, recibe warfarina u otro cumarínico (proporción 13/1), y más de la mitad de estos pacientes toleran muy bien y son muy estables a este tratamiento anticoagulante. Además los cumarínicos vienen usándose por más de 50 años sin efectos serios fuera de la coagulación y en cambio no deja de ser una incógnita si aparecerán problemas a largo plazo con los ACOD.

Los últimos meta-análisis comentados, no significan que los ACOD no son recomendables, sino que en el 99% de los casos son simplemente equivalentes clínicamente a la warfarina.

Un estudio reciente hecho en Dinamarca ¹ en 18.611 pacientes entre 2011 y 2013, indica que rápida y progresivamente, el uso de la warfarina declina y los ACOD se usan cada vez con más frecuencia para el tratamiento de los pacientes con FA no-valvular *de novo*. En esa cohorte, ya solo el 53% recibieron warfarina como anticoagulante inicial, y los ACOD se distribuían en 38% dabigatrán, 7 % rivaroxabán y 1% apixabán.

Los pacientes con mayor edad, género femenino e ictus previo, recibieron ACOD con más frecuencia, mientras que aquellos pacientes con insuficiencia renal, infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca, se asociaron con inicio warfarínico. Otro dato es que aquellos pacientes con más comorbilidades, fueron tratado inicial y preferentemente con rivaroxaban o apixabán.

Siendo imparciales hay que aceptar que los ACOD tiene ventajas prácticas importantes: son fáciles de administrar, no tienen interacciones con la dieta y muy pocas con otros fármacos (quinidina y eritromicina entre otros) y, por supuesto, no todos los pacientes evolucionan bien con warfarina y en estos, los ACOD son una alternativa válida y obligatoria.

Cada paciente debe ser evaluado aisladamente para decidir si se prefieren los ACOD, y si ésta es la decisión, escoger para ese paciente dado, si se prefiere los que se administran una o dos veces al día, ver cómo está su función renal, etc.

Por supuesto que algún paciente, aún a un costo mayor, preferirá pasarse a los ACOD simplemente para poder llevar una vida social más "normal" y poder comer y beber sin tener que modificar su estilo de vida o estar pendiente siempre de si su INR se alterará al ir a un restaurant o tomar una copa con los amigos. No deja de ser una decisión personal válida, sabiendo que en cuanto a resultados clínicos, eficacia y seguridad, las dos alternativas, warfarina o ACOD, son prácticamente equivalentes.

Es curioso que a los pacientes, en general, no les molesta tanto el control del INR como la preocupación por las complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento, que incluso les preocupan más que la posibilidad de eventos isquémicos, y esto se aplica tanto a la warfarina como a los ACOD. Aceptan mejor un 2.8% de riesgo de ictus no-fatal, o un 2,2% de IM no-fatal o un 3.4% de riesgo de muerte cardiovascular, antes que un 1% de riesgo de hemorragia fatal ².

Es importante insistir en que las complicaciones hemorrágicas cuando se usan los ACOD son significativamente menos frecuentes que cuando se usan los antivitaminas-K. Un meta-análisis enfocado en los 12 mayores estudios clínicos con los ACOD vs warfarina para la prevención del ictus en FA y en el tratamiento de la TVP aguda en más de 102.000 pacientes, concluye que el sangramiento grave fue un 30% menor con los ACOD que con warfarina, que la hemorragia intracraneal fue más del 50% menor con los ACOD y que el sangramiento fatal fue alrededor del 50% menor que con warfarina³.

Parece importante señalar que aquellos pacientes que bajo tratamiento con anticoagulantes orales sufren una complicación hemorrágica gastrointestinal y sobreviven los primeros 90 días, deben luego reiniciar el tratamiento antitrombótico pues de esa manera se reduce tanto la mortalidad como el riesgo de retrombosis ⁴.

En cuanto a cual de los cuatro ACOD comercializados actualmente es superior, es imposible en este momento decirlo con certeza ya que no hay estudios comparativos directos entre ellos (de momento, esto no parece ser del interés de las compañías farmacéuticas que los fabrican) y solo de cada uno por separado contra warfarina, por lo que cualquier recomendación se basará más en opiniones que en hechos, como dicen estudios recientes en prevención de ictus en FA, resaltando la necesidad de estudios comparativos entre ellos. Mientras los datos sean por estudios indirectos de comparación de cada uno de ellos contra warfarina, será difícil hacer la recomendación de un ACOD en particular ^{5, 6}.

Para algunos, el hecho solamente de que los ACOD se complican con menos hemorragias intracraneales (sobre todo en pacientes con hipertensión severa) que la warfarina (aún cuando pueden tener más gastrointestinales), es motivo suficiente para hacer el cambio. Aunque no está muy claro la razón de esa diferencia, lo más probable es que la warfarina cruza la barrera hemato-encefálica mejor que los ACOD, y por eso produce más hemorragias intracraneales ⁷.

Conviene resaltar que “tratamiento estable” significa que el paciente está usualmente con INR en rango terapéutico ya que se ha informado que cuanto más tiempo estén los pacientes fuera de ese rango, sea por encima o por debajo, mayor será la posibilidad de presentar daño cerebral (demencia), al menos en pacientes con FA, probablemente por microembolismos o microhemorragias cerebrales durante los períodos con INR fuera de rango, como se informa en algunas publicaciones recientes^{8, 9}, sobre todo cuando el anticoagulante se asocia a la administración de antiplaquetarios ¹⁰.

Otros en cambio piensan que solo si el paciente es confiable (por ejemplo, no es demasiado mayor para seguir adecuadamente el tratamiento), o recibe medicamentos que interactúan con warfarina, es que deben recomendarse los ACOD.

Lo mismo se aplicaría para los pacientes que o no pueden mantener un INR estable o, los que a pesar de un buen control del INR, hayan presentado complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Esto último sería discutible ya que no hay recomendaciones específicas. En la mayoría de los estudios clínicos, los pacientes con antecedentes hemorrágicos fueron excluidos.

Por último, otros médicos se sentirán más seguros usando warfarina con sus pacientes porque la han venido usando durante años con eficacia clínica indiscutible y saben que en caso de hemorragia cuentan con antídotos comprobados, que de momento no existen disponibles universalmente en el mercado farmacéutico, para los ACOD.

Se podría citar aquí que se describió un score para evaluar la posibilidad de mal control con el INR, el Score SAME-TT₂R, (Sexo femenino, Edad <60 años, historia médica [más de 2 enfermedades asociadas], tratamiento [drogas que interaccionan, como amiodarona], tabaquismo [dobla], raza [dobla]), que bien pudiera aplicarse para decidir si usamos warfarina o ACOD en un paciente dado ¹¹.

La utilidad de éste score ha sido probada en un estudio reciente ¹² que, aunque mejorable y con las limitaciones de ser retrospectivo, muestra que su uso, muy simple, pudiera predecir la calidad del control anticoagulante con el INR, usando warfarina, y el riesgo combinado de muerte o eventos hemorrágicos y tromboembólicos graves.

Un artículo reciente enfatiza la importancia de la información al enfermo, sobre todo a los de mayor riesgo, de la adherencia al tratamiento que en los estudios está alrededor del 70-80%, al menos para el dabigatrán¹³, lo que pone sobre la mesa de nuevo, la posibilidad de que una hipotética monitorización de los ACOD, pudiera mejorar su ya probada eficacia aún sin ella.

La adherencia al tratamiento es crucial en toda medicación que se administra por largo tiempo en enfermedades crónicas. Con los ACOD, que tienen aproximadamente una vida media de 12 horas, un estudio reciente en ese sentido pareciera sugerir que, en general, los agentes que se administran cada 12 horas, pudieran tener menos picos de sub o sobre tratamiento, por el mayor impacto que tendría sobre el efecto anticoagulante olvidarse de una dosis cada 24 horas, que hacerlo con las que las que se recibe cada 12 ¹⁴.

En general, pudiera recomendarse, que todo paciente que vaya a iniciar por primera vez el tratamiento anticoagulante oral, y no tenga problemas económicos, no tenga contraindicaciones (nefropatía p.ej), o resida en lugares

donde el control de INR sea difícil o poco accesible, debe iniciar el tratamiento con algún ACOD.

Por otro lado, aquellos pacientes que ya están recibiendo warfarina sin problemas, mantengan un INR estable, tengan alguna prevención a los ACOD, presenten severa disfunción renal, sean portadores de una válvula mecánica o no hayan presentado eventos tromboticos durante el tratamiento, deben seguir con warfarina.

Si en un paciente en tratamiento bien controlado con warfarina y con INR en rango terapéutico, se diagnostica TVP (y una vez descartada malignidad oculta y poca adherencia al tratamiento), debe tratarse con heparinas de bajo peso molecular por al menos un mes, y luego reevaluar si continua con warfarina o se pasa a un ACOD.

Es necesario insistir sobre la importancia de mantener un rango terapéutico estable, pues un análisis reciente mostró que a los 6 meses de comenzar el tratamiento con warfarina para la prevención de ictus en FA, apenas un 48% de los pacientes se mantenían dentro del rango terapéutico, al menos, en aquellos centros o médicos tratantes con 5 o menos pacientes en control, mientras que los que tenían entre 60-70 pacientes, el rango terapéutico se mantenía en más del 60% de los controles. La observación de la variabilidad del INR es muy importante, pues en aquellos pacientes que es muy amplia, la frecuencia de complicaciones isquémicas y hemorrágicas es mucho mayor ¹⁵.

En países, como Suecia, que tienen lo que parece ser el mejor control del tratamiento con warfarina del mundo, con casi un 70% de los pacientes con INR estable, la warfarina sigue siendo una alternativa muy válida en la prevención del ictus en FA no-valvular estabilizada. Solo aquellos pacientes con daño renal o que toman antiplaquetarios concomitantemente, mostraron peores resultados ¹⁶.

Es curioso pero el estatus socioeconómico del paciente también es relevante ya que los del estatus superior, tienden a estar mejor controlados que los de menor posibilidades económicas ¹⁷, al menos en Estados Unidos, donde se realizó este estudio.

Es necesario subrayar la importancia de evitar complicaciones hemorrágicas con el uso de los anticoagulantes orales, sea cual sea, porque el sangramiento grave se asocia con aumento significativo del riesgo de muerte, ictus isquémico, o IM, especialmente si hay ICC, y eso parece aplicarse tanto a la warfarina como a los ACOD (reportado al menos con apixabán) ¹⁸.

Sin embargo un meta-análisis reciente muestra que los ACOD disminuyen la mortalidad secundaria a eventos hemorrágicos graves, especialmente en pacientes con FA, y apoyan el perfil de seguridad de los ACOD, aún sin tener, en forma universal, disponibles antídotos específicos ¹⁹.

Nuevos estudios apoyan la mayor seguridad de los ACOD en comparación con la warfarina, en pacientes con FA ²⁰.

Los ACOD en éste momento no se recomiendan en niños, embarazadas (en las que las heparinas siguen siendo el anticoagulante de elección) ni en pacientes con valvulopatías o reemplazo valvular por lo que se requieren muchos más estudios en estas patologías. El primer estudio prospectivo de los ACOD en niños, está en marcha ²¹.

Se debe ser muy cauto también con la administración de aspirina u otras drogas antiinflamatorias no-esteroides cuando se administran los ACOD o warfarina, porque aumentan la posibilidad de complicaciones hemorrágicas ²².

Otro punto para aclarar en el futuro como se ha sugerido ²³, será conocer si hay diferencias raciales para usar alguno de los ACOD dado que las enzimas CYP responsables de su metabolismo (al menos con el rivaroxabán), muestran diferencias étnicas conocidas ya para la respuesta a la warfarina ^{24, 25}.

El interés en los ACOD se mantiene y, como citamos en el Capítulo 3, nuevos compuestos como el otamixabán, darexabán y betrixabán (todos compuestos anti-Xa) están siendo ya estudiados. De éste último, betrixabán (Portola Pharmaceuticals), se publicó recientemente un estudio para la prevención del tromboembolismo venoso, en pacientes hospitalizados por enfermedades agudas. El estudio comparó enoxaparina subcutánea (40mg/día) durante 10± 4 días, seguido de placebo de betrixabán durante 35 a 42 días, con enoxaparina a esas dosis y días, más betrixabán, 80mg/día vía oral, por 35 a 42 días. En aquellos pacientes que tenían niveles elevados de dímero-D, no hubo diferencia significativa entre los que recibieron placebo o betrixabán ²⁶, aunque el análisis de cohortes sugiere que nuevos estudios con betrixabán podrían demostrar la real eficacia en la prevención de ETV en pacientes hospitalizados.

En conclusión, creemos que aunque la incorporación de los ACOD en la práctica médica diaria en el tratamiento oral de la trombosis es indetenible y son fármacos muy útiles que llegaron para quedarse, falta todavía mucho tiempo para el adiós definitivo y generalizado a los cumarínicos.

Bibliografía capítulo 11.

- ¹ Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen P, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Agents in Anticoagulant Naïve Atrial Fibrillation Patients. Danish Nationwide Descriptive Data 2011-2013. *Europace*. 2015;17(2):187-193.
- ² Najafzadeh M, Gagne JJ, Choudhry NK, Polinski JM, Avorn J, Schneeweiss SS. Patients' preferences in anticoagulant therapy. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7:912-919.
- ³ Chai-Adisaksopa C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124:2450-2458.
- ⁴ Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2015;351:h5876.
- ⁵ Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GYH. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: An indirect comparison analysis. *Thromb Haemost* 2014; 111:981-988.
- ⁶ Hylek EM, Ko D, Cove CL. Gaps in translation from trials to practice: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014; 111:783-788.
- ⁷ Theheart.org on Medscape. NOACs: Maximizing Benefits, Minimizing Risk. Harrington, RA, Manesh RP. October 16, 2014.
- ⁸ Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Tami L, Crandall BG, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;11:2206-2213.
- ⁹ Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2141-2147.
- ¹⁰ Jacobs V, Woller S, Stevens SM, May HT, Bair TL, Crandall BG et al. Percent time with a supratherapeutic INR in atrial fibrillation patients also using an antiplatelet agent is associated with long-term risk of dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1180-86.
- ¹¹ Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*, 2013 ;144(5):1555-1563.
- ¹² Abumuaileq, RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT₂R₂ risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*, 2015;17(5): 711-717.
- ¹³ Shore S, Ho MP, Lambert-Kerzner A, Glorioso TJ, Carey EP, Cunningham F, Shore S, Ho MP, Lambert-Kerzner A, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* 2015; 313:1443-1450.
- ¹⁴ Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: Considerations on Once- vs. Twice-daily Regimens and Their Potential Impact on Medication Adherence. *Europace* 2015;17(4):514-523.
- ¹⁵ Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Jasuja GK, Rose AJ. Improving quality measurement for anticoagulation: adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:664-669.

- ¹⁶ Björck, F; Renlund, H; Lip, GYH, MD, Per Wester, P, Peter J. Svensson, PJ, Själander, A , Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation *JAMA Cardiol.* Published online April 20, 2016. doi:10.1001/jamacardio.2016.0199
- ¹⁷ Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;129:1407-1414.
- ¹⁸ Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or wafarina (Insights from the Aristotle trial). *Eur Heart J.* 2015;36:1264-72.
- ¹⁹ Caldeira D, Rodrigues SB, Barra M, Santos AT, Abreu DV, Goncalves N, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Major Bleeding-related Fatality in Patients With Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart* 2015;101(15):1204-11.
- ²⁰ Saliba, W. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: New Choices for Patient Management in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:323-35.
- ²¹ Young, G. New anticoagulants in children. ISTH SSC Meeting, Milwaukee, June 2014. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:245-50. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.245.
- ²² Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, Gebel M, Brighton TA, Lyons RM. Bleeding risk of patients with acute VTE taking NSAIDs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014; DOI:10.1001/jamainternmed.2014.946.
- ²³ Hylek EM, Ko D, Cove CL. Gaps in translation from trials to practice: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014; 111:783–788.
- ²⁴ Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Richtie MD, Scordo MG, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 101–110.
- ²⁵ Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA, Gamazon ER, Konkashbaev A, Daneshjou R, et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. *Lancet* 2013; 382: 790-796.
- ²⁶ Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al, for the APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Eng J Med.* 2016;374 . DOI: 10.1056/NEJMoa1601747