



# Nuevos paradigmas en anticoagulación oral

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

**ANTICOAGULANTES  
DIRECTOS (ACOD)**

DR. JOSÉ LUIS PÉREZ REQUEJO

Dr. Pérez Requejo, José Luis \*

Dra. Martínez Gutiérrez, Emilia\*\*

Dra. Castillo González, Eglée\*\*

Dra. Etedgui de Pérez, Gisela\*\*

Departamento de Hematología \* y Medicina Interna y Cardiología \*\* del  
Centro Policlínico Valencia y Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

Correspondencia: J L Pérez Requejo. e-mail: per\_req@yahoo.es

## **Objetivos.**

**Introducción.-** ¿Estamos contemplando el fin de la era de los anticoagulantes orales tipo anti vitamina-K? ¿"Bye, bye".....cumarínicos?

ICA y riesgo trombótico. Desarrollo histórico de los anticoagulantes.

**Capítulo 1.-** Warfarina: ventajas e inconvenientes. El tratamiento con cumarínicos (warfarina), no les gusta ni a médicos ni a pacientes. Antitrombótico ideal.

Disociación de la respuesta terapéutica y de las complicaciones hemorrágicas. El anticoagulante "ideal". Relación dosis / seguridad. ACC/AHA/ESC 2006: Guidelines: patients with AF.

**Capítulo 2.-** Anticoagulantes orales directos (ACOD). Cascada de Coagulación. Factores substrato de los nuevos anticoagulantes orales. Acción indirecta vs acción directa. Propiedades comparativas de warfarina vs ACOD.

**Capítulo 3.-** Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) dabigatrán. rivaroxabán, apixabán, edoxabán. ACOD: Estudios clínicos.

**Capítulo 4.-** Farmacología básica de los ACOD. Dosis de ACOD en TVP (prevención y tratamiento), y FA (prevención ictus).

**Capítulo 5.-** Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales. Terapia Puente ("Bridging").

**Capítulo 6.-** Anticoagulantes orales: sitio de acción. Efectos de los anticoagulantes en las pruebas comunes de laboratorio. Anticoagulantes orales directos (ACOD): Monitoreo vs dosificación .

**Capítulo 7.-** Limitaciones al uso de los ACOD. NAO: Conducta ante complicaciones hemorrágicas.

**Capítulo 8.-** Antídotos para ACOD. Para "xabanes". Para "gatranes".

**Capítulo 9.-** Anticoagulantes orales directos (ACOD). Aspectos prácticos.

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

**Capítulo 11.-** Conclusiones y consideraciones finales.

## **Objetivos.**

Ante el advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales, después de medio siglo de uso de cumarínicos, vale la pena reflexionar sobre el valor de romper paradigmas, y acostumbrarse a un nuevo tiempo en el que varios agentes farmacológicos se disputarán ese nicho terapéutico que involucra el bienestar de millones de pacientes en el mundo, que reciben a diario anticoagulantes orales con el objetivo principal de la prevención y tratamiento de trombosis venosa profunda y sus recurrencias, o prevenir eventos cardioembólicos causados por insuficiencia cardíaca, prótesis valvulares o fibrilación auricular.

Este trabajo no pretende ser exhaustivo, por lo que no se analizarán en detalle cada uno de los estudios clínicos realizados con los previamente llamados nuevos anticoagulantes orales (NAO), que llamamos ahora “Anti-Coagulantes Orales Directos (ACOD)”, sino que nos limitaremos a los puntos generales que, a nuestro juicio, conduzcan a una mejor comprensión y manejo de estos fármacos.

## **Introducción.**

¿Estamos contemplando el fin de la era de los anticoagulantes orales tipo antivitamina-K ?, ¿”Bye, bye...cumarínicos”?

La figura (1) ilustra lo que hoy piensan (y quizá esperan), muchos médicos que tratan a diario eventos tromboembólicos. Es decir, independizarnos de las drogas antivitamina-K para el tratamiento y prevención oral a largo plazo de las trombosis.

Pero, ¿estamos cerca de lo que la figura expresa?



**Figura I.**

¿Estamos de verdad al final de la era de los anticoagulantes orales tipo anti vitamina K? (A los fines de esta presentación, dicumarínicos, cumarínicos, warfarina y antivitamina-K, serán sinónimos).

Los anticoagulantes orales a largo plazo se usan, principalmente, para la profilaxis y tratamiento de las trombosis venosas profundas (TVP), prevenir su recurrencia, en estados o situaciones con riesgo trombótico conocido como cirugía (post-operatorio), inmovilidad prolongada, y trombofilias (anormalidades de proteínas C y S, antitrombina, factor V Leiden, protrombina 20210<sup>a</sup>, 5-MTHFR (5-metilen-tetrahidrofolato reductasa), homocistinuria, presencia del inhibidor lúpico, hemoglobinuria paroxística nocturna, etc.

Otra indicación importante de los anticoagulantes orales es evitar la tromboembolia cardiogénica de punto de partida de prótesis cardíacas, especialmente mecánicas, o producto de trastornos del ritmo cardíaco, especialmente fibrilación auricular crónica.

Otras indicaciones quizá más controvertidas es su uso en la hipertensión pulmonar primaria y su empleo rutinario en los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva crónica (ICC), un estado de alto riesgo crónico para

presentar episodios trombóticos. Como señaló Fuster en 1961,<sup>1</sup> esto es sobre todo importante en aquellos enfermos con IC que cursen con fibrilación auricular (FA) o tengan una baja fracción de eyección (FE), especialmente si es menor de 35%. (Fig 2). Aunque la frecuencia de ICC aumenta con la edad, hay que tener en cuenta que pueden presentarla también pacientes más jóvenes<sup>2</sup>, (<40 años, principalmente por miocardiopatía idiopática, “*vide infra*”) y que, aunque presentan síntomas menos severos, también cursan con mayor disfunción ventricular izquierda.

Las causas de este estado de hipercoagulabilidad son múltiples, ya que se altera el patrón del flujo sanguíneo en las cavidades cardíacas casi siempre dilatadas e hipocinéticas, a lo que se suma la disfunción endotelial y, a veces, trombosis mural. Esta hipercoagulabilidad se evidencia midiendo parámetros tanto de activación plaquetaria (Factor Plaquetario-4, [FP-4], beta-tromboglobulina [ $\beta$ -TG]), como de activación del mecanismo de coagulación (elevación del dímero-D y del fibrinopéptido-A [Fbp-A] y aparición de complejos Trombina-Antitrombina [T-AT]).

Esta hipercoagulabilidad se potencia además por la activación neuroendocrina que se observa en la IC y en muchos casos por la trombocitosis reactiva que acompaña a la anemia y la deficiencia de hierro, que acompaña con frecuencia a esta patología.

## IC y Riesgo Trombótico

- Los pacientes con IC, sobre todo aquellos con FA, o FE <35%, tienen riesgo trombótico aumentado .  
(Fuster, V et al. Am J Cardiol 1981;47:525-530).
- 1.- Alteraciones del flujo y motilidad de cavidades cardíacas hipocinéticas o dilatadas.
- 2.- Trombosis mural y disfunción endotelial.
- 3.- Síndrome de hipercoagulabilidad demostrada por aumento de la activación plaquetaria y activación de la coagulación (dímero-D, Fbp-A y complejos T-AT).
- 4.- Activación neuroendocrina (sistema renina-angiotensina-aldosterona, ↑ endotelina y FvW, ↑ catecolaminas).
- 5.- Anemia o deficiencia de hierro con trombocitosis reactiva contribuyen al estímulo trombogénico.

Homma S et al. N Eng J Med. 2012;366:1859-69  
Rengo G, et al. 2013 PLoS ONE 8(1):e52952. doi:10.1371/journal.pone.0052952

**Figura 2.**

Fuster, en una serie longitudinal de 107 pacientes con miocardiopatía dilatada, demostró una tasa embólica arterial anual de 3,2 eventos/100 pacientes <sup>3</sup>

La necesidad de revisar las pautas antitrombóticas son enfatizadas en un estudio reciente (estudio CORONA), en pacientes con IC y fracción de eyección baja, por su frecuente asociación con isquemia coronaria y angina pectoris <sup>4</sup>.

Otra patología a tomar en cuenta es la miocardiopatía hipertrófica (MCH), de base genética (herencia autosómica dominante), descrita en 1958 y que ocurre aproximadamente en 1 de cada 500 personas, y es la enfermedad cardiovascular heredable más frecuente <sup>5, 6</sup>.

Estos pacientes tienen alto riesgo de FA mal tolerada, con aumento de riesgo trombótico (21-23% de ictus en los pacientes con MCH y FA), por lo que, en general, tienen indicación, en las pautas terapéuticas habituales, de protección con anticoagulantes, independientemente de la presencia o no de otros factores de riesgo medidos, por ejemplo, con el índice CHADS<sub>2</sub>.

Además de la FA,<sup>7</sup> las situaciones más frecuentemente asociadas con riesgo de ictus son hipertensión, hiperlipidemias, sedentarismo, tabaquismo, diabetes, obesidad, circunferencia abdominal, estrés psicológico o depresión, pero es prudente recordar que la ingestión de más de dos consumiciones de alcohol al día, también está definitivamente asociado a mayor riesgo de ictus en pacientes de mediana edad. A partir de los 75 años, la hipertensión y la diabetes son los factores de riesgo predominantes <sup>8</sup>.

Hasta el momento, y en ausencia de otros datos publicados, la warfarina es la única opción recomendada, pero la posibilidad de usar los ACOD debe estudiarse a la brevedad para su uso individualizado en el futuro, aunque dado el escaso número de pacientes con MCH, los datos vendrán posiblemente de estudios de un solo centro más que de grandes estudios multicéntricos aleatorios <sup>9</sup>.

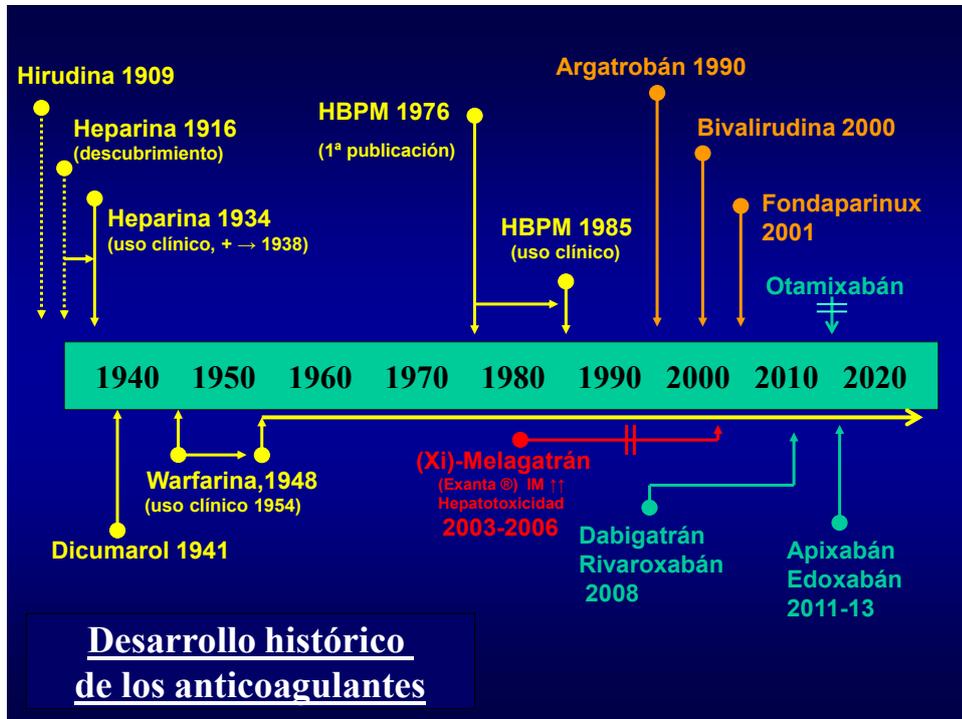
Una población cardiológica cada vez mayor y con riesgo tromboembólico significativo, son los adultos con cardiopatías congénitas que han sido ya tratados con corrección quirúrgica. Muchos de estos pacientes requerirán tratamiento anticoagulante oral a largo plazo, aunque las pautas para su uso no han sido convenientemente estudiadas <sup>10</sup>.

En la figura 3 se muestra esquemáticamente el desarrollo de los agentes usados en terapia anticoagulante, bien sea por vía parenteral (mitad superior de la lámina), o bien por administración oral (parte inferior).

Es conveniente señalar cuanto ha variado con el tiempo el descubrimiento de un agente anticoagulante y su empleo clínico. Por ejemplo, la heparina, descubierta en 1916, fue usada clínicamente por primera vez en 1934 por los cirujanos Jacques y Perret para prevenir trombosis operatorias, pero su uso se popularizó a partir de 1938, cuando Murray y Best <sup>11</sup>, la usaron sistemáticamente en 35 pacientes con

---

trombosis venosa profunda (TVP). Quiere decir que pasaron 22 años entre el descubrimiento de la heparina y su uso clínico rutinario.



**Figura 3.**

De forma similar, las propiedades antitrombóticas de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fueron descritas en 1976 <sup>12</sup>, y 9 años después fue cuando entraron en el arsenal terapéutico habitual, vigente hasta el día de hoy, para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y otras situaciones con riesgo trombótico.

Por supuesto que aún los anticoagulantes clásicos como la heparina no-fraccionada (HNF) o la bivalirudina, se siguen usando con vigencia en muchas situaciones clínicas, por ejemplo, en intervenciones percutáneas coronarias (PCI) asociadas en estos casos con antiplaquetarios <sup>13</sup>.

Los anticoagulantes orales antivitamina-K (dicumarínicos, fenindiona, warfarina, etc), fueron descubiertos en 1941 y su uso clínico comenzó a partir de

1948 y fue generalizado con la warfarina a partir de 1954 <sup>14</sup> y han sido los únicos anticoagulantes orales usados en forma universal hasta nuestros días.

En los primeros años del siglo XXI entran en nuestro arsenal terapéutico unos nuevos anticoagulantes orales, los de acción o inhibición directa, bien sea del factor IIa (trombina) o del factor Xa, los **Anti-Coagulantes Orales Directos**, que abreviaremos como **ACOD**, motivo de esta publicación, que de forma poco usual han pasado de su desarrollo molecular al uso clínico en 4 o 5 años, y en ese lapso ya han entrado en terapéutica, al menos cuatro. El anti-IIa, dabigatrán y los anti-Xa, rivaroxaban, apixabán y edoxabán.

## Capítulo 1.-

### **¿Son los antivitamina-K los anticoagulantes orales ideales?**

### **¿Como debiera ser un anticoagulante ideal?**

Los anticoagulantes orales son fármacos pertenecientes a dos grandes familias de drogas: las cumarinas y las inandionas. Los anticoagulantes cumarínicos, acenocumarol, (Sintrom®), y warfarina sódica, (Coumadin ®, Aldocumar®, Tedicumar®), son derivados sintéticos de la 4-hidroxycumarina y las inandionas (anisindiona) del indan-1,3-diona.

Aunque la warfarina y el acenocumarol son los más usados en el mundo (y genéricamente englobamos todos los agentes antivitamina-K ), y tienen tanto tiempo con nosotros, no dejan de tener ventajas e inconvenientes que repasamos en la figura 4.

**WARFARINA**  
Ventajas e inconvenientes.

- **Ventajas**
- Muy efectiva
- Oral
- Buena absorción
- Bien documentada
- Efecto reversible
- Barata

- **Inconvenientes**
- Alta unión a albúmina
- Metabolismo hepático
  - CYP2C9
- +100 drogas interactúan con ella.
- Alimentos y productos vegetales.
- Polimorfismos genéticos
- Impredecible
- Monitoreo c/2-4 semanas.

**Figura 4.**

Por supuesto que entre las ventajas es que son anticoagulantes muy bien estudiados, que se absorben muy bien y son muy efectivos por vía oral, muy baratos y su efecto podemos revertirlo rápidamente en casos de complicaciones

hemorrágicas o corregir su efecto si se necesita cirugía urgente o cualquier procedimiento invasivo.

Entre sus desventajas e inconvenientes es que se unen con alta afinidad a la albúmina plasmática, de donde pueden ser desplazados por muchos otros medicamentos (más de 100 drogas son conocidas que pueden interactuar con ellos), y que hay muchos alimentos y productos de origen vegetal que pueden contener vitamina K y alterar su efecto anticoagulante.

Además, como se metabolizan en el hígado vía citocromos (CYP2C9), los polimorfismos enzimáticos pueden hacer al paciente más sensible al efecto anticoagulante de la warfarina, al prolongar su vida media y efecto funcional. Por otra parte, los polimorfismos genéticos de las enzimas participantes en la recuperación funcional de la vitamina K (VKOR, Vitamina-K epóxido reductasa) pueden interferir en ocasiones con la respuesta anticoagulante y provocar cierta resistencia al efecto anticoagulante de la warfarina <sup>15</sup>.

Un trabajo reciente que analiza los resultados del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 <sup>16</sup>, muestra que los individuos con susceptibilidad genética a la warfarina (anormalidades de CYP2C9 y VKOR) , tiene riesgo aumentado de sangrado en los primeros 90 días de tratamiento (en este estudio comparado con edoxabán, un ACOD (“*vide infra*”).

Otro inconveniente relativo de los cumarínicos es su inicio retardado de acción hasta que se reduzcan los niveles de los factores de coagulación vitamina-K-dependientes (II, VII, IX y X), lo que hace necesario muchas veces administrar conjuntamente otro antitrombótico, usualmente heparinas, hasta alcanzar un nivel terapéutico aceptable (“International Normalized Ratio”, INR usualmente entre 2.0-3.0 para trombosis venosas y un poco más alto, 2.5-3.5 cuando los usamos para prevenir trombosis en reemplazos valvulares o en casos de síndrome antifosfolipídico).

Para tener en cuenta en algún tipo de pacientes, el ayuno prolongado, como el que practican los musulmanes durante el Ramadán, puede hacer muy variable el valor del INR <sup>17</sup>.

Por último, el efecto antitrombótico de los cumarínicos puede ser algo impredecible y variable de paciente a paciente, por lo que se requiera habitualmente su monitoreo con el tiempo de protrombina (PT), cada 2-4 semanas.

Por todo lo comentado en el párrafo anterior, es cierto que hay siempre cierta prevención tanto de médicos como de pacientes para usar dicumarínicos como anticoagulante oral de elección. Las razones son variadas y a veces comunes a unos y otros. En general, les preocupan los sangrados, aunque la verdad es que no son frecuentes las complicaciones hemorrágicas en los pacientes bien controlados, y en la mayoría de los casos no es difícil corregir la anticoagulación excesiva con la administración de vitamina K, plasma humano o concentrados protrombínicos comerciales. Un artículo reciente,<sup>18</sup> señala la efectividad de un complejo de los cuatro factores protrombínicos en el control de este tipo de situaciones cuando se requiere una normalización urgente del INR.

Las razones son variadas y a veces comunes a unos y otros. En general, les preocupan los sangrados, aunque la verdad es que no son frecuentes las complicaciones hemorrágicas en los pacientes bien controlados, y en la mayoría de los casos no es difícil corregir la anticoagulación excesiva con la administración de vitamina K, plasma humano o concentrados protrombínicos comerciales. Un artículo reciente<sup>19</sup>, señala la efectividad de un complejo de los cuatro factores protrombínicos en el control de este tipo de situaciones cuando se requiere una normalización urgente del INR.

También se ve como un engorro la necesidad de monitoreo de laboratorio cada 2-4 semanas con el INR, y su costo adicional. Además, los resultados en distintos laboratorios no siempre coinciden, obligando a repetir el estudio. Y aunque son cada vez más comunes los dispositivos ambulatorios caseros para el control del PT, todavía son de uso infrecuente, suponen otro gasto y muchos médicos no confían plenamente en sus resultados (Fig 5).

## ¿ El tratamiento con cumarínicos (warfarina) no les gusta ni a médicos ni a pacientes ?

- Les preocupan los sangramientos.
- Costo e inconvenientes del monitoreo (PT).
  - Resultados a veces muy distintos en laboratorios diferentes.
  - Los aparatos de monitoreo domiciliario todavía son poco usados y muchos médicos no confían en su precisión.
- Interacciones con alimentos, con otros medicamentos o con productos de origen vegetal.
- Problemas si viajan.
- Preocupación con otros procedimientos (dentales, etc).
- ¿“Hipercoagulabilidad” los primeros días de tto ?

(Azoulay L et al. Eur Heart J, Dic 2013).

### Figura 5.

Preocupa también las interacciones con alimentos, sobre todo de origen vegetal, algunos polivitamínicos y con muchos otros medicamentos a veces concomitantes con su dolencia y tratamiento.

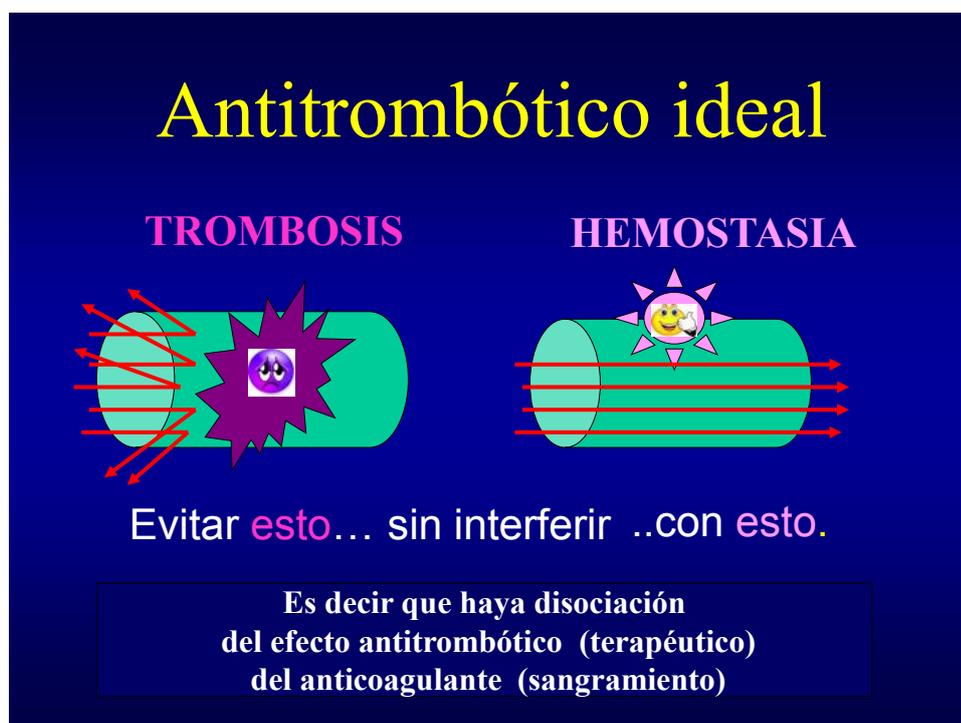
También se temen los problemas a la hora de viajar, y cuando se necesitan otros procedimientos como por ejemplo intervenciones dentales rutinarias.

Una preocupación adicional para el médico tratante, es que hace poco se informó lo que se presuponía hace tiempo, y es que al inicio del tratamiento con antivitamina-K, sobre todo en la primera semana (aunque observable hasta las 4 semanas), se puede producir un estado de hipercoagulabilidad con aumento de episodios trombóticos cerebrales<sup>20</sup> de origen no muy claro, pero que pudiera estar relacionado con el descenso brusco de proteínas anticoagulantes fisiológicas (proteínas C y S) al inicio del tratamiento (efecto que no producen los ACOD), por

lo que estos autores sugieren que las heparinas podrían usarse como “puente” en ese lapso.

Otro inconveniente del uso de warfarina es que los pacientes con obesidad (índice de masa corporal >30), tienen mayor tendencia a complicaciones hemorrágicas<sup>21</sup> asociadas con su administración.

¿Qué se busca en un agente antitrombótico? El objetivo terapéutico de un agente antitrombótico es evitar la trombosis que produciría la interrupción del flujo sanguíneo en la zona irrigada por el vaso trombosado, pero al mismo tiempo mantener una hemostasia eficiente, o al menos suficiente para evitar complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento. Es decir, que se produzca el efecto terapéutico (evitar la trombosis), disociándolo del efecto anticoagulante (sangrados). (Fig 6).

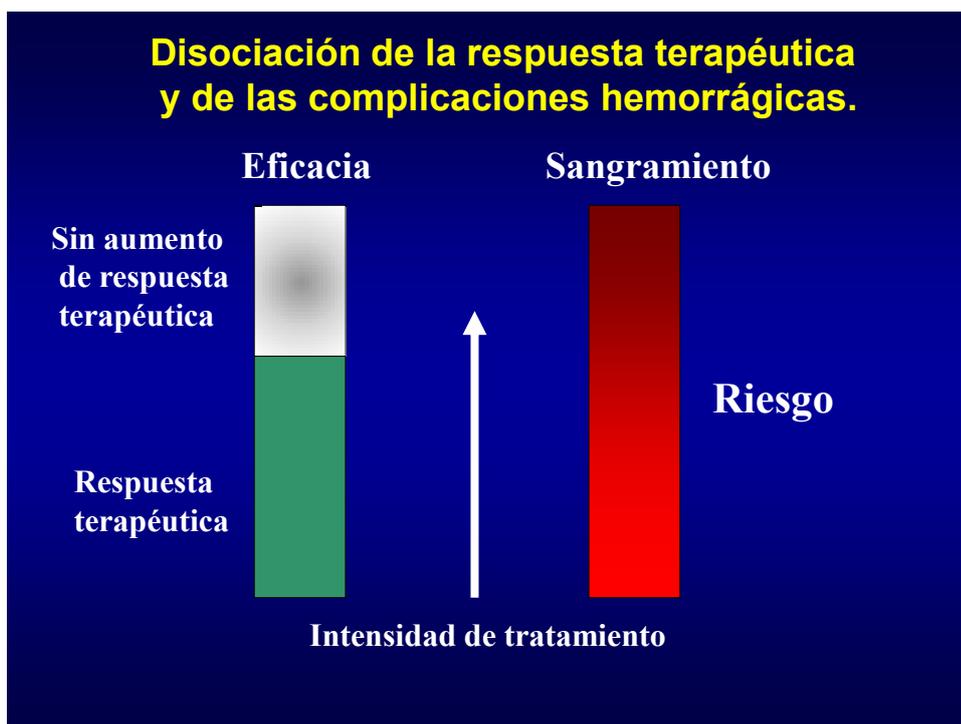


**Figura 6.**

Este punto es muy importante para un buen manejo de la terapia antitrombótica. Todos los anticoagulantes producen una disminución del riesgo trombotico a medida que se aumenta la intensidad del tratamiento, hasta un nivel

en el que ya no se observa disminución adicional de trombosis, pero sin embargo el riesgo hemorrágico sigue aumentando (Fig 7).

Ocurre, por lo tanto, una disociación clara entre respuesta terapéutica y posibilidad de complicaciones hemorrágicas. Volveremos a este punto en un momento.



**Figura 7.**

Visto lo anterior, estamos ahora en capacidad de postular como debería ser el anticoagulante o antitrombótico "ideal" (Fig 8).

## El anticoagulante “ideal”:

- Administración oral c/24h.
  - Tanto hospitalizado como ambulatorio.
- Efecto farmacocinético predecible.
  - Buen efecto anticoagulante desde la 1ª dosis.
- Amplio espectro terapéutico.
  - Seguro y efectivo en amplio rango de dosis.
- Dosis fija y costo moderado.
  - Buena accesibilidad y ajuste de dosis innecesario.
- Sin necesidad de monitoreo de laboratorio.
  - Evitar el control rutinario de laboratorio.
- Sin interacciones con alimentos y fármacos.
  - Poder usarse independientemente de otros tratamientos y dietas.
- Reversibilidad.
  - Control efectivo de complicaciones hemorrágicas.

Debería ser una molécula sintética, de bajo peso molecular y con las siguientes características:



### Figura 8.

Debería ser una molécula sintética (producción barata y en serie), de bajo peso molecular (buena absorción), con las siguientes características:

Administración oral cada 24 horas tanto para el tratamiento del paciente hospitalizado como del ambulatorio.

Debe tener buen efecto antitrombótico desde la primera dosis y mostrar un efecto farmacológico perfectamente predecible.

Idealmente con amplio espectro terapéutico, es decir que sea seguro y efectivo en un amplio rango de dosificación.

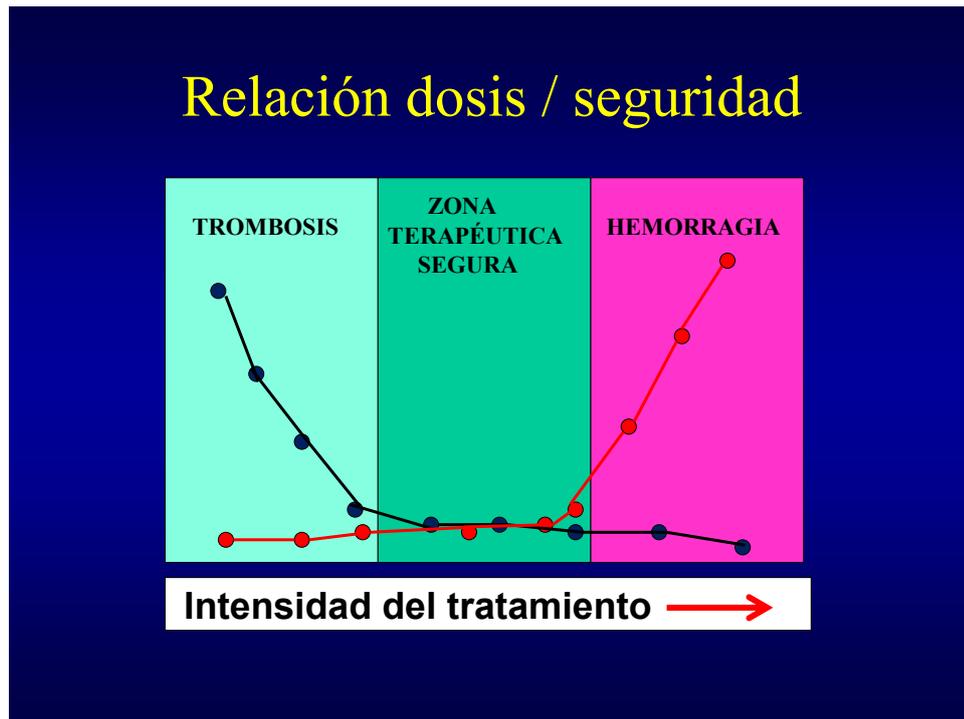
Debe tener un coste moderado y poder administrarse en dosis fija, es decir que esté disponible para todos los niveles socioeconómicos y no haya necesidad de ajustes de dosis.

Que no sea indispensable el control rutinario de laboratorio, es decir que no necesite control bioanalítico periódico y permanente.

Que no tenga interacción con otros fármacos o con alimentos, es decir que sea compatible con otros tratamientos concomitantes e independiente de la dieta.

Que si se presentan complicaciones hemorrágicas, su efecto anticoagulante sea fácilmente reversible y tenga antídotos efectivos <sup>22, 23</sup>.

Retomando nuevamente el tema de la relación dosis / seguridad, esta figura (9) es muy importante para conocer el modelo de respuesta a un antitrombótico dado y qué relación guarda la magnitud de la dosis con su efecto terapéutico y con sus complicaciones hemorrágicas.

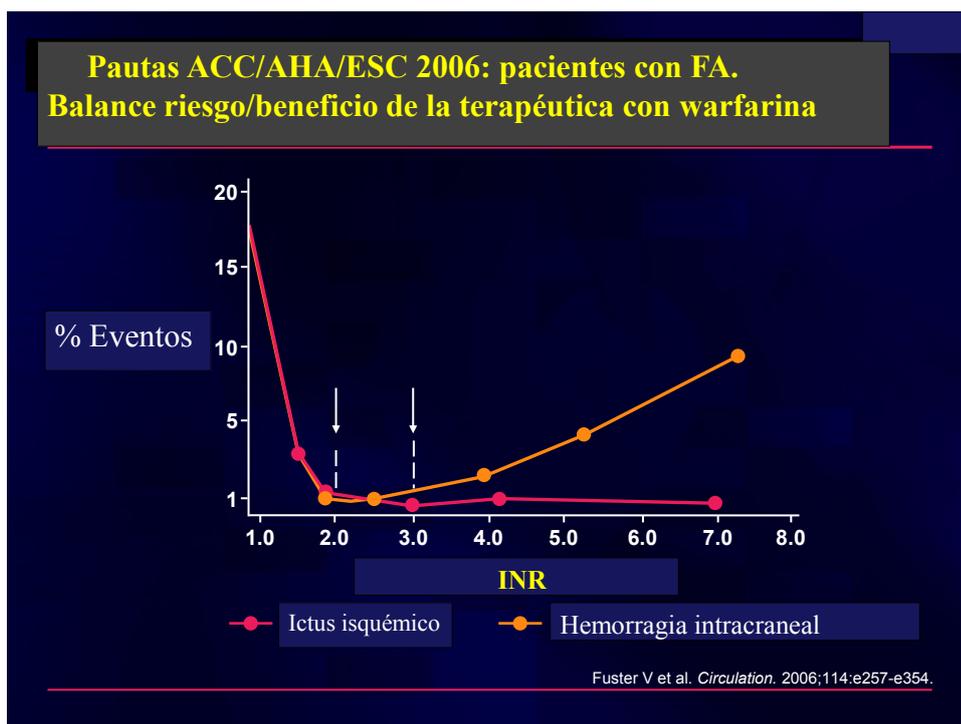


**Figura 9.**

A medida que se aumenta la intensidad del tratamiento antitrombótico con cualquier agente, la incidencia de los eventos tromboticos va disminuyendo pero al mismo tiempo aumenta la posibilidad de complicaciones hemorrágicas.

Es decir que todo agente antitrombótico o anticoagulante, tiene una ventana o zona de respuesta terapéutica segura en la que la posibilidad de trombosis es la mínima aceptable y que, además, no tiene un riesgo inaceptable de complicaciones hemorrágicas.

Lo comentado en el párrafo anterior lo mostramos con un gráfico muy explicativo de un trabajo de Fuster valorando la intensidad del tratamiento con warfarina y la posibilidad de embolia cardiogénica (ictus cerebral), según el valor del INR (Fig 10). Cuando el INR está por debajo de 2.0 el efecto anticoagulante (antitrombótico) es incompleto, pero con INR por encima de 3.0 aumenta de forma importante la posibilidad de hemorragia intracerebral sin que haya una disminución apreciable y significativa del riesgo tromboembólico <sup>24</sup>.



**Figura 10.**

La búsqueda del anticoagulante “perfecto”, al menos para los procedimientos endovasculares percutáneos, continúa. Se está probando un nuevo sistema antitrombótico + antídoto, como el REG-I (Revolixys Kit®, Regado Biosciences), un producto que tiene dos componentes: por un lado, un aptámero anticoagulante (inhibidor de ARN), dirigido contra el factor IXa, llamado *pegnivacogin*, que viene con su antídoto específico, un oligonucleótico llamado *anivamersen*. El estudio fase

3, REGULATE-PCI, (la fase 2 se presentó como estudio RADAR), hasta ahora ha presentado serios inconvenientes alérgicos <sup>25</sup>.

No deja de ser un enfoque interesante la combinación del antitrombótico y su antídoto comercializados de forma conjunta, aunque hasta ahora las severas reacciones alérgicas que produce siguen provocando la suspensión de los estudios clínicos<sup>26</sup>.

## **Bibliografía : Introducción y capítulo I.**

Fuster, V, Gersh B, Giuliani E Tajik A, Brandenburg R, Frye R. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy Am J Cardiol 1981;47:525-530.

2 Wong CM , Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA et al. Heart Failure in Younger Patients. The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Eur Heart J. 2014;35(39):2714-2721.

3 Ibid I

4 Badar AA, Perez-Moreno AC, Jhund PS, Wong CM, Hawkins NM, Cleland JG, et al. Relationship Between Angina Pectoris and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. An Analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) Eur Heart J. 2015;35(48):3426-3433.

5 Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE.. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation, 1995; 92, 785–789.

6 Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008; 19:104–110.

7 Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GYH; et al. Atrial Flutter and Thromboembolic Risk: A Systematic Review. Heart. 2015;101(18):1446-1455.

8 Kadlecová P, Andel R, Mikulij R, Handing EP, Pedersen NL.. Alcohol Consumption at Midlife and Risk of Stroke During 43 Years of Follow-Up. Cohort and Twin Analyses. Stroke .Published online before print January 29, 2015, doi: 10.1161/SgstrokeAHA.114.006724.

9 Oliphant CS, Justin McCullough J, Hashim T and Khouzam RN. Vitamin K Antagonist Use for All Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. Analysis of the Literature and Guideline Review. *Future Cardiol.* 2014;10 (2):229-233.

10 Jensen AS, Idorn L, Nørager B, Vejlsstrup N; Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease. The Who, the When and the How. *Heart*, 2015;101(6):424-429.

11 Murray GDW, Best CH. Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery*, 1937;2:163-87.

12 Johnson FA, Kirkwood TBL, Stirling Y, Pérez-Requejo JL, Ingram GIC, Banham DR, Brozovic M. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemostas*, 1976;35:586-91.

13 Stone GW, Mehran R, Goldstein P, Witzenbichler B, Va't Hof A, Guagliumi G et al. Bivalirudin Versus Heparin With or Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Pooled Patient-Level Analysis From the HORIZONS-AMI and EUROMAX Trials *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):27-38.

14. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Pharmacol*, 2006;62:509-11.

15 D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta PM, R. Santacrose R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-9.

16 Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*, 2015;385:2280-87.

17 Lai YF, Cheen MHH, Lim SH, Yeo FHI, Nah SC, Kong MC et al. The effects of fasting in Muslim patients taking warfarin. *J Throm Haemost*, 2014;12:349-354.

18 Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Albers R, Huq BA et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2015;385:2077-87.

19 Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*, 2014;35(28):1881-7.

20 Ogunsua AA, Touray S, Liu JK, Escobar J, Ip T, Gore J. Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology/Peripheral Vascular Disease (ATVB/PVD) 2015 Scientific Sessions*. May 8, 2015; San Francisco, CA. Abstract 388.

21 Sosa Rosado JM. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de fenómenos tromboembólicos en la fibrilación auricular no alvular. *An.Fac.med.* v.74 n.2 Lima abr./jun. 2013.

22 Suero Méndez C. Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el “emergenciólogo”. *Emergencias* 2013;25:123-36.

23 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen M. et al. Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;114:e257-2354.

24 Mehran R, Lincoff A, Zelenkofske S, Povsic TJ, Huang Z, Armstrong PW, et al. A randomized, open-label, multi-center, active-controlled, parallel group study to determine the efficacy and safety of the REGI anticoagulation system compared to bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *American College of Cardiology 2015 Scientific Sessions*; March 14, 2015; San Diego, CA. Abstract 402-12

25 Lincoff, AM, Mehran R, Povsic TJ, Zelenkofske SL, Huang Z, Armstrong PW, Lincoff, AM et al, on behalf of the REGULATE-PCI Investigators. Effect of the REGI anticoagulation system versus bivalirudin on outcomes after percutaneous coronary intervention (REGULATE-PCI): a randomised clinical trial. *Lancet* 2016;387:349-356.

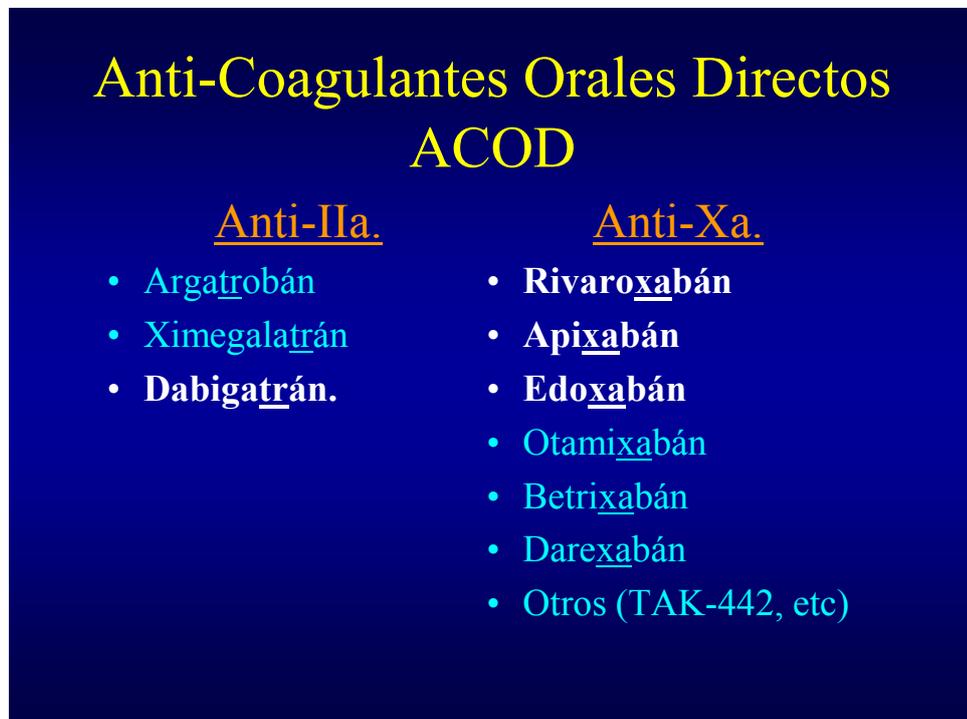
## Capítulo 2.-

### Anticoagulantes orales directos (ACOD).

¿Sobre cuáles factores actúan?

¿En qué se diferencian de los antivitaminas-K ?

La figura 11 muestra los nuevos anticoagulantes orales directos ya en el mercado o en proceso de investigación clínica.



**Figura 11.**

Son de dos tipos: los inhibidores directos de la trombina (Factor IIa), y los inhibidores directos del Factor Xa.

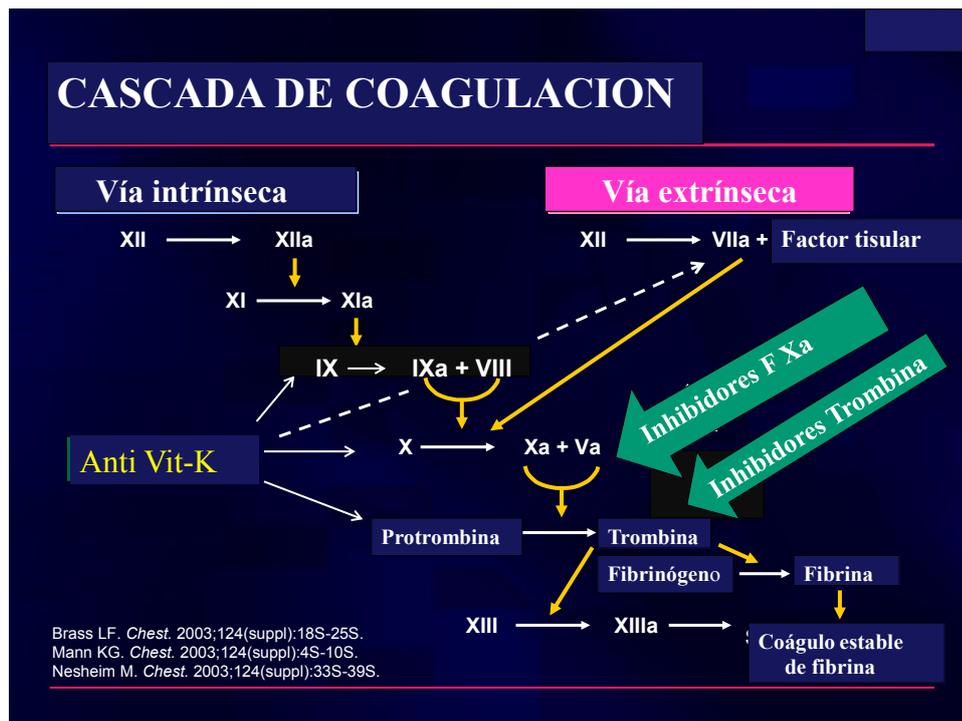
Si se fijan, en el nombre molecular de los anti-IIa, están siempre las letras tr o sea que son agentes antitrombina, mientras que en los anti-Xa, figura en su nombre molecular las letras xa, es decir (Xa, el factor inhibido). El único inconveniente o excepción a esta regla nemotécnica, aplicable a todos, es que en el nombre comercial del dabigatrán (Pradaxa®) también hay una x y una a.

A los efectos de esta presentación solo nos referiremos al dabigatrán como agente anti-IIa disponible comercialmente (su antecesor, ximelagatrán, fue retirado del mercado en 2006 por toxicidad hepática), y a rivaroxabán, apixabán y edoxabán, como agentes anti-Xa, ya disponibles en muchos países. Los demás ACOD conocidos, están en fase de investigación clínica.

Repasaremos antes de nada el esquema clásico de la cascada de la coagulación con activación secuencial de los factores de coagulación. Se muestra el sitio de acción tanto de la warfarina como las de los anticoagulantes orales directos (Fig 12).

Los agentes dicumarínicos como la warfarina inhiben el metabolismo de la vitamina K, interfiriendo con la síntesis funcional de los factores II (protrombina),

VII, IX y X (factores procoagulantes vitamina-K-dependientes), por lo que su efecto terapéutico se alcanza cuando el nivel de esos factores disminuye en sangre y no pueden ser reemplazados por una producción hepática suficiente. Como esos cuatro factores intervienen tanto en la vía intrínseca como en la extrínseca del mecanismo de coagulación, sus cambios alteran varias de las pruebas usuales de laboratorio como el tiempo parcial activado de tromboplastina (aPTT), y el tiempo de protrombina (PT), aunque solo éste último se usa para el monitoreo de su efecto terapéutico.



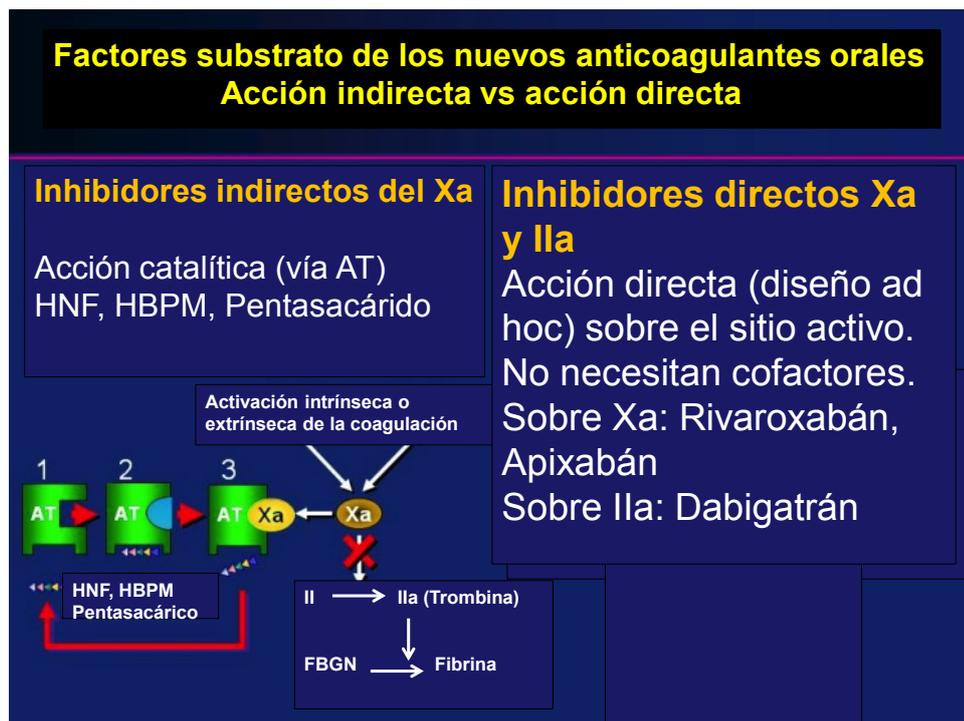
**Figura 12.**

Los inhibidores directos del factor X, interfieren con la vía común de la coagulación, y los de la trombina con la vía final de la transformación del fibrinógeno en fibrina, que polimeriza para formar el coágulo hemostático o trombótico. La trombina también activa el factor XIII, que va a estabilizar la malla de fibrina.

La figura 13 muestra la diferente forma de acción de los inhibidores de los factores de coagulación, directos o indirectos, más usados.

Las heparinas, tanto la no-fraccionada como las de bajo peso molecular, incluyendo los pentasacáridos, requieren la interacción con un cofactor plasmático, la antitrombina, para ejercer su efecto antitrombótico. La trombina tiene tres dominios para su acción. Uno, el catalítico, proteasa de serina para actuar sobre el fibrinógeno, un exosito 1, por el que se une a sus substratos, y otro exosito 2, que sirve como sitio de unión al complejo heparina-antitrombina. Cuando los niveles de antitrombina son bajos, el efecto anticoagulante o antitrombótico de las heparinas, disminuye.

Los inhibidores directos, tanto de trombina (FIIa, “gatranes”), como del Factor Xa (FXa, “xabanes”), son pequeñas moléculas no-peptídicas, (dabigatrán PM 628 Da, rivaroxabán PM 436 Da), diseñadas específicamente, *ad hoc*, para bloquear únicamente el sitio catalítico, activo, de esas enzimas, es decir que no necesitan cofactores para ejercer su efecto antitrombótico, y lo pueden ejercer tanto si los factores activados están libres como si están unidos al coágulo o trombo.



**Figura 13.**

Además, en el caso de los inhibidores directos de la trombina, no son neutralizados por el factor plaquetario-4, por lo que no se complican con el síndrome trombótico inmunológico de la trombocitopenia inducida por heparina.

Hay que recordar que una molécula de FXa puede generar 1000 moléculas de trombina (gran efecto trombogénico), aunque carece del efecto activador de la trombina sobre las plaquetas a través de sus interacciones con los receptores plaquetarios activados por proteasa (PAR 1 y 4). Este efecto sobre coagulación y sobre plaquetas, sugiere que los inhibidores de la trombina tendrían mayor efecto antitrombótico, lo que no siempre se refleja en su eficacia clínica.

En la figura 14 se muestran las propiedades comparativas de la warfarina y las de los ACOD, y se señalan en color naranja lo que puede ser una ventaja.

Resumiendo, el efecto anticoagulante de los dicumarínicos es de inicio lento, ya que se obtiene por disminución progresiva de los factores vitamina-K- dependientes (II, VII, IX y X) por interferencia con su síntesis, por lo que si se desea un efecto antitrombótico inmediato, requieren una terapia antitrombótica puente, usualmente heparinas, hasta que se alcanza su nivel terapéutico. Por el contrario, los ACOD tienen efecto anticoagulante muy rápido, en pocas horas, lo que puede hacer innecesaria la terapia-puente.

La dosis de warfarina es muy variable según el paciente, lo que requiere monitoreo frecuente y ajuste de dosis, mientras que los ACOD se usan habitualmente en dosis fijas.

La dieta, y el tipo de alimentos, pueden modificar el efecto anticoagulante de los cumarínicos, mientras no tienen prácticamente ningún efecto sobre los ACOD.

## Propiedades comparativas de Warfarina vs ACOD

	Warfarina	ACOD
Inicio	Lento	Rápido ✓
Dosis	Variable	Fija ✓
Efecto dieta	Si	No ✓
Interacción <small>drogas</small>	Muchas	Pocas ✓
Monitoreo	Si	No ✓
½ vida	Larga	Corta ✓
Antídoto/específico	Sí ✓	Con matices (?)
Función renal	Afecta + ✓	Afecta +++
Precio	Inferior (?) ✓	Muy superior

**Figura 14.**

Como citamos antes, los antivitamina-K presentan interacciones con muchos otros medicamentos que después se mencionarán, lo que supone una vigilancia especial para evitar sobredosis bien sea de ellos o de otro medicamento que se administre simultáneamente.

Curiosamente, en los casos investigados por sobredosis en un centro de investigación en tóxicos y venenos, la sobreingesta de agentes anti-Xa (al menos para rivaroxabán y apixabán), bien sea accidental o con propósitos suicidas, no produjo hemorragias fatales, aunque sí alteraciones serias de la coagulación y, en algunos, daño hepático como consecuencia. Con las sobredosis de warfarina o el anti-IIa, dabigatrán, existe la posibilidad de sangrado grave <sup>1</sup>.

Por supuesto que los cumarínicos requieren un control frecuente del PT (INR) cada 2-4 semanas, para ajustar dosis o detectar cambios, mientras que los ACOD, hasta ahora, se usan clínicamente sin necesidad de ello. Más adelante comentaremos si esto debiera cambiar para su mejor manejo y fuese conveniente, no ya un control continuo y regular, pero sí al menos puntual en ciertas situaciones.

La vida media de los cumarínicos es larga, por lo que su efecto anticoagulante persiste durante 3-5 días una vez suspendida la droga, mientras es muy corta para los ACOD (rápido “on/off”). Esto, que parece una ventaja para los ACOD, veremos más adelante que también pudiera ser desventajoso en casos de omisión u olvido de recibir la dosis del medicamento.

En caso de sobredosis o de complicaciones hemorrágicas, los dicumarínicos tienen antídoto específico como es la administración de vitamina-K o, en casos de urgencia, la transfusión de factores vitamina-K dependientes bajo la forma de plasma fresco congelado o concentrados comerciales de esos factores. Los ACOD no disponen actualmente en el mercado de antídotos específicos, aunque, como luego comentaremos, existen varios en desarrollo muy avanzado y creemos que, en breve, estarán disponibles comercialmente.

Un aspecto importante que puede modular el tratamiento con los ACOD, es que se afecta de forma importante de acuerdo con la función renal, cosa que no es crucial para el tratamiento con warfarina, aún en pacientes con nefropatía crónica avanzada<sup>2</sup>.

Los estudios en animales muestran toxicidad reproductiva al menos para dabigatrán y rivaroxabán, por lo que no se recomiendan en embarazo y, dada la ausencia de datos, tampoco durante la lactancia materna. Tampoco hay experiencia en niños por lo que, en ellos, no deberían indicarse.

No se ha demostrado, hasta ahora, que alguno de los ACOD en uso clínico actual (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán), induzcan o estén asociados con daño hepático<sup>3</sup>.

Por último el costo de la warfarina es significativamente más bajo que el de los ACOD, aún incluyendo el costo del control de laboratorio (INR). Claro que hay aspectos imposibles de calcular en esta relación costo/beneficio. Si con los ACOD evitamos un ictus, ¿cuanto ahorramos?

## **Bibliografía Capítulo 2.**

<sup>1</sup> Spiller HA, Mowry JB, Aleguas A, Griffith JRC, Goetz R, Ryan M, et al. An observational study of the factor XA inhibitors rivaroxaban and apixaban as reported to eight poison centers. *Ann Emerg Med* 2015; DOI:10.1016/j.annemergmed.2015.07.014.

<sup>2</sup> Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Spaak J, Lindhagen L, Edfors R , et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*, 2014;311:919-928

<sup>3</sup> Caldeira D, Barra M, Santos AT, Abreu D d, Pinto FJ, Ferreira JJ, et al. Risk of Drug-induced Liver Injury With the New Oral Anticoagulants. Systematic Review and Meta-analysis. *Heart*. 2014;100(7):550-556.

### Capítulo 3.

#### Características particulares de cada ACOD.

#### Enumeración de estudios clínicos.

Los cuatro ACOD que están en uso en distintos países, aunque algunos aún no están aprobados en todos, se muestran en la figura 15.

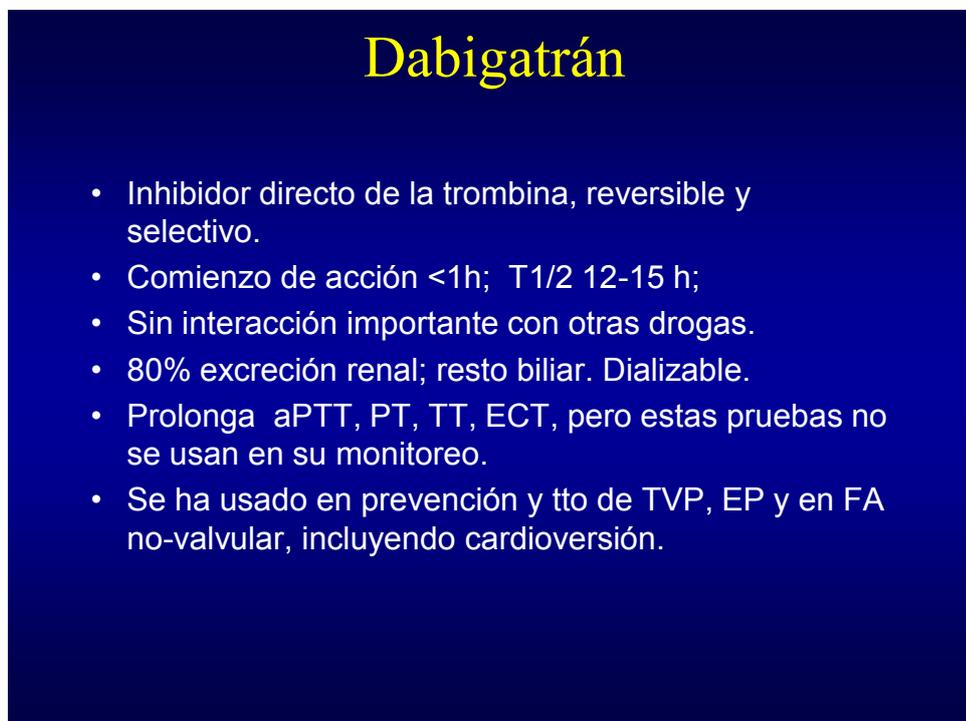


Figura 15.

Sus características comunes son su empleo clínico en dosis predecibles y con escasa necesidad de ajuste, su forma rápida de inicio y fin de su acción (rápido “on/off”), de monitoreo innecesario, pocas interacciones con alimentos y otros fármacos y, hasta hace poco, la ausencia de antídotos disponibles comercialmente para corregir su efecto anticoagulante (“*vide infra*”).

El anti-IIa, dabigatrán (Pradaxa®) se comercializa en cápsulas duras de 75 y 110 mg, el rivaroxabán (Xarelto®) en tabletas de 10 mg, el apixaban (Eliquis®) en tabletas de 2,5 mg y el edoxabán (Lixiana®, Savaysa®) en comprimidos de 30 mg.

El primero de los ACOD que entró en uso terapéutico fue el dabigatrán (Pradaxa®) (Fig 16) que se comercializa en cápsulas duras de 75 y 110 mg. Fue aprobado en Europa en 2008 y en US en 2010. Las tabletas de dabigatrán son higroscópicas, absorben la humedad del aire, por lo que no deben extraerse de su envase sino en el momento de ingerirlas. Es un inhibidor directo, selectivo y reversible de la trombina (FIIa). Es una prodroga que se administra como etexilato de dabigatrán (encapsulado con ácido tartárico) para favorecer su absorción gastrointestinal<sup>1</sup>.



## Dabigatrán

- Inhibidor directo de la trombina, reversible y selectivo.
- Comienzo de acción <1h; T1/2 12-15 h;
- Sin interacción importante con otras drogas.
- 80% excreción renal; resto biliar. Dializable.
- Prolonga aPTT, PT, TT, ECT, pero estas pruebas no se usan en su monitoreo.
- Se ha usado en prevención y tto de TVP, EP y en FA no-valvular, incluyendo cardioversión.

**Figura 16.**

Tiene una vida media de 12 a 15 horas, y aunque su acción se inicia en poco más de 1 hora, su efecto óptimo se alcanza entre 2 y 4 horas. El 80% se elimina por vía renal y el resto por vía biliar, y es dializable. Los efectos secundarios más comunes, además de la posibilidad de sangrado, incluyen, entre otros, dispepsia, vómitos y cambios en el hábito intestinal, aunque un

estudio reciente<sup>2</sup> no mostró aumento significativo de síntomas gastrointestinales como dispepsia o hemorragia gastrointestinal que requieran hospitalización o gastroscopia, en comparación al uso de warfarina en pacientes con FA.

A pesar de que el dabigatrán necesita pH ácido para su óptima absorción, la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares), o de inhibidores de los receptores de histamina (ranitidina y similares), aunque pudieran reducir su absorción y biodisponibilidad<sup>3</sup>, no parecen influir en forma significativa sobre su farmacocinética ni afectan la respuesta clínica, por lo que pueden administrarse en forma conjunta. Lo mismo se aplicaría para los inhibidores directos del factor Xa.

No presenta interacción importante con otras drogas, excepto con la quinidina, que no debe usarse simultáneamente con el dabigatrán<sup>4</sup>. Hay que usarlo con precaución cuando se usan con inhibidores de la Glicoproteína-p (GPp, un componente de la capa lipídica celular implicada en el transporte transmembrana<sup>5</sup>), como la amiodarona, la claritromicina y el verapamil (“*vide infra*”), que pueden aumentar hasta en un 60% la concentración de dabigatrán, o con sus inductores como la rifampicina, que reducen su efecto anticoagulante.

Puede prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TT), y tiempo de ecarina (ECT), aunque ninguna de estas pruebas se usa para su control de rutina. También inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina pero no afecta la acción de otros agonistas de agregación como colágeno, ácido araquidónico o ADP.

Se ha usado en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (TVP y EP) y en FA no-valvular (estudio RELY<sup>27</sup>). Los primeros estudios clínicos (BISTRO I y II) fueron en reemplazo de cadera y rodilla<sup>7,8</sup>.

La EMA (Agencia Europea del Medicamento), autorizó recientemente el uso del dabigatrán, en esquemas de 110 y 150 mg cada 12 h, para la prevención y tratamiento de la TVP y del EP y prevención de recurrencias<sup>9</sup>.

La FDA aprobó en noviembre de 2015, el uso del dabigatrán para la prevención de ETV después de cirugía de reemplazo de cadera<sup>10</sup>.

Igualmente, la NICE, (UK's National Institute for Health and Clinical Excellence), basándose en los resultados de los estudios RECOVER<sup>11</sup>, RECOVERY II<sup>12</sup>, RE-MEDY and RE-SONATE<sup>13 14</sup>, ha aprobado el uso costo-efectivo del dabigatrán en el tratamiento de la TVP y EP<sup>15</sup>, sobre todo para los pacientes con riesgo de recurrencia.

Es importante señalar aquí, la mención de no-valvular cuando se usan las recomendaciones terapéuticas tanto del dabigatrán como para los demás ACOD, ya que todos los estudios hechos con los ACOD en FA han sido con pacientes con patologías no valvulares.

Ni las pautas de la “American Heart Association” ni la FDA, han aprobado el uso de los ACOD en FA cuyo origen primario sea un problema valvular con repercusión hemodinámica. Eso engloba las valvulopatías reumáticas (enfermedad mitral reumática, estenótica o con regurgitación), reparación valvular previa y los reemplazos valvulares con prótesis mecánicas o bioprostéticas que requieran anticoagulación, ya que en estos pacientes, que representan el 5,1% de todos los pacientes con FA (AFNET database), el riesgo de ictus se multiplica por 17<sup>16. 17. 18</sup>.

Un estudio en el que se intentó usar el dabigatrán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas fue suspendido prematuramente por aumento de eventos hemorrágicos y trombóticos en el grupo tratado con dabigatrán<sup>19</sup>.

Sin embargo, un análisis del estudio ARISTOTLE, (en el que los pacientes con estenosis mitral o válvulas mecánicas eran excluidos), mostró que hasta un cuarto de los pacientes incluidos en el estudio (26,4%) tenían algún tipo de valvulopatía además de FA (regurgitación o estenosis aortica, regurgitación o estenosis mitral moderada, regurgitación o estenosis tricuspídea, reparaciones valvulares, o reemplazo con válvulas cardíacas

biológicas) y en ellos no hubo diferencias importantes entre los pacientes tratados con antivitamina-K y los tratados con apixabán <sup>20</sup>.

Otros pacientes con FA que tampoco deben ser tratados con ACOD sino con warfarina, son los pacientes con hipertiroidismo y FA (6,7% de las FA), depuración de creatinina <30mL/min y FA (3,7% de las FA), además de la enfermedad mitral con FA (3,7% de las FA). Vemos, por lo tanto, que casi el 20% de pacientes con FA no son elegibles para el tratamiento con ACOD.

Una alternativa al tratamiento preventivo del ictus en FA en aquellos pacientes de alto riesgo que no puedan recibir anticoagulantes orales, podría ser el uso del WATCHMAN (Boston Scientific), un artilugio para obliterar la orejuela izquierda <sup>21,22</sup>, descrito hace unos años pero que ha sido aprobado recientemente por la FDA para ésta situación<sup>23</sup>, aunque informes recientes cuestionan su utilidad, o la tachan de relativa, pues la incidencia de complicaciones fue similar a las de la warfarina. Aunque los ictus isquémicos son más escasos con warfarina, se compensan con los hemorrágicos que fueron menos frecuentes con el WATCHMAN. El uso cada vez más frecuente de los ACOD, pueden reducir aún más la necesidad del WATCHMAN <sup>24, 25</sup>. En cuanto a costo/efectividad, tanto el WATCHMAN como los ACOD, parecen superar a la warfarina en el tratamiento a largo plazo de la FA <sup>26</sup>

Ante la duda de aumento de IM como acción común a todos los inhibidores de trombina (pasó con el ximelagatrán [SPORTIF III –V, EXULT-A, THRIVE] y con el AZD0837 <sup>27</sup>, y la posibilidad de incrementar ictus isquémico, hemorragia intracerebral (HIC) y otras hemorragias graves con su uso, la FDA, sin suspenderlo, recomendó estudios adicionales, (enero 13, 2014) y por las mismas razones algunos investigadores <sup>28</sup>, recomiendan la necesidad de seguimiento y ajuste de dosis luego de que el New York Times publicara la preocupación de los investigadores de Boehringer-Ingelheim sobre la posibilidad de complicaciones hemorrágicas no reportadas en su momento <sup>29</sup>.

Aunque esta preocupación relativa por el aumento numérico aunque no significativo, de IM con el uso del dabigatrán, no era evidente en el

“mundo real” de la terapéutica clínica<sup>30</sup>. Las dudas se aclararon definitivamente en mayo de 2014, cuando la FDA, después de estudios más completos que incluyeron más de 134.000 pacientes, informó que, en comparación con la warfarina, **el uso del dabigatrán no está asociado con aumento de IM.**

La FDA concluye que el uso del dabigatrán se asocia con menor riesgo de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y muerte, en comparación con warfarina, aunque aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal severa <sup>31</sup>.

Como se indicó, el riesgo de IM, una preocupación que existía sobre el dabigatrán, fue similar para las dos drogas.

Dos nuevos estudios, que analizados en conjunto muestran una disminución del 65% de riesgo de hemorragia intracraneal en relación con la warfarina, arrojan nuevos datos sobre el riesgo hemorrágico de los pacientes con FA tratados con dabigatrán.

El primero informa que, en comparación con warfarina, la administración de dabigatrán, 150 mg/día, se asoció con un 30% más de eventos hemorrágicos, un 58% más sangrado mayor y un 85% más de sangrado gastrointestinal<sup>32</sup> en pacientes que iniciaron el tratamiento anticoagulante por FA.

El segundo, publicado en Circulation, no mostró aumento de sangrado grave por el dabigatrán pero hubo un 28% mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal aunque con riesgo significativamente menor de hemorragia intracraneal (1,8 vs 0,6%,  $p < 0.001$ )<sup>33</sup>.

Un nuevo análisis del estudio ROCKET-AF muestra que, efectivamente, el tratamiento de pacientes con FA no valvular con

rivaroxabán se asocia con mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal que la warfarina, pero sin que aumente la posibilidad de hemorragia fatal o grave <sup>34</sup>.

Recientemente se informó que el dabigatrán también puede utilizarse, con buenos resultados, en cardioversión <sup>35</sup>, e igualmente se observó que tanto el dabigatrán como el rivaroxabán actúan con la misma eficacia y seguridad que la warfarina en casos del tratamiento de la FA por ablación (con radiofrecuencia o criobalón), percutánea intravascular, para la prevención de fenómenos tromboembólicos asociados al procedimiento <sup>36</sup>.

Aparentemente un mes de tratamiento previo con dabigatrán antes de la cardioversión, es tan efectivo como la warfarina en la prevención de episodios tromboembólicos <sup>37</sup>.

El tratamiento de la FA por ablación, se hace convencionalmente sin interrumpir la warfarina, pero con frecuencia se practica una ecocardiografía transesofágica (ECT) previa si el INR del paciente muestra dudas o ese día no está en ritmo sinusal, lo que añade costo y tiempo al procedimiento.

Un estudio reciente sugiere que si el paciente ha estado recibiendo por al menos un mes algún ACOD (al menos con rivaroxabán y apixabán en éste estudio), puede practicarse con seguridad la ablación sin tratamiento puente con heparina y sin practicar la ECT <sup>38</sup>.

No deben suspenderse los anticoagulantes orales de cualquier tipo que reciba el paciente antes de la ablación, porque, si se hace, parece haber aumento contrastado de eventos isquémicos cerebrales (ictus) <sup>39</sup>.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), oficializó recientemente las indicaciones del dabigatrán para incluir el tratamiento de la trombosis

---

venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) además de su uso en la prevención de la TVP y EP recurrentes en adultos <sup>40</sup>.

Las indicaciones aprobadas por la FDA en USA, incluyen la prevención de la embolia sistémica (ictus), en pacientes con FA no valvular, el tratamiento de TVP y EP en pacientes que recibieron anticoagulación parenteral por 5 a 10 días, y la prevención de TVP y EP en aquellos pacientes previamente tratados para esa patología <sup>41</sup>.

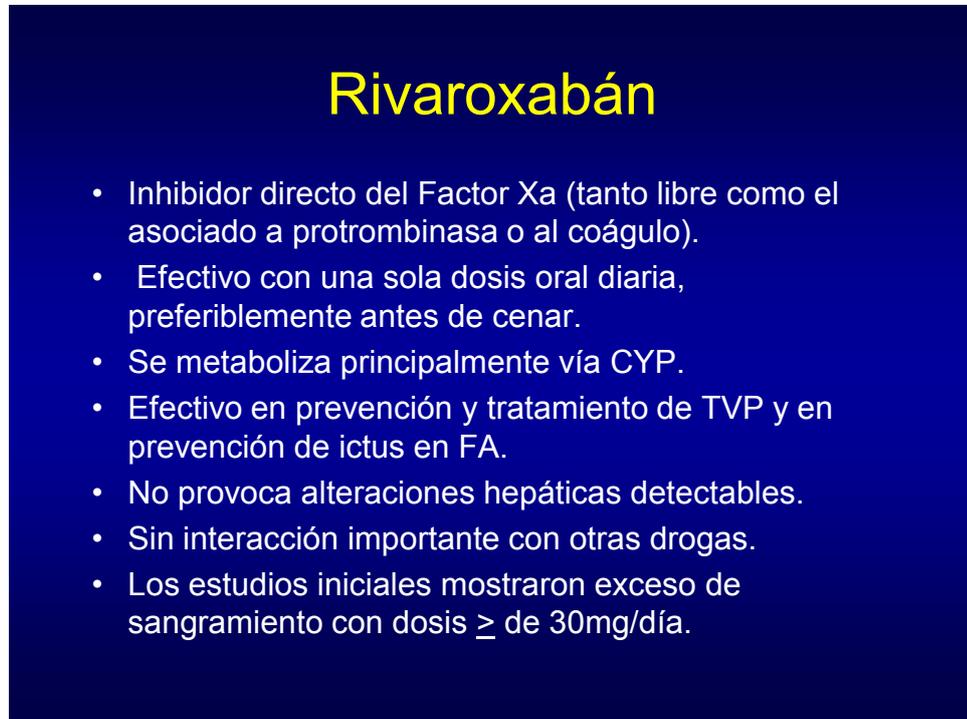
Otro dato interesante sobre el dabigatrán, quizá extrapolable a los otros ACOD, es que la adherencia al tratamiento es, en general, buena, ya que solo un 28% de los pacientes mostró una adherencia insuficiente y estos pacientes mostraron aumento de eventos adversos cardiovasculares <sup>42</sup>.

Aunque todavía son datos preliminares, es prudente recordar que algunas variantes genéticas pueden afectar la respuesta clínica al dabigatrán. El análisis del genoma ha permitido identificar que los portadores del alelo CES I (carboxil-esterasa hepática I) rs2244613, en los pacientes de origen europeo del estudio RE-LY, tuvieron menor riesgo hemorrágico por la modulación de la conversión del dabigatrán etexilato a su principio metabólico activo, lo que ocasiona una disminución entre el 15 (heterocigotos) y el 28% (homocigotos) de su nivel plasmático. No se encontró relación con la frecuencia de eventos isquémicos. Por otro lado los alelos CES I rs8192935 y ABCB I (“ATP-dependent P-glycoprotein intestinal efflux transporter”) SNP rs4148738, aunque también participan en la farmacocinética del dabigatrán, producen mayores niveles plasmáticos del metabolito activo, pero esto no parece tener repercusión clínica <sup>43</sup>. Recordemos que ni el citocromo P450 ni otras óxidoreductasas participan en el metabolismo del dabigatrán <sup>44</sup>.

Se han señalado algunas diferencias en el tratamiento con dabigatrán según el sexo del paciente. Las mujeres parecen recibir, en general, dosis

---

menores del anticoagulante, aunque las dosis altas reducen en ellas la posibilidad de ictus <sup>45</sup>.



## Rivaroxabán

- Inhibidor directo del Factor Xa (tanto libre como el asociado a protrombinasa o al coágulo).
- Efectivo con una sola dosis oral diaria, preferiblemente antes de cenar.
- Se metaboliza principalmente vía CYP.
- Efectivo en prevención y tratamiento de TVP y en prevención de ictus en FA.
- No provoca alteraciones hepáticas detectables.
- Sin interacción importante con otras drogas.
- Los estudios iniciales mostraron exceso de sangramiento con dosis  $\geq$  de 30mg/día.

**Figura 17.**

El siguiente ACOD en entrar en uso terapéutico fue el rivaroxabán (Xarelto®), (Fig 17) un inhibidor directo del FXa, tanto libre como el que se encuentra en el complejo de protrombinasa o en el coágulo-trombo. Se administra (tabletas de 10 mg), preferiblemente antes de la cena (su absorción no cambia con el pH gástrico y se incrementa de forma discreta por la administración conjunta con alimentos), y es efectivo con una sola dosis diaria. Las dosis  $\geq$  de 30mg/día pueden asociarse con sangrado. Se metaboliza en el hígado a través de la vía de los citocromos (CYP, P450-A4) y se excreta tanto por vía renal (66%) como biliar (28%).

---

Farmacocinética y farmacodinamia del rivaroxabán: administrado por vía oral en dosis única, alcanza su concentración máxima a las 2 horas. Su vida media es de 5<sup>a</sup> 9 horas en administraciones múltiples diarias y puede aumentar en ancianos y en insuficiencia renal. Presenta una biodisponibilidad por vía oral del 80%. El efecto del rivaroxabán sobre el factor Xa desaparece por completo de 12 a 24 h después de su suspensión.

El rivaroxabán, como el resto de los inhibidores directos y específicos del Factor Xa, no necesita de la antitrombina como cofactor para ejercer su acción (como sí lo necesitan, las heparinas, otros glicosaminoglicanos y los pentasacáridos sintéticos).

El rivaroxabán puede prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TT), y tiempo de ecarina (ECT), aunque ninguna de estas pruebas se usa para su control de rutina.

Se ha usado en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (TVP y EP, estudios RECORD 1,2,3 y 4<sup>46, 47, 48, 49</sup> y estudio EINSTEIN<sup>50</sup>), y en FA no valvular (estudio ROCKET-AF<sup>51</sup>).

Cada vez más estudios comprueban la efectividad y seguridad del rivaroxabán en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa<sup>52</sup>.

No provoca alteraciones hepáticas detectables y no tiene interacción significativa con otras drogas, pero debe administrarse con precaución con el

---

uso concomitante con inhibidores potentes del CYP, como ritonavir, ketoconazol y rifampicina. Los efectos adversos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos y estreñimiento

El rivaroxabán está aprobado en Europa y en USA, para reducir el riesgo de ictus en FA no valvular. También está aprobado para reducir el riesgo de TVP y EP en el post operatorio de cirugía de rodilla y cadera, para el tratamiento de TVP y EP y para reducir el riesgo de recurrencias de TVP y EP después del tratamiento inicial.

Un estudio reciente (VENTURE-AF) comprueba que el uso de rivaroxabán previo al tratamiento por ablación en pacientes con FA, es seguro sin necesidad de su interrupción previa <sup>53</sup>.

Aun en los mayores de 75 años, la eficacia relativa del rivaroxabán, en comparación con warfarina, se mantiene igual que en pacientes más jóvenes, según análisis secundarios del estudio ROCKET-AF <sup>54,55</sup>

Un análisis reciente del estudio ROCKET-AF, evalúa la efectividad del rivaroxabán en comparación con warfarina en pacientes diabéticos con FA, (39% del total de pacientes del estudio), en tratamiento, bien con hipoglucemiantes orales o bien con insulina, concluyendo que en este tipo de pacientes ambos anticoagulantes son igualmente efectivos y seguros <sup>56</sup>.

La NICE (“the UK's National Institute for Health and Care Excellence”), aunque de momento en forma provisional, aprobó el uso de dosis bajas de rivaroxabán, 2,5 mg/día, para su uso concomitante con la doble terapia antiplaquetaria (aspirina + clopidogrel o ticlopidina) en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares agudos, según resultados del estudio ATLAS-ACS2-TIMI 51<sup>57</sup>. La Comisión Europea ya había aprobado esta indicación en 2013<sup>58</sup>.

---

Sin embargo, la posibilidad de su uso en dosis bajas (2,5 mg/día) asociado a antiplaquetarios en síndromes coronarios agudos (ATLAS ACS TIMI-51), no ha sido aprobada por la FDA (enero 2014) ya que dicho estudio solo mostró una  $p < 0.032$ , cuando se exige una  $p < 0.01$  para este tipo de recomendaciones <sup>59</sup>.

En el Congreso Europeo de Cardiología celebrado en Barcelona, España en septiembre del 2014, y publicado recientemente, se presentó el primer estudio prospectivo y comparativo, el estudio X-VeRT (“eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with non-valvular aTrial fibrillation scheduled for cardioversión”) entre el rivaroxabán y warfarina en situaciones de cardioversión electiva en casos de FA no valvular <sup>60</sup>.

Informa dicho estudio que el rivaroxabán, a dosis de 20 mg/día (o 15 mg/día si la depuración de creatinina está entre 30 y 49 mL/min), administrado una semana previa a la cardioversión, es tan efectivo como la terapia usual (según pautas generalmente aceptadas) con warfarina (INR 2,0-3,0) durante las tres semanas previas a la cardioversión. Ambos tratamientos fueron mantenidos las seis semanas siguientes a la cardioversión y, en general, ambos tratamientos fueron comparativamente seguros y efectivos.

Esta posibilidad de cardioversión temprana es muy atractiva para la mayoría de los cardiólogos consultados.

## Apixabán

- Inhibidor directo y reversible del F Xa.
- Desarrollado luego que el razaxabán fuera eliminado por sangramientos excesivos.
- Dosis BID.
- Aprobado para la prevención y tratamiento de TVP y embolismo pulmonar y en la prevención de ictus en FA no-valvular.
- En ACS (APPRAISE-1), mostró aumento de sangramientos y solo tendencia a ↑ eficacia cuando se usa combinado con ASA y clopidogrel (estudio suspendido).

**Figura 18.**

Otro inhibidor directo del Factor Xa, es el apixabán (ELIQUIS<sup>®</sup>), (Fig 18) que tiene una vida media de 12 horas y se presenta en tabletas de 2,5 mg.

El apixabán es inhibidor directo y reversible del FXa desarrollado luego de que la molécula predecesora, el razaxabán, no diera resultado por sangrado excesivo. Se administra cada 12 horas y se emplea en la prevención y tratamiento de la TVP (aprobado por la FDA en post-operatorio de cirugía de rodilla y cadera, marzo 2014) y en la prevención de ictus en la FA no valvular (aprobado por la FDA, diciembre 2012) (estudio ARISTOTLE)<sup>61</sup>.

Los inhibidores potentes de citocromos (CYP 3A4) y de la glicoproteína p (GPp), como la amiodarona, la claritromicina y el verapamil, pueden aumentar los niveles plasmáticos del apixabán.

Un estudio que postuló su uso en síndromes coronarios agudos fue suspendido por sangrado (APPRAISE-1), sin incrementar la eficacia de aspirina + clopidogrel<sup>62</sup>.

En diciembre del 2013, la FDA emitió una nota de precaución ya que discontinuar apixabán (a no ser por complicación hemorrágica), sin administrar otro anticoagulante alternativo, provoca un riesgo inaceptable de eventos trombóticos (incluyendo ictus) en pacientes con FA no valvular (más adelante explicaremos como se hace el “bridging” de un anticoagulante a otro). La FDA mantiene los avisos de precaución por riesgo aumentado de hematoma espinal o epidural en pacientes que reciban apixabán y se les practica anestesia neuroaxial.

Sin embargo, un estudio reciente sobre complicaciones hemorrágicas, muestra que el tratamiento con apixabán comparado con warfarina, estuvo asociado con menos hemorragias intracraneales, menos complicaciones asociadas a hemorragias extracraneales y un 50% de reducción en eventos fatales a los 30 días<sup>63</sup>.

En un subgrupo de pacientes en este mismo estudio (ARISTOTLE), se comprobó que en aquellos que recibían de forma concomitante warfarina y amiodarona, aumentó el riesgo de ictus o embolia sistémica, lo que no sucedió en los que recibían amiodarona en el grupo del apixabán, que siguieron mostrando la misma reducción de riesgo de ictus, embolia sistémica, mortalidad y sangrado mayor de los que no recibían amiodarona además del apixabán<sup>64</sup>.

Aunque se sugirió que la respuesta al apixabán podría ser distinta según el sexo del paciente, se concluyó que, aunque la incidencia de ictus es igual en ambos sexos, las mujeres tienen menor mortalidad y menos sangrados, pero no hay diferencias de género entre las respuestas a la warfarina o al apixabán<sup>65</sup>.

---

En pacientes de alto riesgo, la presencia de IC previa o aguda, aumenta el riesgo de complicaciones después de un evento coronario agudo. Un estudio reciente <sup>66</sup> concluye que el apixabán no reduce significativamente esas complicaciones y puede aumentar el riesgo hemorrágico, aunque en aquellos con IC aguda, se muestra una tendencia a menor número de eventos clínicos.

Además de estar aprobado en Europa el uso del apixabán para la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular y para la profilaxis de TVP en el post operatorio de cirugía de cadera y rodilla, en julio del 2014, también fué aprobado su uso para el tratamiento de la TVP y del EP y para la recurrencia de ambas patologías. En agosto de 2014, la FDA también autorizó esta indicación del apixabán.

Como mencionamos (*vide supra*), la recomendación de no usar apixabán, como los demás ACOD, en pacientes con AF y alguna valvulopatía, pudiera modificarse en breve <sup>68</sup>.

Recordemos que otros ACOD, incluyendo el rivaroxabán (Xarelto®, Bayer Pharma/Janssen Pharmaceuticals), así como el dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim), también han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la TVP y del EP, y para la prevención de recurrencias de esta patología.

## Edoxaban

- Inhibidor oral, directo y reversible del factor Xa.
- Biodisponibilidad oral, 62%, tMax 1-2 h. Excreción renal, 50%. Ki Xa, 0.561 nM.
- Dosis (30-60mg) cada 24 h.
- Efectivo en prevención y tratamiento TVP.
- No inferior a warfarina en la prevención de ictus (strokes) en pacientes con FA no-valvular.
- Sangramientos (excepto GI) y muerte, significativamente inferiores.

**Figura 19.**

El último (por ahora), inhibidor del FXa en el mercado es el edoxabán (Lixiana®, Savaysa®) (Fig 19) que se presenta en comprimidos de 30 mg y se administra en dosis de 30 a 60 mg cada 24 horas. La dosis debe reducirse si hay disfunción renal, bajo peso o tratamiento concomitante con inihidores de la GPP, como el verapamil y la quinidina.

Es un inhibidor oral, directo y reversible del factor Xa, que se excreta en un 50% por vía renal. Los estudios muestran su efectividad en la prevención y tratamiento de la TVP y en la prevención de ictus en FA no valvular (estudio ENGAGE AF-TIMI 48 <sup>67</sup>) con disminución, en éste último, de la mortalidad y del sangrado (excepto gastrointestinal), en comparación con la warfarina.

Basándose en los resultados de este estudio, la FDA aprobó en octubre 2014, el uso del edoxabán para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular, sobre todo en aquellos con disfunción renal

(depuración de creatinina <80mL/min). Sobre el rivaroxabán, tienen además la ventaja de no necesitar una cena abundante para su toma <sup>68</sup>.

En enero de 2015, la FDA ratifica su autorización para el uso del edoxabán en el tratamiento de la TVP y EP en pacientes que hayan recibido anticoagulantes parenterales por 5 a 10 días y para la prevención de ictus y otras cardio embolias sistémicas en pacientes con FA no valvular, aunque señala que en aquellos pacientes con función renal normal (depuración de creatinina >95mL/min), el edoxabán pudiera ser menos efectivo <sup>69</sup>.

Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (“European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP”), aprobó también, como la FDA, el uso del edoxabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular que tengan insuficiencia cardíaca, diabetes o hipertensión, que sean mayores de 74 años o hayan tenido ictus o eventos isquémicos transitorios, así como para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa recurrente en pacientes con embolia pulmonar o trombosis venosa profunda <sup>70</sup>.

En junio de 2015, la Comisión Europea aprobó el edoxabán para el tratamiento de la FA no valvular de alto riesgo y prevención y tratamiento de la TVP y EP <sup>71</sup>.

Como se señaló en el primer capítulo, los individuos con variantes genéticas del CYP2C9 y de VKORC1, tienen mayor sensibilidad a la warfarina con aumento del riesgo hemorrágico. Estudios recientes muestran que en estos casos el edoxabán es una alternativa válida <sup>72,73</sup>.

---

Como mencionamos al inicio de esta presentación, no analizaremos en detalle cada uno de los estudios clínicos publicados hasta ahora con los ACOD, por lo que la figura 20 sirve solo para mostrar la increíble cantidad de estudios clínicos controlados que se han hecho hasta ahora con los ACOD en decenas de miles de pacientes, algo nunca visto hasta ahora con ningún otro tipo de medicamentos, ni siquiera con las estatinas, que cuando entraron en uso, cada laboratorio quería desarrollar la suya y ahora algo similar pasa con los ACOD, preocupación lógica teniendo en cuenta el enorme número de pacientes en todo el mundo que dependen del tratamiento crónico con anticoagulantes orales.

Esta cantidad de estudios es aún más sorprendente si consideramos que todos fueron hechos en el transcurso de los últimos 6 a 7 años.

<b>ACOD : Estudios clínicos</b>			
<p><b><u>Dabigatrán</u></b> <b>(Pradaxa®)</b> BISTRO-1,2,3,TVP-p Re-NOVATE,1,2 TVP-p RE-MODEL, TVP-p RE-MOBILIZE, TVP-p RE-SONATE, TVP-p RE-COVER 1,2, TVP-tto RE-MEDY, TVP-tto RE-LY, FA RELY-ABLE, FA PETRO, FA RE-ALIGN, Válvulas REDEEM, acs</p> <p><b>2013, Alerta↑↑ IM ???</b></p> <p><b>FDA Enero, 2014</b> <b>↑↑ Ictus, HIC ???</b> <b>Estudios adicionales.</b></p>	<p><b><u>Rivaroxabán</u></b> <b>(Xarelto®)</b> RECORD-1,2,3,4,TVP-p MAGELLAN, TVP-p EINSTEIN-DVT, TVP-tto EINSTEIN-PE, tto, EINSTEIN-EXT, TVP-tto ATLAS-ACS -1,2, <b>acs ?</b> ROCKET-AF, FA PIONEER, PCI+FA COMPASS, IM&amp;PAD</p>	<p><b><u>Apixabán</u></b> <b>(Eliquis®)</b> ADVANCE-1,2,3, TVP-p APROPOS, TVP-p ADOPT, TVP-p BOTICELLI, TVO-tto AMPLIFY-EXT, TVP+PE ARISTOTLE, FA AVERROES, FA APPRAISE -1,2(*), acs *Suspendido</p> <p><b><u>Edoxabán</u></b> <b>(Lixiana®Savaysa®)</b> STARS, TVP-p Hokusai-VTE, tto-TVP ENGAGE-AF 1,2,3, F</p>	<p><b><u>Otamixabán i.v.</u></b> <b>(Sanofi)</b> SEPIA-ACS 1TIMI-42,acs TAO, acs* *Sin eficacia, y suspendido junio-2013.</p> <p><b><u>Darexabán*</u></b> <b>(Astellas Pharma)</b> ONIX-3, TVP-p PEARL, TVP-p RUBY-1, acs OPAL-2, FA *Descontinuado.</p> <p><b><u>Betrixabán</u></b> <b>(Merck &amp; Portola)</b> Explore-Xa, FA EXPERT, TVP-p APEX trial, TVP-p, going</p>

**Figura 20.**

Del primero en comercializarse, el dabigatrán, es por supuesto del que más estudios clínicos se hicieron, tanto en prevención como en tratamiento de la TVP y para la prevención de ictus en fibrilación auricular no-valvular. Le siguió luego el rivaroxabán y más tarde el apixabán y el edoxabán, el más nuevo. Otros como el otamixabán, darexabán y betrixabán, están mucho menos estudiados, en fase de investigación clínica y en algunos casos suspendidos por falta de eficacia o incidencia inaceptable de complicaciones hemorrágicas.

Además de los estudios mencionados, muchos otros están en fase de diseño y ejecución temprana por lo que habrá que estar pendiente en el futuro próximo de sus resultados. Entre otros están en esa etapa con el dabigatrán (RE-SPECT ESUS, RE-DUAL PCI, RE-CIRCUIT), con rivaroxabán (OCEAN, NAVIGATE ESUS, PIONEER AF-PCI, VENTURE-AF, COMMANDER-HF), con apixabán (ARTESIA, AXAFA, EMANATE) y con edoxabán (ENSURE-AF)

El propósito de ésta revisión no es analizar los distintos estudios clínicos de cada ACOD, sino, como la estamos haciendo, revisar sus características y fisiopatología.

### **Bibliografía Capítulo 3.**

<sup>1</sup> Stangier J, Eriksson B, Dahl O, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;4:555-63.

<sup>2</sup> Staerk L, Lip GYH, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Effects of Dabigatran Compared With Warfarin Among Patients With Atrial Fibrillation. A Nationwide Cohort Study. *Europace*. 2015;17(8):1215-1222. *BMJ* 2015;351:h5876.

<sup>3</sup> Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 956-67.

<sup>4</sup> Altman R. Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs). ¿Porqué debemos controlar su actividad anticoagulante?. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2014;43:60-63.

<sup>5</sup> Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-8.

<sup>6</sup> Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361:1139-51.

<sup>7</sup> Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G et al. Doose esclating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2:1573-80.

<sup>8</sup> Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: for the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-11.

<sup>9</sup> European Medicines Agency CHMP. Pradaxa: Summary of opinion (postauthorization). April 25, 2014

<sup>10</sup> Troy Brown, RN. FDA OKs Pradaxa for Thromboprophylaxis After Hip Surgery. *TheHeart*, November 24, 2015.

- <sup>11</sup> Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. For the RE-COVER Study Group. Dabigatran vs warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
- <sup>12</sup> Schulman S, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, Christiansen AV, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). American Society of Hematology 2011 Annual Meeting; December 12, 2011; San Diego, CA. Abstract 205.
- <sup>13</sup> Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709-718.
- <sup>14</sup> Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:767-769
- <sup>15</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. December 17, 2014.
- <sup>16</sup> Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). *Circulation*, 2011;123:1144-50.
- <sup>17</sup> Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of Patients With Valvular Heart Disease, *Journal of the American College of Cardiology* (2014), doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536
- <sup>18</sup> Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:854-906.
- <sup>19</sup> Eikelboom JW, Connolly SJ, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. The RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–1214.
- <sup>20</sup> Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M et al. Apixaban Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2015; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.
- <sup>21</sup> Holmes DR, Saibal K, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK , et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients

with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(1):1-12.DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.029.

<sup>22</sup> Lee RJ. Evolution of stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.030.

<sup>23</sup> Boston Scientific receives FDA approval for WATCHMAN left atrial appendage closure device [press release]. March 13, 2015.

<sup>24</sup> Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2614-23.DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.593.

<sup>25</sup> Waks JW, Manning WJ. Left atrial appendage closure to reduce the risk of thromboembolic complications in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.593.

<sup>26</sup> Reddy VY, Akehurst RL, Armstrong SO, Amorosi SL, Beard SM, Holmes DR, et al. Time to Cost-effectiveness Following Stroke Reduction Strategies in AF. Warfarin Versus NOACs Versus LAA Closure- *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2728-2739.

<sup>27</sup> Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ . Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* ,2013; 112:1973-9.

<sup>28</sup> O'Riordan M. Company fretted over dabigatran report, documents show. *Heartwire* from Medscape, Feb 7, 2014. Dr Hugo ten Cate (Maastricht University Medical Center, the Netherlands) and Dr Thomas Moore (Institute for Safe Medication Practices, Horsham, PA).

<sup>29</sup> Reilly K, Lehr T, Haertter S, Conolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al, on behalf of the RE-LY investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischaemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:321-328.

<sup>30</sup> Larsen T, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M , et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real world” patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-2273.

<sup>31</sup> Food and Drug Administration. FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin [press release]. May 13, 2014.

<sup>32</sup> Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):18-24.

<sup>33</sup> Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhanq R, Southworth MR, Levenson M. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-64 .

<sup>34</sup> Sherwood M, Nessel C, Hellkamp A, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2271-2281.

<sup>35</sup> Choo WK, Fraser S, Padfield G, Rushworth GF, Bloe C, Forsyth P, et al. Dabigatran Improves the Efficiency of an Elective Direct Current Cardioversion Service. *Br J Cardiol.* 2014;21(1):29-32.

<sup>36</sup> Providência R, Marijon E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, et al. Rivaroxaban and Dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 2014;16(8);1137-44.

<sup>37</sup> Johansson A-K, Juhlin T, Engdahl J, Lind S, Hagwall K, Rorsman C, et al. Is One Month Treatment With Dabigatran Before Cardioversion of Atrial Fibrillation Sufficient to Prevent Thromboembolism?. *Europace* 2015;17(10):1514-17.

<sup>38</sup> Di Biase L, Burkhardt JD, Trivedi C, Mohnaty S, Mohanty P, Bai R, et al. Is TEE Mandatory in patients undergoing ablation of AF with uninterrupted NOACs? Results from a Prospective Multicenter Registry. *Heart Rhythm Society 2015 Scientific Sessions*; May 13, 2015; Boston, MA. Abstract PO 01-42.

<sup>39</sup> Noseworthy PA, Deshmukh AJ, Van Houten H, Sangaralingham LR, Piccini JP, Asirvatham SJ, et al. Anticoagulation interruption after catheter ablation for AF: risk of stroke. *Heart Rhythm Society 2015 Scientific Sessions*; May 15, 2015; Boston, MA. Abstract PO04-132.

<sup>40</sup> Boehringer Ingelheim. Pradaxa gains EU approval for treatment and prevention of recurrence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [press release]. June 6, 2014.

<sup>41</sup> EMA Approves New Dabigatran Indications. Shelley Wood, June 09, 2014. [www.theheart.org](http://www.theheart.org).

<sup>42</sup> Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Shore S, et al. Adherence to Dabigatran Therapy and Longitudinal Patient Outcomes. *Am Heart J.* 2014;167(6):810-817.

<sup>43</sup> Paré G, Eriksson N, Lehr T, Conolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding. *Circulation.* 2013;127:1404-12.

- <sup>44</sup> Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W . The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:386–399.
- <sup>45</sup> Tsadok MA, Jackvicius CA, Rahme E, Humphries KH, Pilote L. Sex differences in dabigatran use, safety, and effectiveness in a population-based cohort of patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001398.
- <sup>46</sup> Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-2775.
- <sup>47</sup> Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-2786.
- <sup>48</sup> Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al, for the RECORD2 investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled study. *Lancet* 2008; 372:31-9.
- <sup>49</sup> (RECORD4) 2008 Congress of the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology.
- <sup>50</sup> Erica Romualdi E, Donadinil MP, Ageno W . Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study) *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011;9(7);841–844.
- <sup>51</sup> Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan J, Pan G, Singer D, et al for the ROCKET-AF Steering Committee for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
- <sup>52</sup> Heath, R. Treatment of VTE in primary care: building a new approach to patient management with rivaroxaban. *Br J Cardiol*, 2015;22:1-3.
- <sup>53</sup> Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SE, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015;36:1805-11.
- <sup>54</sup> Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR , et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET AF trial. *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.

- <sup>55</sup> Freedman JE and Gersh BJ. Atrial fibrillation and stroke prevention in aging patients: What's good can be even better. *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010873
- <sup>56</sup> Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the ROCKET AF trial. *Am Heart J.* 2015; 170:675-682.
- <sup>57</sup> National Institute for Health and Care Excellence. NICE appraisal consultation document: Rivaroxaban for preventing adverse outcomes after acute management of acute coronary syndrome. October 22, 2014
- <sup>58</sup> European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2013.
- <sup>59</sup> Food and Drug Administration. FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, January 16, 2014.
- <sup>60</sup> Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm J, Ma C-S, Le Heuzey J-Y, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(47):3346-3355.
- <sup>61</sup> Granger CB, Alexander JG, McMurray JJV, Lopes R, Hylek EM, Hanna M, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
- <sup>62</sup> Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al, for the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009, ;119(22):2877-85.
- <sup>63</sup> 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.
- <sup>64</sup> Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al.Kahtib SM , et al . Amiodarone, anticoagulation and clinical events in patients with atrial fibrillation. Insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1541-1550).
- <sup>65</sup> Vinereanu,D, Stevens SR, Alexander JH, Al-Khatib SM, Avezum A, Bahit MC, et al. Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation According to Sex During Anticoagulation With Apixaban or Warfarin: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Eur Heart J* 2015 Sep 15; [EPub Ahead of Print].

<sup>66</sup> Bristol-Myers Squibb. European Commission Approves Eliquis (apixaban) for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and prevention of recurrent DVT and PE [press release]. July 29, 2014

<sup>67</sup> Food and Drug Administration. Supplement approval (apixaban) [letter]. August 19, 2014).

<sup>68</sup> Ibid 43.

<sup>69</sup> Cornel, JH, Lopes R, James S, Stevens SR, Neely MR, Liaw D, et al. Anticoagulant therapy and outcomes in patients with prior or acute heart failure and acute coronary síndromes. Insights from the APPRAISE Trial. *Amer Heart J*, 2015;169(4):531-538.

<sup>70</sup> Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-Thrombolysis in Myocardial infarction 48 trial. *N Engl J Med*, 2013;369:2093-2104

<sup>71</sup> Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). October 28, 2014.

<sup>72</sup> Food and Drug Administration. FDA approves anticlotting drug Savaysa [press release]. January 8, 2015.

<sup>73</sup> European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20-23 April 2015 [press release]. April 24, 2015.

<sup>74</sup> Daiichi Sankyo. Daiichi Sankyo's once-daily Lixiana (edoxaban) approved in the EU for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation and for the treatment and prevention of recurrent DVT and PE [press release]. June 25, 2015.

<sup>75</sup> Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell A, Nordio F, Deenadayalu N, et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: Findings from the randomized, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; DOI: S0140-6736(14)61994-2.

<sup>76</sup> Wu AH. Pharmacogenomic testing and response to warfarin. *Lancet* 2015; DOI: S0140-6736(14)62219-2.

## Capítulo 4.

### Farmacología y administración.

En la figura 21<sup>1,2</sup> se muestran los datos más relevantes de la farmacología básica de los cuatro ACOD, que están comercializados.

**Farmacología básica de los ACOD.**

	Dabigatrán Pradaxa®	Rivaroxabán Xarelto®	Apixabán Eliquis®	Edoxabán Lixiana®*
<b>Substrato</b>	<b>IIa</b>	<b>Xa</b>	<b>Xa</b>	<b>Xa</b>
<b>Biodisp. %</b>	<b>6</b>	<b>90</b>	<b>60</b>	<b>50</b>
<b>Prodroga</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>No</b>	<b>No</b>
<b>Tmax (med h)</b>	<b>1.5-3</b>	<b>2-4</b>	<b>1-3</b>	<b>1-2</b>
<b>t<sub>1/2</sub> plasma (h)</b>	<b>12-14</b>	<b>7-13</b>	<b>8-14</b>	<b>9-11</b>
<b>Cmax µ/L (ng/mL)</b>	<b>180-250</b>	<b>117-275</b>	<b>100-300</b>	<b>152-302</b>
<b>Excr.renal %</b>	<b>80</b>	<b>33 (+metabo- litos 66)</b>	<b>25</b>	<b>35-50</b>

\* Savaysa,®

**Figura 21.**

Como se muestra, el dabigatrán es el único ACOD cuyo substrato es el factor IIa (trombina). Los demás, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, tienen como substrato de acción el factor Xa. El único que es una prodroga (etexilato), es decir que tiene que ser transformado por hidrólisis endógena en su principio activo, el dabigatrán. La biodisponibilidad de los ACOD es variable, pero lo más importante es su efecto pico en plasma que oscila entre 1,5 y 4 horas, es decir, todos son de efecto anticoagulante rápido y su vida media plasmática varía de 7 a 14 horas, la cual es corta al compararla con las 20-60 horas de vida media de la warfarina.

La concentración máxima en el plasma también es variable y oscila entre 100 a 300 ng/mL, según el ACOD.

La eliminación renal es crucial; la del dabigatrán es muy alta (80%) y la de los otros ACOD, oscila entre 25 a 50%. Para prevenir el riesgo de sobredosis, en casos dudosos se debe estudiar la depuración de creatinina del paciente antes de indicarlos. Más adelante se volverá a insistir en este punto que puede modular mucho el tratamiento y dosis de los ACOD.

Las dosis de los ACOD aceptadas, tanto en prevención y tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), como en prevención de ictus en fibrilación auricular (FA), se muestran en la figura 22.

**Dosis de ACOD en TVP (prev y tto) y FA (prev- stroke)**

ACOD Tipo y Dosis	Dosis prevc TVP	1ª dosis	Dosis tto TVP	Notas	Dosis prevc stroke en FA
<b>Dabi gatrán</b>	150-220 mg/24h	1-4 h post-op, con ½ dosis diaria	150 mg c/12 h	Comenzar con HBPM por 5-11 d:.	100-150 mg c/12h. 75 mg c/12h si disf.renal.
<b>Rivaro xabán</b>	10 mg, c/24 h	6-10 h post-op	15 mg, c/12h, luego 20 mg/24h	15 mg c/12h x3 semanas, luego 20 mg c/24h	20 mg, c/24h. 15 mg si dep.Cr<49ml/ min
<b>Api xabán</b>	2.5 mg c/12 h.	12-14 h post-op	10 mg c/12h, luego 5 mg, c/12h	10 mg, c/12h x 7días; luego 5 mg, c/12h	5 mg, c/12h. 2.5 si +80a, <60kg, Cr >1.5mg.
<b>Edo xabán</b>	30 mg c/24 h.	6-24 h post- op	60mg c/24h. 30mg si dep Cr<50, <60kg	Comenzar luego de HBPM x 5 d.	30-60mg c/24h

**Figura 22.**

Para la prevención de la TVP en el post-operatorio, la dosis de dabigatrán es de 150-220 mg cada 24 h, y si no hay contraindicación puede iniciarse entre 1 y 4 h después de la operación, con la mitad de la dosis diaria el primer día, para seguir con la dosis completa por el tiempo de profilaxis que sea necesario.

Para el tratamiento de la TVP diagnosticada, se indican dosis de 150 mg cada 12 h y, al igual que en los estudios comparativos con warfarina, se inicia después de usar las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los primeros 5 a 11 días, aunque la tendencia actual es ir eliminando el tratamiento previo con HBPM.

Para la prevención de ictus en FA, las dosis empleadas en diferentes países van de 100 a 150 mg cada 12 h; en Estados Unidos está aprobada solo la dosis de 150 mg cada 12 h. Si el paciente tiene disfunción renal, se pueden administrar 75 mg cada 12 h.

Para la prevención de TVP en el posoperatorio, el rivaroxabán se usa en dosis de 10 mg cada 24 h, comenzando 6 a 10 horas después de la operación. Para el tratamiento de TVP se inicia con 15 mg cada 12 h por dos a tres semanas, y luego se continua con 20 mg cada 24 h. En prevención de ictus en FA, 20 mg cada 24 h, pero si la depuración de creatinina es <49 mL/min se debe indicar 15 mg cada 24 h.

En pacientes con patología médica (no quirúrgica), críticamente enfermos, la dosis de prevención de TVP es de 10 mg cada 24 h. Sin embargo, el estudio MAGELLAN<sup>3</sup> mostró que, aunque en pacientes con enfermedades médicas agudas esa dosis de rivaroxabán previene la trombosis venosa, hay un aumento de las complicaciones hemorrágicas (tanto a los 10 como a los 35 días de observación), que prácticamente neutralizan el efecto protector antitrombótico.

Para la prevención de TVP, el apixabán se usa a dosis de 2,5 mg cada 12 h, comenzando de 12 a 14 horas después de la operación. En tratamiento de TVP usar 10 mg cada 12 h por 7 días, y luego seguir con 5 mg cada 12 h. En FA la dosis es de 5 mg cada 12 h, pero en pacientes mayores de 80 años, con peso menor de 60 Kg o creatinina sérica > 1,5 mg/dl, emplear media dosis, es decir, 2,5 mg cada 12 h.

Para la prevención de TVP, la dosis de edoxabán es de 30 mg cada 24 h, comenzando de 6 a 24 h después de la intervención. En tratamiento de TVP la dosis es de 60 mg cada 24 h, y se reduce a 30 mg si la depuración de creatinina es <50 mL/min, o si el paciente pesa menos de 60 Kg.

En FA, el edoxabán se ha usado, con buenos resultados, a la dosis de 30-60 mg cada 24 h.

El uso de los ACOD en los pacientes con marcapasos o desfibriladores cardíacos implantados se ha estudiado con dabigatrán y rivaroxabán, y han mostrado su utilidad con muy escasas complicaciones hemorrágicas, aunque faltan estudios prospectivos más amplios para definir su empleo rutinario<sup>3</sup>.

Los ACOD también están siendo evaluados en el tratamiento del síndrome trombótico de origen inmune conocido como trombocitopenia inducida por heparina (HIT)<sup>4</sup>, en el que se usan habitualmente la bivalirudina y el fondaparinux.

## **Bibliografía capítulo 4.**

<sup>1</sup> Bauer, KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Hemost*, 2011;9(Suppl 1):12-19.

<sup>2</sup> Marco, P, Brocal I, Lopez-Abadía,E. Nuevos fármacos antitrombóticos. *Thrombosis Update*, Nov 2008; vol 1-1.

<sup>3</sup> Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368:513–23.

<sup>4</sup>Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, Sommer P, Rolf S, Breithardt OA, et al. Treatment with novel oral anticoagulantes in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. *Europace* 2014;16 (7):1028-32.

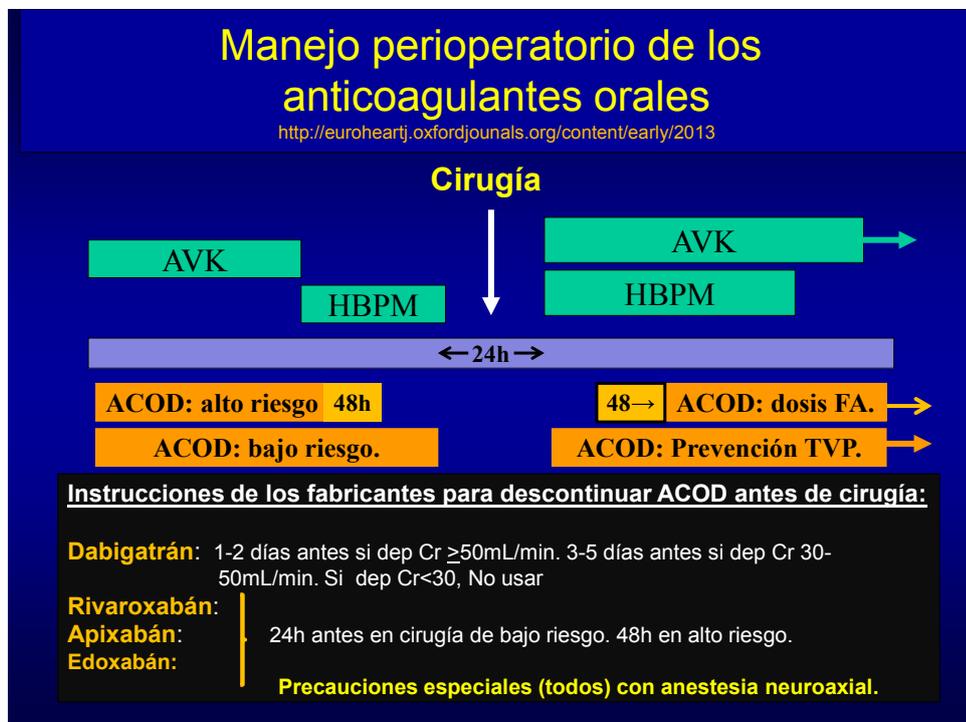
<sup>5</sup> Ng, HJ, Than H, Teo ECY . First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis Res*, 2015;135:2015-207.

## Capítulo 5.

### Manejo perioperatorio de los ACOD.

### Otras consideraciones de la Terapia Puente (“bridging”).

Un dato importante y muy práctico que se comentará a continuación (Figura 23), es el manejo perioperatorio de los ACOD <sup>74</sup>.



**Figura 23.**

La conducta perioperatoria actual con los dicumarínicos es suspender su administración 4-5 días antes de la intervención, e iniciar profilaxis con HBPM, por ejemplo enoxaparina, 40 mg/s.c. cada 24 h (si el riesgo es bajo: 20 mg). Reiniciar la warfarina, si no hay complicaciones hemorrágicas, 12 a 24 h

después de la cirugía, manteniendo la HBPM simultáneamente durante 4 a 5 días, hasta que el INR alcance los niveles terapéuticos estables (INR 2,0-3,0). Con los ACOD la conducta es más sencilla.

En intervenciones o procedimientos con muy bajo riesgo de sangrado, como limpieza o tratamientos dentales, biopsia de piel, cataratas o glaucoma, no es necesaria la interrupción del tratamiento (con warfarina en extracción dental, solo usar antifibrinolíticos locales).

Aunque las biopsias tipo “punch” durante las endoscopias suelen estar asociadas con muy baja incidencia de sangrado, es recomendable que los pacientes reciban la última dosis de ACOD 24 horas antes del procedimiento, y los reinicien de 6 a 8 h después si no hubo sangrado apreciable.

En cirugía de riesgo bajo o moderado (cirugía menor o no complicada en menores de 40 años sin otros factores de riesgo para TVP), suspender los ACOD 24 h antes de la cirugía y reiniciarlos, si no hay contraindicación hemorrágica, 24 h después (o 48 h después si se van a reiniciar a dosis preventivas en FA).

En cirugía de alto o muy alto riesgo (cirugía mayor en mayores de 40 años con otros factores de riesgo trombótico asociado, como tromboembolia previa, enfermedad maligna, cirugía ortopédica o cardíaca, ictus y neurocirugía, fractura de cadera y trauma o anestesia neuroaxial <sup>75</sup>, suspender los ACOD 48 h antes de la cirugía y reiniciarlos (una vez restablecida la competencia hemostática), 48 h después.

El riesgo de sangrado durante un procedimiento practicado a un paciente que recibe terapia antitrombótica, debe ser un balance entre su riesgo hemorrágico y el aumento del riesgo trombótico que tendría al suspender los anticoagulantes. La decisión de usar en ese lapso terapia puente (“bridging”) con HBPM entre la suspensión y el reinicio de los ACOD, dependerá de la decisión clínica en cada caso.

Si el paciente tiene un alto (>2) “score CHADS<sub>2</sub>” (“Congestive heart failure, Hypertension, Age 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack”)<sup>76</sup>, hacer “bridging” y por el contrario, no hacerlo si tiene un alto score HAS-BLED (“Hypertension, Abnormal liver/renal function, Stroke history, Bleeding predisposition, Labile INRs “Elderly [Age >65], Drugs/alcohol usage”): 1 punto cada uno)<sup>77</sup>, en el que <3 es bajo riesgo y ≥3 alto riesgo de sangrado.

Así como algunos biomarcadores pueden aumentar la sensibilidad para predecir riesgo trombótico (“*vide infra*”), alguno ha sido postulado para ayudar a predecir el hemorrágico, como el GDF-15 (de la familia de proteínas cardioprotectoras TGF-β,<sup>78</sup> (“Transforming growth factor β”) que predice aumento del riesgo hemorrágico cuando se usan los ACOD<sup>79</sup>.

En cualquier caso, seguir las indicaciones de los fabricantes con cada producto, que para el dabigatrán, son suspenderlo 1 a 2 días antes si la depuración de creatinina es ≥ 50mL/min, o 3 a 5 días antes si ésta está entre 30 y 50mL/min, y no usarlo si es menor de 30mL/min.

La conducta con el dabigatrán se ha modificado en trabajos recientes. En cirugía con riesgo normal de sangrado, el momento de suspender el dabigatrán dependerá de la depuración de creatinina. Variará de 24 h antes si es ≥ 50 mL/min, 2 días antes si < 30-50 mL/min y 4 días antes si <30mL/min. Si el procedimiento tiene alto riesgo hemorrágico, ese protocolo debe modificarse a 2 días, 4 días o 6 días sin dabigatrán<sup>80</sup>.

En ese último trabajo no se hizo terapia puente (“bridging”) con heparina, pues ésta tiene prácticamente la misma vida media que el dabigatrán.

Para los “xabanes”, suspenderlos 24 h antes en cirugía de bajo riesgo (*vide supra*) o 48 h antes si es de riesgo alto.

La pregunta clave en estas situaciones de anticoagulación oral, “to stop or not to stop”, no está definitivamente resuelta, por lo que habrá que estar pendiente de cambios en la conducta del “bridging”. Por ejemplo, el estudio ENGAGE-AF TIMI 48, pudiera sugerir un cambio de paradigma y usar dosis más bajas en los períodos de transición, en su caso “low dose edoxaban”, sin necesidad de suspender totalmente la medicación anticoagulante <sup>81</sup>.

En el primer trabajo prospectivo publicado sobre el tema, concluyen que el “bridging” con heparina, en procedimientos quirúrgicos o invasivos menores (*vide infra*, nota 1), no reduce el riesgo cardiovascular, pero se asocia con mayor riesgo hemorrágico. En la mayoría de los pacientes (80%) en este estudio, se pudo interrumpir la anticoagulación con los ACOD por breves períodos sin “bridging” con heparina. En cambio, sí parece prudente utilizarla en cirugía mayor (*vide infra*, nota 2) donde existe un riesgo cardiovascular aumentado, ya que en estos pacientes el uso de heparina no es factor independiente de riesgo hemorrágico que está principalmente asociado y definido por el procedimiento invasivo <sup>82</sup>.

Nota 1: procedimientos mínimos o menores son: cirugía oral o cutánea superficial incluyendo biopsias, revisión de heridas, tratamientos dentales aún con exodoncia, intervenciones transluminales cardíacas, arteriales o venosas, cirugía de marcapasos, punción pleural o ascitis, cirugía de cataratas, artroscopia, endoscopia y laparoscopia, biopsia de órganos, reparación de hernias, inyecciones intramusculares y paravertebrales.

Nota 2: cirugía mayor con trauma tisular importante y alto riesgo hemorrágico son: cirugía abierta pélvica, abdominal o torácica, neurocirugía, cirugía traumatológica y ortopédica importante, y cirugía vascular.

De todas maneras, este punto del “bridging” no está definitivamente resuelto. En el estudio ORBIT-AF <sup>83, 84</sup>, se observó que los pacientes con FA no valvular, en los que se suspendía los anticoagulantes orales por un breve período para algún procedimiento como los descritos y se les indicaba terapia “bridging” con heparinas, presentaban mayor número de complicaciones especialmente hemorrágicas que los pacientes que continuaban el tratamiento anticoagulante usual.

O sea que el “bridging” es una espada de doble filo. Si se hace, puede aumentar el riesgo hemorrágico y si no se hace, puede aumentar el riesgo trombótico, que es el que tradicionalmente preocupa más al médico tratante. Hay que esperar nuevos estudios para la recomendación definitiva. Dos están actualmente en marcha, el BRIDGE (“Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery”) y el PERIOP-2 (“Safety and Effectiveness Study of LMWH Bridging Therapy versus Placebo Bridging Therapy for Patients on Long-Term Warfarin and Require Temporary Interruption of Their Warfarin”) que, probablemente ayuden a resolver el problema.

De estos estudios, el BRIDGE, ha sido recientemente publicado <sup>85</sup>, concluyendo que los pacientes con FA que interrumpían su tratamiento con warfarina para una intervención electiva o cualquier otro procedimiento invasivo, no tenían más complicaciones trombóticas o hemorrágicas que aquellos en los que se hacía terapia puente con LMWH. Según éste estudio la terapia puente no es necesaria en estos casos.

Un sub-análisis del estudio RE-LY comparando warfarina con dabigatrán, mostró que el “bridging” se asociaba con mayor sangrado en los pacientes que recibían warfarina (OR, 4.62;  $p < 0.001$ ) que los que recibían dabigatrán (OR, 3.68;  $p < 0.001$ ) <sup>86</sup>.

Hasta que se dicten pautas definitivas, lo aconsejado por ahora es <sup>87</sup> :

- 1.- Los ACOD no deben ser interrumpidos para procedimientos de bajo riesgo hemorrágico.
- 2.- En los pacientes con alto riesgo trombótico sin excesivo riesgo hemorrágico, puede considerarse la terapia puente, que no debería hacerse si el riesgo trombótico es menor.
- 3.- Los pacientes con riesgo intermedio de trombosis y/o hemorragia, deben ser considerados individualmente.

En todos los casos (sobre todo si hay uso concomitante de otros antitrombóticos o AINES), hay que seguir precauciones muy especiales cuando se usa anestesia neuroaxial para evitar complicaciones de hematomas peridurales que pueden comprometer la integridad medular. Los catéteres epidurales o intratecales deben extraerse 5 h antes de la dosis de ACOD, y tanto en anestesia neuroaxial como en cirugía de alto riesgo, es conveniente asegurarse, con pruebas de laboratorio adecuadas (*vide infra*), que no haya actividad anticoagulante residual.

Nota: Las nuevas pautas para FA, de la AHA (“American Heart Association”), ACC (“American College of Cardiology”), HRS (“Heart Rhythm Society”), en colaboración con la Sociedad Americana de Cirugía Torácica, describen un método más preciso para calcular el riesgo trombótico (ictus) en FA.

Para reemplazar el “Score CHADS<sub>2</sub>”, proponen en nuevo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en el que dan un punto para insuficiencia cardíaca crónica (ICC), hipertensión, diabetes, enfermedad vascular (IM previo, enfermedad arterial periférica [PAD], o placa aórtica), edad de 65 a 74 años, y sexo femenino, y dos puntos para cada uno de: edad de 75 años o mayor, y previos ictus/ TIA (ataque isquémico transitorio/ tromboembolia).

Comparado con el anterior, la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, para FA no valvular tiene un rango más amplio (de 0 a 9), e incluye más factores de riesgo (sexo femenino, 65 a 74 años y enfermedad vascular). En este esquema, las mujeres no pueden tener una puntuación de “0”. Según las recomendaciones, este esquema es mejor sobre todo para pacientes de bajo riesgo<sup>88</sup>.

Estudios recientes señalan la importancia del índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, en la decisión de tratar (asumiendo cierto riesgo hemorrágico), o no tratar (asumiendo cierto riesgo isquémico), los pacientes con FA e índice de 1 en hombres y 2 en mujeres. Hay que recordar que las pautas europeas<sup>89</sup> y las americanas<sup>90</sup>, difieren sobre cuándo se obtiene beneficio anticoagulando los pacientes con FA.

Las europeas recomiendan anticoagular con índice CHA<sub>2</sub>DA<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ , (2 en mujeres) mientras que las americanas lo recomiendan a partir de 2, basándose en registros previos que estimaban el riesgo de ictus en pacientes con FA no tratados, mayor de 1% al año, como lo mostró, por ejemplo, el registro danés, que mostraba un riesgo del 2% con un índice de 1<sup>91</sup>, o el registro de Taiwan, mostrando un riesgo entre 2% y 3% con índice 1 en hombres y 2 en mujeres<sup>92</sup>. El uso de ACOD mostró beneficio neto de la anticoagulación, y el riesgo de ictus se redujo, de ese 2 a 3% citado, a 0,23-0,50% por año. Un estudio de investigadores del Karolinska de Estocolmo<sup>93</sup>, retrospectivo, sobre más de 140.000 pacientes, sugiere que las estimaciones del riesgo de ictus en pacientes con FA quizá fueran muy elevadas.

En el estudio sueco usan criterios más estrictos para definir el ictus, y excluyen pacientes con ataque isquémico transitorio (TIA), embolia pulmonar, ictus “inespecífico”, o aquellos que recibían warfarina; puesto que el estudio buscaba definir el riesgo en pacientes no tratados.

Sus resultados fueron provocativos, mostrando que los pacientes con el índice CHA<sub>2</sub>DA<sub>2</sub>-VASc, en 1, el riesgo de ictus caía a 0,3% al año (en mujeres 0,1% a 0,2% y en hombres, 0,5% a 0,7%), lo que sugeriría que el uso de anticoagulantes en estos pacientes no es necesario.

Sin embargo, se ha criticado de ese estudio que eliminaron los pacientes en tratamiento con warfarina y con antecedentes de TIAs, porque estos pacientes están predispuestos a mayor riesgo de ictus isquémico.

Hay que señalar que los hombres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1 tienen riesgo de ictus isquémico entre 1,96% y 3,5% por año según nuevos estudios, y las mujeres con índice 2, el riesgo oscila entre 1,91% a 3,34% al año. Nuevos estudios respaldan la posición europea de que todos los pacientes con un factor de riesgo adicional en el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc , (índice de 1 en hombre y 2 en mujeres), deben recibir anticoagulantes orales por su alto riesgo de ictus isquémico<sup>94</sup> , <sup>95</sup>. Esto parece confirmarse con un nuevo estudio danés<sup>96</sup> y su comentario editorial<sup>97</sup>, señalando que apenas ese único factor de riesgo extra en ese índice aumenta el riesgo de ictus en los pacientes con FA no tratados con anticoagulantes orales.

No todos los investigadores están de acuerdo con las pautas actuales para FA de sustituir el CHADS2 por el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para medir el riesgo de ictus en los pacientes con FA, ya que con éste el sexo femenino, la presencia de enfermedad vascular y edad entre 65 y 74 años, pasan a ser factores de riesgo para ictus y aumenta la puntuación de 1 a 2 para todos los pacientes con 75 o más años. Eso supone que se recomendaría anticoagulación (según el estudio ORBIT-AF), al 44% de los pacientes con base en un solo factor de

riesgo. Solo por sexo se reclasificaría al 21% de los pacientes, 64% solo por edad y 15,5% solo por enfermedad vascular <sup>98, 99</sup>.

Como con estas pautas se aumentaría enormemente el número de pacientes con FA que necesitan tratamiento, el uso de los ACOD, que reducen ciertamente el riesgo de hemorragia intracraneal, quizá sea más fácil la decisión de riesgo/beneficio de tratar o no tratar esos pacientes con FA.

Un editorial reciente publicado en Lancet Neurology, sitúa el creciente aumento de pacientes con FA como un problema de salud pública, en vista de las consecuencias incapacitantes de sus complicaciones tromboembólicas y el costo de su tratamiento. Teniendo en cuenta que su prevalencia se ha cuadruplicado en los últimos 50 años (de 2,4 a 96,2 casos por cada 1000 personas en hombres y de 13,7 a 49,4 casos por cada 1000 personas en mujeres), los pacientes con ictus como consecuencia de esta condición posiblemente se tripliquen para el año 2050 <sup>100</sup>.

Algunos biomarcadores para enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca como [“N-terminal pro-brain natriuretic peptide”] NT-proBNP y troponina, son muy buenos predictores de riesgo en FA, mejorando el índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC. Si estos biomarcadores están elevados aumenta dramáticamente la posibilidad de presentar ictus <sup>101, 102</sup>.

Un estudio reciente muestra que, en el tratamiento inicial de la FA, la eficacia y seguridad, tanto de la warfarina como de los ACOD, es comparable. No hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas ni en la frecuencia de ictus isquémico ni de muerte entre los pacientes que recibieron anti vitamina-K o los que recibieron tanto dosis altas como bajas de dabigatrán o rivaroxabán, que fueron los dos ACOD usados en este estudio <sup>103</sup>.

Sin embargo, algún estudio sugiere que el índice CHADS<sub>2</sub> puede predecir la aparición de FA en el post operatorio de pacientes sometidos a cirugía

torácica o vascular, complicación que puede presentarse en un 10% a 20% de estos pacientes<sup>104</sup>.

Como se ha informado, la cardioversión eléctrica directa, cuando se hace sin la cobertura de terapéutica anticoagulante oral, tiene un alto riesgo trombótico, especialmente en los primeros 30 días después del procedimiento, cuando el riesgo se duplica<sup>105</sup>.

Para el tratamiento de la FA crónica por ablación con catéter intravascular, la pauta era interrumpir temporalmente la warfarina y hacer “bridging” con enoxaparina u otra heparina, pero un estudio reciente alerta sobre el aumento de complicaciones trombóticas (ictus e isquemia transitoria), con esa conducta, por lo que, actualmente, se recomienda mantener la warfarina durante ese procedimiento<sup>106</sup>, recomendación no aplicable, de momento, a los demás anticoagulantes orales ni a los pacientes con FA paroxística, que tienen un riesgo muy bajo de complicaciones tromboembólicas con la ablación.

Otro aspecto práctico es cómo se hace la transición de los antivitaminas-K a los ACOD, o de estos para warfarina, lo que se conoce como terapia puente o “bridging” entre anticoagulantes orales, lo que se ilustra en la figura 24.

## Terapia Puente: “Bridging”

- Para iniciar los ACOD en pacientes en tratamiento con anti-VK.
- No se observó aumento de sangramiento en pacientes tratados con anti-VK, si  $INR < 2.0$  para:
  - Dabigatrán
  - Apixabán
  - Rivaroxabán mostró aumento de sangramiento en pacientes previamente tratados con anti-VK si el límite era  $INR < 3.0$ .
- ¿Mejor en todos, cuando  $INR < 2.0$  ?
- Para suspender los ACOD y reiniciar de nuevo anti-VK, permitir 5 días de superposición entre los dos anticoagulantes. INR diario, sobre todo al suspender los ACOD.

**Figura 24.**

En pacientes en tratamiento crónico con fármacos anti vitamina-K, como la warfarina u otro dicumarínico, en los que se quiera cambiar el tratamiento a los nuevos ACOD, debe esperarse a que el INR en curva descendente alcance un valor de 2,0 para iniciar los ACOD a sus dosis habituales. Se planteó que podrían iniciarse con un INR de 3,0, pero, al menos con rivaroxabán, (estudio ROCKET-AF<sup>107</sup>), había aumento de sangrado, por lo que parece más seguro esperar al límite de INR 2,0 para iniciar los ACOD.

Cuando de lo que se trata es de hacer el cambio de los ACOD hacia warfarina, deben permitirse unos 5 días de superposición de ambos tratamientos, haciendo INR diario y suspender los ACOD cuando el INR alcance los valores indicados para la patología que estamos tratando. Al suspender los ACOD, seguir con los controles del INR diario por 2 a 3 días para estar seguros que el efecto de ellos sobre la prueba hayan desaparecido, y se mantenga un INR terapéutico.

Para pasar de heparina no fraccionada (HNF), a los ACOD, estos deben ser administrados 2 h antes de la suspensión de la heparina, y con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), iniciarlos 12 h después de la última dosis profiláctica o 24 h después si se están usando dosis terapéuticas.

Aunque las pautas actuales de las sociedades americanas de corazón e ictus indican que “el uso de trombolisis IV en pacientes con ictus isquémico agudo tomando inhibidores directos de trombina y Xa es peligroso y no se recomienda, y que, si se usan, las pruebas sensibles de laboratorio para los ACOD, deben ser normales”, estas recomendaciones fueron hechas con base en los datos clínicos de los estudios para entonces (ROCKET-AF, RELY, ARISTOTLE, ENGAGE-AF), que excluían pacientes con ictus en los 14 días previos. Un estudio reciente indica que la práctica de la trombolisis o recanalización endovascular en casos de ictus isquémico agudo en pacientes que hayan recibido ACOD menos de 48 h antes de la intervención, no aumenta el riesgo hemorrágico y es una intervención segura <sup>108</sup>.

Suspender y reiniciar el tratamiento con anticoagulantes orales y en consecuencia, iniciar y suspender la terapia parenteral puente, en los pacientes que requieren cirugía u otros procedimientos invasivos, es un proceso complejo que requiere un estudio y pautas generales que, de momento, no está solucionado de forma unánime <sup>36</sup>.

## **Bibliografía capítulo 5.**

<sup>1</sup> Puede consultarse en; <http://euroheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013>.

<sup>2</sup> Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al . Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-175S.

<sup>3</sup> Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *Stroke* 2010;41:2731-8

<sup>4</sup> Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.

<sup>5</sup> AGO T AND SADOSHIMA J. GDF15, A CARDIOPROTECTIVE TGF- $\beta$  SUPERFAMILY PROTEIN. *CIRCULATION RESEARCH* 2006;98:294-97.

<sup>6</sup> Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. For the ARISTOTLE investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2014; 130:1847-1858.

<sup>7</sup> Schulman S, Carrier M, Lee AYY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA , et al. Perioperative management of dabigatran: A prospective cohort study. *Circulation* 2015; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01568.

<sup>8</sup> Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL , et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.

<sup>9</sup> Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care. *Eur Heart J*. 2014;35 (28):1888-96).

<sup>10</sup> Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777.

<sup>11</sup> Shaikh AY, McManus DD. A bridge too far? Findings of bridging anticoagulation use and outcomes in the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014319.

- <sup>12</sup> Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al, for the BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2015;373:823-833.
- <sup>13</sup> Rose AJ, Allen AL, Minichello T, . A call to reduce the use of bridging anticoagulation. *Circ Cardio Qual Outcomes* 2015; DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002430.
- <sup>14</sup> Rechenmacher SJ. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1392-1403.
- <sup>15</sup> January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society; Executive summary. *J Am Coll Cardiol*; 2014; 64(21):2246-2280.
- <sup>16</sup> Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14:1385-1413.
- <sup>17</sup> Ibid 15.
- <sup>18</sup> Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124
- <sup>19</sup> Chao TF, Liu CJ, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for refining stroke risk stratification in low-risk Asian patients (ATRIA score 0-5) with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35 (Abstract Suppl ):1033, P5834.
- <sup>20</sup> Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:225-232.
- <sup>21</sup> Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin Y-J, Chang S-L, Lo W, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 635-642.
- <sup>22</sup> Calkins H. Data strengthen to support recommending anticoagulant therapy for all atrial fibrillation patients with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$ . *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 643-645.
- <sup>23</sup> Lip GYH, Sjøtholm F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(14): 1395-1399.
- <sup>24</sup> Huisman MV. Patients with atrial fibrillation and a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(14):1385-1394.

- <sup>25</sup> O'Brien EC, Kim S, Hess PL, Kowey PR, Fonarow C, Piccini JP, et al. Effect of the 2014 atrial fibrillation guidelines revisions on the proportion of patients recommended for oral anticoagulation. *JAMA Intern Med* 2015;175(5):848-50.
- <sup>26</sup> Fang MC. Implications of the new atrial fibrillation guidelines. *JAMA Intern Med* 2015; DOI:10.1001/jamainternmed.2015.20
- <sup>27</sup> Time for action on atrial fibrillation, DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00194-5.
- <sup>28</sup> Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson U, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2274-2284.
- <sup>29</sup> Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:52-61
- <sup>30</sup> Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin k antagonists: A French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015; DOI:CIRCULATIONAHA.115.015710.
- <sup>31</sup> Kooda K, Pascual J, and Subramanian A. 44th Critical Care Congress, Phoenix, Arizona, USA; abstract 1. January 18th, 2015.
- <sup>32</sup> Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17(1):18-23.
- <sup>33</sup> Di Biase L, Burkhardt JD, Santageli P, Mohanty P, Sanchez JL, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: Results from the "COMPARE" randomized trial. *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426
- <sup>34</sup> Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of Patients With Valvular Heart Disease, *Journal of the American College of Cardiology* (2014), doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- <sup>35</sup> Seiffge, D. European Stroke Organisation (ESO) Conference 2015. Abstract 230. Presented April 18, 2015.
- <sup>36</sup> Flaker GC, Theriot P, Binder LG, Dobesh,PP, Cuker,A, Doherty, JU,et al. Management of periprocedural anticoagulation: A survey of contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:217-226.

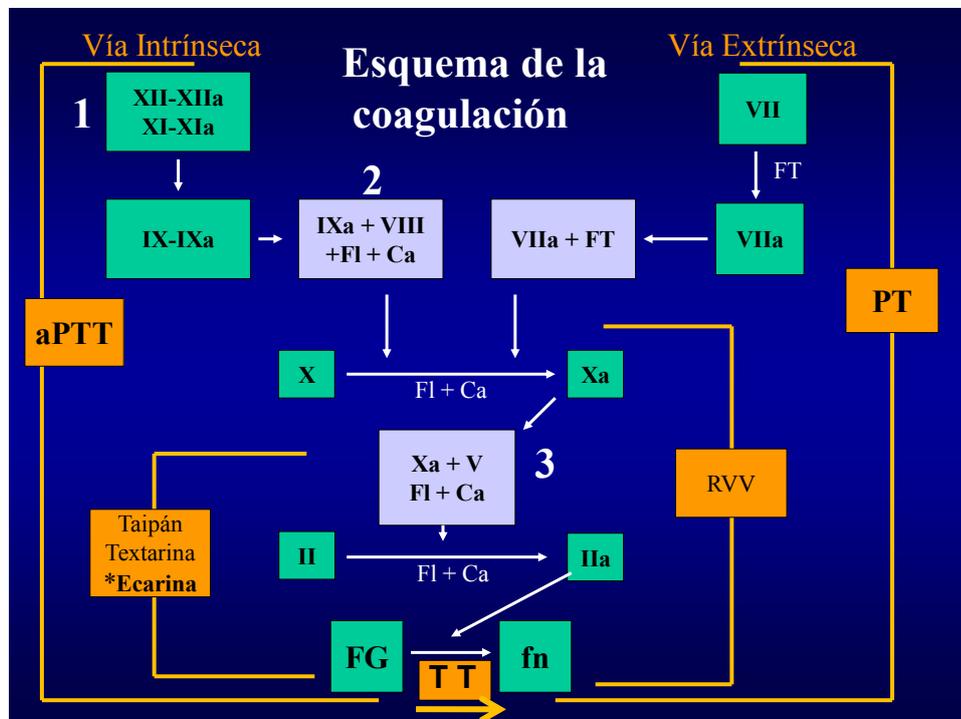
## Capítulo 6.

**En cual punto de la cascada de coagulación actúan los ACOD.**

**¿Alteran los resultados de las pruebas de laboratorio?**

**¿Cuáles?, ¿Se podrían monitorizar?**

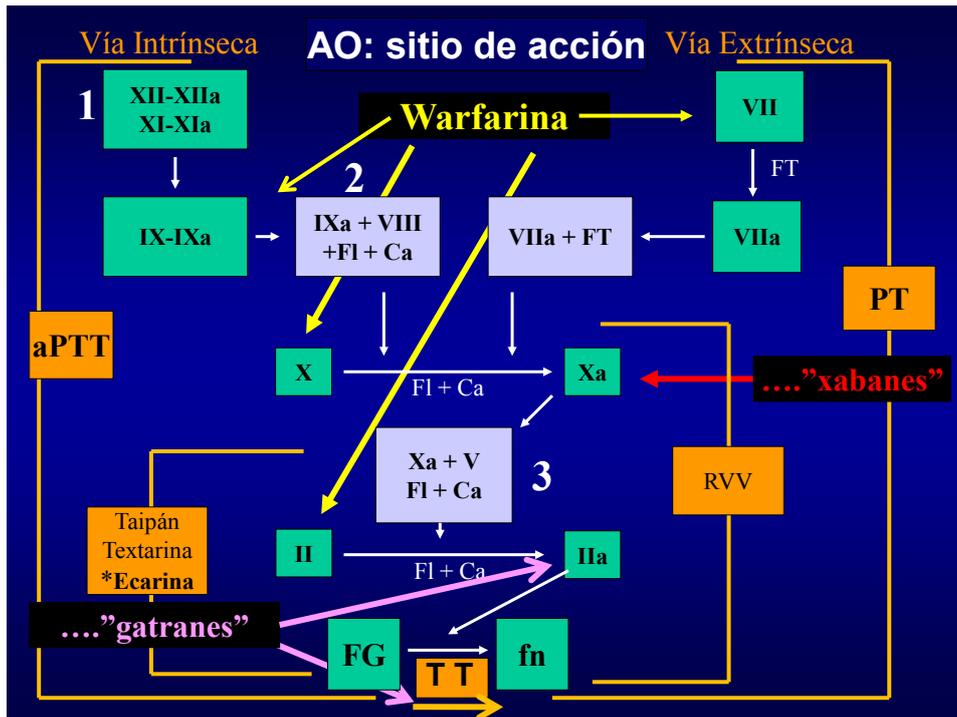
Aunque, en general, se admite que los ACOD no requieren habitualmente seguimiento de laboratorio para control o ajuste de dosis, siempre es conveniente conocer en cual lugar de la cascada de coagulación se puede notar su efecto, pues en algunas situaciones (*vide infra*), puede ser necesario conocer, al menos, el grado de incompetencia hemostática que están provocando. La figura 25 muestra el esquema de la coagulación normal, y las pruebas que se usan para evaluar cada etapa o vía.



**Figura 25 .-** Esquema del sistema de la coagulación plasmática. En la llamada vía intrínseca (plasmática), el complejo macromolecular formado por la activación por contacto (1), activa el factor IX (vitamina K-dependiente, como los factores VII, X y II [trombina]), y ese F IXa, con su cofactor, el factor VIII, fosfolípidos (Fl) y en presencia de calcio (Ca), forma otro complejo molecular (2) activador del Factor X. Una vez activado, el F Xa, con su cofactor, el factor V, con Fl, y Ca, forma otro complejo

macromolecular (3), que activará el factor II (protrombina), transformándolo en trombina (IIa). La trombina una vez formada, transforma rápidamente el fibrinógeno (FG, Factor I) en fibrina (fn) que forma el coágulo hemostático (o trombo) que será estabilizado posteriormente por el factor XIIIa (no está en la figura). La prueba de laboratorio que mide globalmente ésta vía intrínseca, es el tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT por sus siglas en inglés). La otra vía de activación de la coagulación, probablemente la más fisiológica, es la llamada vía extrínseca, pues requiere la intervención primordial de algo no presente normalmente en la circulación, el factor tisular (FT, tromboplastina tisular), que una vez expuesto activará el factor VII a F VIIa quien, en presencia de Ca, activará el factor X, en forma similar a como lo hizo el complejo macromolecular 2 antes citado, continuando ésta vía común hasta la formación de fibrina. La prueba de coagulación más usada para evaluar ésta vía extrínseca, es el tiempo de protrombina (PT por sus siglas en inglés). La fase final de la coagulación, la transformación del fibrinógeno en fibrina por efecto de la trombina, se puede medir con el tiempo de trombina (TT). Otras pruebas, más especializadas que se citarán más adelante, son la del veneno de víbora de Russell (RVV) que evalúa la coagulación a partir del F Xa, y otras que usan otros venenos o reactivos con actividad trombotrófica como el de ecarina, taipan o textarina, pruebas usualmente realizadas solo en laboratorios más especializados.

La figura 26 muestra el sitio de acción de los diversos anticoagulantes orales.



**Figura 26.-** Tomando como base la figura anterior, ilustramos la forma de actuación de los distintos anticoagulantes orales (AO). Los anti vitamina-K (warfarina como ejemplo), actúan (flechas amarillas) disminuyendo los niveles funcionales de los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), e interfieren con pruebas como el aPTT y el PT, aunque es éste último el que se usa preferentemente para medir su acción. Los “xabanes” (rivaroxabán, apixabán, edoxabán), inhibidores directos del factor X, interfieren (flecha roja), con el mecanismo de coagulación a partir de ese factor y prolongan preferentemente el PT, aunque también alteran el tiempo con RVV. Los “gatranes” (de momento solo dabigatrán), bloquean directamente la trombina (flechas fucsia), y por lo tanto alteran preferentemente el TT y las otras pruebas mencionadas en la figura anterior. (Las abreviaturas son las mismas que en la figura anterior).

Se sabe que la warfarina al disminuir los niveles funcionales de los factores vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X), modifica casi todas las pruebas usuales de coagulación, aunque unas más que otras. Típicamente en estos casos el tiempo de trombina (TT) prácticamente no se altera, pues esa prueba mide únicamente el tiempo de transformación de fibrinógeno en fibrina y solo se prolonga en presencia de antitrombinas (heparinas y “gatranes”), o cuando existe disminución muy severa de fibrinógeno o

moléculas anormales de fibrinógeno (disfibrinogenemias). Los “gatranes” también alteran una prueba solo usada en laboratorios de referencia, como es el tiempo de ecarina (“Ecarin Clotting Time”) en el que se usa como reactivo tromboplastínico el veneno específico de una serpiente (*Echis carinatus*). En cambio, la administración de cumarínicos altera el tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT,) pero mucho más significativamente el tiempo de protrombina (PT, tiempo de Quick), siendo éste último el que se usa de rutina a través de la determinación de la razón internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés, RIN en castellano), para el ajuste y vigilancia del tratamiento con warfarina y sus sucedáneos, y es la prueba que más se altera con la administración de “xabanes”, al igual que otra prueba menos común como el tiempo del veneno de víbora de Russell (RVV), el mismo que detecta (entre otras pruebas), el síndrome antifosfolipídico.

La figura 27 muestra en cuales pruebas usuales del laboratorio de coagulación pueden notarse los efectos de los anticoagulantes más utilizados.

<b>Efectos de los anticoagulantes en las pruebas comunes de laboratorio</b>			
	PT	APTT	TT
Warfarina	+++	++	
HNF	+	+++	+++
HBPM		+	
Fondaparinux		+	
“...gatranes”	+	++	+++
“...xabanes”	++	+	

**Figura 27.** (HNF, heparina no-fraccionada, HBPM, heparinas de bajo peso molecular).

Como se comentó, la warfarina prolonga tanto el PTT como el PT, pero éste último es más sensible al tratamiento con agentes anti vitamina-K, por lo que es el que se usa para su control y ajuste usando la referencia a un patrón

internacional de tromboplastina, por lo que la razón internacional normalizada, INR, se puede usar en todos los países con valores muy comparativos.

La heparina no fraccionada, HNF, prolonga todas las pruebas usuales de laboratorio de coagulación, pero es el tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT), el que se usa habitualmente para su control. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), y los pentasacáridos (fondaparinux e idraparinux), alteran muy poco las pruebas, aunque sigue siendo el aPTT el más sensible.

Los “gatranes” como antitrombinas que son, alteran preferencialmente el tiempo de trombina (TT), aunque como actúan en la cascada general de activación plasmática de la coagulación, también prolongan, aunque mucho menos, el aPTT y el PT.

Los “xabanes” como inhibidores específicos del factor Xa, prolongan principalmente el PT aunque el aPTT muestra una discreta prolongación.

## Anticoagulantes orales directos (ACOD)

### Monitoreo vs Dosificación (1)

- **Los ACOD no requieren monitoreo de rutina, pero,** en ciertas situaciones, podría ser útil conocer su efecto anticoagulante, por ejemplo:
  - Niños y embarazadas (Ahora NO. Cuando se autorice).
  - Cuando hay complicaciones hemorrágicas o trombóticas.
  - Previo a terapia trombolítica en ictus isquémico.
  - Detectar cambios por interacción con otros fármacos que pueden modificar los niveles plasmáticos de los ACOD.  
(ej. inhibidores de pGP, [ amiodarona ↑, verapamil ↑ ] con los anti-IIa, e inhibidores de pGP y CYP, [ ritonavir y ketoconazole ↑, rifampicina ↓, etc ] con los anti-Xa)

**Figura 28.** (Abreviaturas en el texto).

Los ACOD no requieren, como hemos dicho, seguimiento de laboratorio rutinario, pero en ciertas situaciones (Fig 28) podría ser útil conocer el grado de su efecto anticoagulante en un momento preciso, por ejemplo en:

Niños y embarazadas, si alguna vez se autoriza su uso en ellos, cosa que de momento no debe hacerse, por falta de estudios en estas poblaciones específicas.

Cuando hay complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Por ejemplo, si un paciente está recibiendo un “gatrán”, presenta una hemorragia y el tiempo de trombina (TT) es normal o casi normal, puede descartarse sobredosis como causa de la hemorragia.

Por el contrario, si ese paciente presenta un episodio trombótico mientras está recibiendo el “gatrán” y el TT muestra buen efecto anticoagulante, puede descartarse que haya olvido de la ingestión del medicamento. Este argumento también es válido para los “xabanes” usando, en este caso, el PT. También puede ser necesario valorar el efecto anticoagulante, en intentos de suicidio o intoxicaciones involuntarias.

También puede ser útil el seguimiento si se presentara un ictus isquémico y se optara por usar terapia trombolítica, por sus efectos sumatorios sobre la coagulación. Si el paciente recibe warfarina, una prueba simple nos dice el estado de su coagulación, pero si toma un ACOD no sabemos si hay efecto activo o si está tomando la medicación, lo que hace difícil la decisión de usar tPA.

También puede ser útil si sospechamos, por la respuesta del enfermo, que pudiera haber interacción con otros medicamentos que puedan modificar los niveles plasmáticos de los ACOD, como pasa para los “gatraneos” con los inhibidores potentes de la p-glicoproteína (GPp o Pgp, una molécula que interviene en el transporte celular dependiente de ADP), entre otros, quinidina, amiodarona y verapamil, que pueden aumentar su efecto hasta en un 60% (sobre todo si coincide con edad avanzada o disfunción renal), o los inductores de la GPp como la rifampicina, que pueden disminuir la acción del “gatrán”.

Como ya se comentó <sup>109</sup>, en un subgrupo de pacientes en el estudio (ARISTOTLE) se comprobó que en aquellos que recibían de manera concomitante warfarina y amiodarona, aumentó el riesgo de ictus o embolia

sistémica, lo que no sucedió en los que recibían amiodarona en el grupo del apixabán, que siguieron mostrando la misma reducción de riesgo de ictus, embolia sistémica, mortalidad y sangramiento mayor que los que no recibían amiodarona además de apixabán <sup>110</sup>. Este dato pudiera ser sorprendente dado la capacidad de la amiodarona de potenciar el efecto de la warfarina. Los investigadores concluyen que como el uso de amiodarona interfiere con el metabolismo de la warfarina, fue más difícil controlar el INR de los pacientes y estuvieron más tiempo fuera del rango terapéutico, al menos en este estudio, y esa pudiera ser la razón por la que los pacientes que recibían apixabán tuvieron menos complicaciones trombóticas y hemorrágicas que los que recibían warfarina.

Con edoxabán, los pacientes (en tratamiento con amiodarona), que reciben dosis bajas (30mg cada 24 h), mostraron una reducción significativa de eventos isquémicos en comparación con los que recibieron warfarina, efecto favorable que no se observó en los que recibieron dosis altas (60mg cada 24 h) <sup>111</sup>.

Con los demás “xabanes”, pasa algo similar ya que los inhibidores de la GPp, o con los de los citocromos, (CYP) como el ritonavir, el ketoconazol, pueden aumentar el nivel del ACOD, o sus inductores como la rifampicina pueden disminuirlo.

La droneradona puede aumentar hasta 100% la actividad del dabigatrán (también aumenta la del rivaroxabán), por lo que debe evitarse su uso concomitante.

Siguiendo con lo anterior, y aunque los ACOD no requieren, en general, seguimiento de laboratorio rutinario, en otras situaciones también puede ser útil conocer su efecto anticoagulante como en (Fig 29) <sup>4</sup>.

## Anticoagulantes orales directos (ACOD)

### Monitoreo vs Dosificación (2)

- **Los ACOD no requieren monitoreo de rutina, pero,**
- en ciertas situaciones, podría ser útil conocer su efecto anticoagulante, por ejemplo:
  - Antes de cirugía, cardioversión, procedimientos invasivos, trauma importante o anestesia neuroaxial.
  - Si hay sospecha de sobredosis.
  - Variaciones extremas de peso que pueden afectar la dosificación.
  - Efecto terapéutico excesivo por insuficiencia renal (depuración de creatinina  $< 30 \text{ mL/min}^{-1}$ ).
  - Controlar cumplimiento del tratamiento (al necesitar menos contacto regular con su médico, puede ser menor).

### Figura 29.

Antes de cirugía, cardioversión, procedimientos invasivos, traumas importantes o anestesia neuroaxial, para estar seguros que su efecto anticoagulante no es una contraindicación en ese momento.

Lógicamente, si hay sospecha de sobredosis, en cuando el TT para “gatranes” y el PT para “xabanes” pueden orientar.

Si hay variaciones importantes del peso del enfermo, ya que valdría la pena conocer si la dosis que se administra es suficiente.

Cuando coexiste insuficiencia renal, sobre todo importante (depuración de creatinina  $< 30 \text{ mL/min}$ ), que puede hacer necesario el ajuste de la dosis de los ACOD.

De plantearse el seguimiento, éste sería mucho más probable para el dabigatrán que para los “xabanes”, dado que el primero tiene un bajo nivel de absorción intestinal (6% vs 100% para “xabanes”) y es más susceptible de cambios importantes en los niveles plasmáticos de la droga con pequeñas variaciones de la dosis<sup>5</sup>.

De hecho el British Medical Journal sugirió en julio 2014, que en relación con el dabigatrán debería identificarse su nivel plasmático terapéutico, hacerse esos controles al inicio del tratamiento, y eliminar del prospecto del

producto que no se requieren controles rutinarios de su efecto anticoagulante <sup>6,7,8,9</sup>.

Estas recomendaciones tienen su origen en las dudas que surgieron sobre si los fabricantes del dabigatrán (Böeringher Ingelheim) ofrecieron datos completos sobre las complicaciones hemorrágicas secundarias a su uso en el estudio RE-LY<sup>10</sup> y señaladas también por el BMJ.

Otra alternativa sería limitar el seguimiento a las etapas iniciales de tratamiento con ACOD, y una vez evaluada la respuesta, suspender la vigilancia rutinaria si no hay cambios importantes en la función renal, envejecimiento o patologías asociadas que pudieran modular la respuesta al ACOD. Una alternativa adicional, sujeta a comprobación prospectiva, sería estratificar el tratamiento según el riesgo trombótico ( $CHA_2DS_2 -VAS_C$  Score) o hemorrágico (HAS-BLED). Un inconveniente es que la FDA-US, solo aprobó la dosificación de 75 mg BID o 150 mg BID para el dabigatrán y no la de 110 mg BID que funcionó tan bien en el RE-LY y que está aprobada en Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda.

Lo cierto es que, hasta ahora, todos los ACOD, sin control de laboratorio, fueron tan efectivos o más que la warfarina en la reducción de riesgo de sangrado graves o hemorragia intracraneal, cuando fueron usados para la prevención de ictus en FA.

Después del estudio de Reilly con dabigatrán, muchos autores asumieron que hay que medir la actividad anticoagulante solo para bajar la dosis, pero no para el seguimiento o medir la concentración de la droga. Se pueden usar simplemente parámetros clínicos que se pueden saber con antelación y reducir la dosis en los pacientes que lo necesiten.

El control de laboratorio también puede ser útil para hacer un mejor seguimiento del paciente. Cuando se usa warfarina, los controles del INR cada 2 a 4 semanas proporcionan una relación médico-paciente más estrecha, lo que puede perderse al usar los ACOD, ya que al no requerir control de laboratorio o ajustes frecuentes, y por lo tanto disminuye el contacto y la relación entre médico y paciente.

Este es, quizá, uno de los aspectos clínicos negativos más relevantes del uso de los ACOD. Estos fármacos son un avance terapéutico importante porque es cierto que no necesitan control periódico, pero eso no significa que se pueda olvidar al paciente. Se debe vigilar la depuración de creatinina, los pacientes deben asistir al chequeo clínico periódico y vigilar el peso. Lo único

que no se hace es medir la actividad anticoagulante o la concentración de la droga<sup>11</sup>.

Ya comentamos que los ACOD no requieren control de laboratorio rutinario, pero en aquellos casos en los que podría ser conveniente medir su efecto: ¿Cuál prueba usar?

La figura 30 aclara este punto <sup>12</sup>.

**Anticoagulantes orales directos (ACOD)**  
**Monitoreo vs Dosificación (3)**

Los ACOD no requieren monitoreo de rutina, pero,

**Si hubiera que hacerlo,**

- **Dabigatrán**
- Cualitativo, **aPTT** (PT sin utilidad)
- Cuantitativo, TT diluido\* (Hemoclot®), Ecarin CT\*
  
- **Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán.**
- Cualitativo, **PT**, (aPTT sin utilidad)
- Cuantitativo, anti-Xa\*, mPT\*, (PT diluido)
  
- \*Se requieren reactivos calibrados.
- \*Muestra de sangre, 2-3 h post-ingesta

**Figura 30.**

Para los “gatranes”, (el único disponible es el dabigatrán), el tiempo de protrombina (PT) no tiene utilidad, pero el tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT) es una prueba cualitativa que pudiera usarse para los casos que antes mencionamos. Es decir que si un paciente recibiendo dabigatrán sangra y el aPTT, a las 2 o 3 horas de recibir el fármaco es normal o muy poco prolongado, puede descartarse sobredosis o efecto excesivo del anticoagulante.

Para casos especiales y en laboratorios cualificados que puedan estandarizar las pruebas con curvas propias y calibrar los reactivos, el tiempo de trombina (TT) diluido (o el Hemoclot®) si está disponible, o el tiempo de ecarina

(Ecarin CT) que antes mencionamos, pueden ser pruebas que midan de forma cuantitativa el efecto anticoagulante.

Para los “xabanes” el aPTT no tiene utilidad pero sí la tiene el PT para una aproximación cualitativa al estado de anticoagulación provocado por la medicación, está disponible en todos los laboratorios y es barato. Igualmente, en laboratorios especializados se puede medir de forma cuantitativa el efecto anti-Xa, con determinación específica de actividad anti-Xa, (con curva de referencia específica para rivaroxabán o apixabán) o, si calibrado, el PT modificado (se diluye la tromboplastina 2,25 veces en CaCl<sub>2</sub> 100 mM), o el PT diluído (se diluye la tromboplastina 1/16), lo que confiere sensibilidad a la prueba que puede ser fácilmente estandarizada, aunque es más sensible al apixabán que al rivaroxabán. Hay disponibles “kits” comerciales para la deteminación de actividad anti-Xa.

La muestra de sangre para las pruebas, tanto de “gatranes” como de “xabanes” debe tomarse 2 a 3 horas después de administrado el medicamento para medir su efecto en su pico plasmático. Efectivamente, medir el efecto anticoagulante del fármaco en el “pico” plasmático pudiera ser útil para evaluar potenciales situaciones hemorrágicas, mientras que hacerlo en el momento “valle”, pudiera valorar el efecto protector antitrombótico.

A pesar de todo lo dicho, en el futuro sería muy conveniente el control de los ACOD para determinar cuándo y en qué condiciones alguna prueba de coagulación puede ser útil para medir el efecto antitrombótico de los ACOD, poder definir y trasladar esos resultados a decisiones clínicas relevantes y para poder relacionar los niveles de anticoagulación con eficacia y seguridad del uso de los ACOD (Fig 31).

## Anticoagulantes orales directos (ACOD)

### Monitoreo vs Dosificación (4)

- Para el futuro, el monitoreo de los ACOD, será importante para:
  - 1.- Determinar cuando y como alguna prueba de coagulación puede ser útil.
  - 2.- Definir y trasladar los resultados de las pruebas a decisiones clínicas.
  - 3.- Relacionar niveles de anticoagulación con eficacia y seguridad.
- De momento, estas preguntas no tienen respuesta clínica útil.

### Figura 3 I.

Hasta ahora todos los estudios multicéntricos se centraron en investigar que los ACOD fueran, al menos, no inferiores a la warfarina en la prevención y tratamiento de eventos tromboticos o tromboembolicos y tuvieran menos, o al menos no más, complicaciones hemorrágicas que la warfarina. Los resultados, hasta ahora, en general, así lo demuestran, y con eso se conformaron los investigadores, pensando que la ausencia de controles de laboratorio y la facilidad de su manejo clínico, serían suficientes para imponerse sobre los dicumarínicos.

Pero, ¿qué pasaría si encontráramos pruebas de laboratorio que optimizaran el efecto antitrombótico de los ACOD y disminuyeran aún más las complicaciones tromboticas?. Sería un gran avance y no habría excusas para no cambiar nuestro paradigma de anticoagulación oral hacia los ACOD.

Es por eso que sería prudente seguir buscando pruebas de laboratorio que nos permitan un seguimiento aceptable del efecto anticoagulante plasmático confiable y medible, y que podrían optimizar aún más dicho tratamiento<sup>13</sup>. De hecho, ya se están postulando pruebas de laboratorio para este fin. como lo sugiere un reciente trabajo usando una modificación de la prueba con veneno de víbora de Russell <sup>14,15</sup>, para rivaroxabán.

De momento no contamos con esas pruebas, o al menos no se han estandarizado para dar respuestas clínicas útiles a estas preguntas, y de aparecer alguna prueba adecuadamente contrastada, se eliminaría una de las grandes ventajas de los ACOD, la de no necesitar pruebas de control de laboratorio, a no ser que el control rutinario optimizara en forma importante su efecto terapéutico.

## **Bibliografía capítulo 6.**

<sup>1</sup> Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* ,2013; 112:1973-9.

<sup>2</sup> Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khatib SM, et al. Amiodarone, anticoagulation and clinical events in patients with atrial fibrillation. Insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(15):1541-1550.

<sup>3</sup> Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, et al. Edoxaban vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Amiodarone. Subgroup Analysis of the Engage AF-TIMI 48 Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2239-2245.

<sup>4</sup> Baglin TJ. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Hemost* 2013;11(Suppl 1):122-8.

5 Alexander Turpie (McMaster University, Hamilton, ON) *Heartwire* August 04, 2014

<sup>6</sup> Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014; 349:g4670.

7 Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014; 349:g4747.

8 Charlton B, Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ* 2014; 349:g4681.

9 Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014; 349:g4517.

10 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial [Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321-328.

11 Goldhaber, SZ, Ruff, CT. NOAC update on dosing and transitioning. *TheHeart.org* on *Medscape*. October 16, 2014.

<sup>12</sup> García D, Barret YC, Ramaciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulants effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Hemost* 2013;11:245-52).

<sup>13</sup> Altman R. New oral anticoagulants: are coagulation units still required? *Thrombosis Journal* 2014; 12:3 doi:10.1186/1477-9560-12-3.

<sup>14</sup> Altman R, González CD. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs. *Thrombosis Journal* 2014; 12:7 doi:10.1186/1477-9560-12-7.

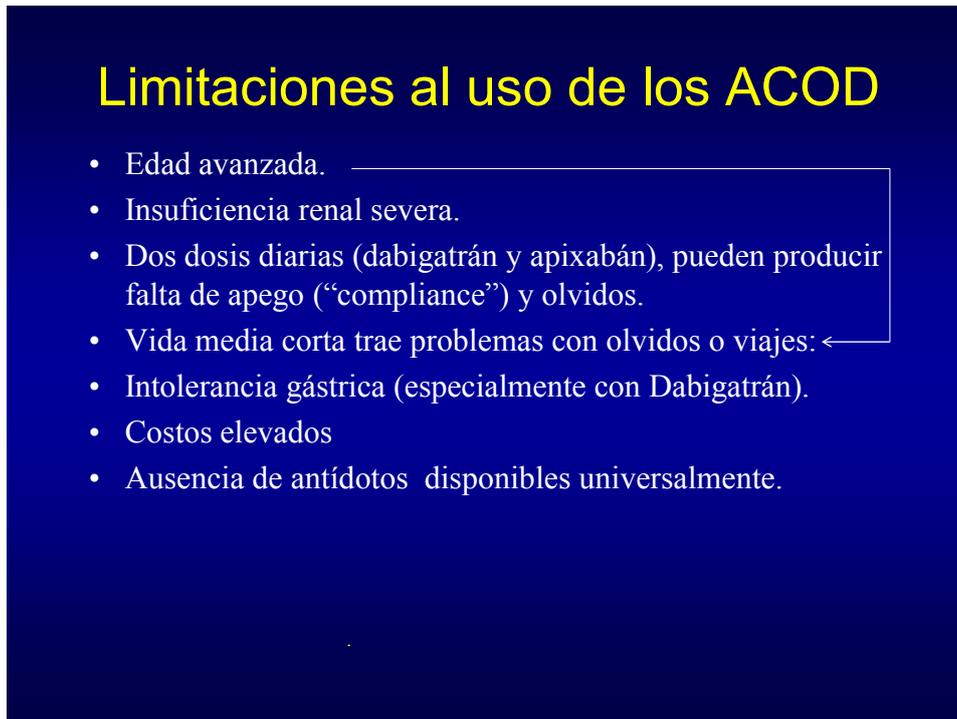
<sup>15</sup> Altman, R, González, CD. Supporting the use of a coagulometric method for rivaroxaban control: a hypothesis-generating study to define the safety cut-offs. *Thrombosis J*, 2015; (2015) 13:26 DOI 10.1186/s12959-015-0058-9.

## Capítulo 7.

### Limitaciones al uso clínico de los ACOD.

#### Conducta ante complicaciones hemorrágicas.

Los ACOD tienen ciertas limitaciones que pudieran modular su empleo, y algunas se ilustran en la figura 32 <sup>1</sup>.



**Limitaciones al uso de los ACOD**

- Edad avanzada.
- Insuficiencia renal severa.
- Dos dosis diarias (dabigatrán y apixabán), pueden producir falta de apego (“compliance”) y olvidos.
- Vida media corta trae problemas con olvidos o viajes: ←
- Intolerancia gástrica (especialmente con Dabigatrán).
- Costos elevados
- Ausencia de antídotos disponibles universalmente.

**Figura 32.**

Los pacientes de edad avanzada pueden tener problemas para el cumplimiento del tratamiento por olvidos involuntarios de una o más dosis. Cuando un paciente recibe warfarina y se olvida una dosis, la indicación médica es no recuperarla, sino continuar con el esquema de dosis diaria habitual. El problema con los ACOD es que al tener vida media corta, sobre todo los que se administran cada 12 h (dabigatrán y apixabán), el olvido de una dosis por la edad, viajes, etc., puede aumentar el riesgo trombótico. Hay informes (muy puntuales), en ese sentido <sup>2</sup>.

Una limitación que ya se comentó es la presencia de insuficiencia renal severa, porque en estos pacientes los ACOD pueden alcanzar niveles por encima del rango terapéutico y producir complicaciones hemorrágicas.

Aunque la warfarina debe ser usada con precaución en pacientes con IRC (insuficiencia renal crónica), y FA, trabajos recientes señalan que en estos pacientes el tratamiento con warfarina reduce el riesgo de mortalidad general, muerte cardiovascular, ictus trombótico fatal y hemorragia grave<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en los pacientes con FA y con IRC en tratamiento con diálisis crónica, la warfarina no solo no reduce el riesgo de ictus sino que, peor aún, aumenta un 44% el riesgo hemorrágico<sup>5</sup>.

La presencia de alteraciones de la función renal puede ser una limitación importante para el uso de los ACOD por su eliminación preferente por vía renal, lo que influyó para que ninguno de los estudios clínicos con ACOD, incluyera pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30 mL/min); sobre todo para el dabigatrán (contraindicado con ese nivel de depuración). Con una depuración entre 30 y 50 mL/min, se debe reducir la dosis de dabigatrán y de rivaroxabán, lo que no es necesario con apixabán.

Debe recordarse que con dabigatrán la normalización de la función hemostática, una vez suspendido el tratamiento, será de 12 a 24 h con función renal normal, de 24 a 36 h con depuración de creatinina entre 50 y 80 mL/min, de 36 a 48 h, con depuración de 30-50 mL/min, y de más de 48 horas con depuración <30 mL/min. Con los inhibidores de Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), la normalización de la hemostasia será entre 12 y 24 h después de suspendido el tratamiento<sup>6</sup>.

Otra limitación de los ACOD, que incluso puede llegar a desaconsejar su uso en algunos pacientes, es la intolerancia gástrica, sobre todo con el dabigatrán. El origen de esta intolerancia, además de la cubierta ácida del dabigatrán, necesaria para su absorción y actividad, no está muy clara, aunque se ha postulado un efecto irritativo sobre la mucosa esofágica, reflujo esofágico, o que durante el tránsito gastrointestinal se mantienen altas concentraciones del fármaco. El uso de “protectores gástricos” puede atenuar estos síntomas.

Un problema, sobre todo en muchos países del tercer mundo o en vías de desarrollo, es que los ACOD son mucho más caros que el tratamiento convencional con warfarina, aún sumándole a ésta el costo del control de laboratorio.

Por último, hay que recordar que hasta este momento no hay antídotos comercializados universalmente para contrarrestar casos de sobredosis de ACOD, complicaciones hemorrágicas o necesidad urgente de restituir la competencia hemostática, por ejemplo en casos de cirugía de urgencia. En el siguiente capítulo (Capítulo 8), comentaremos en detalle el desarrollo de los antídotos. Aunque los pacientes que reciben ACOD tienen menos complicaciones hemorrágicas que con otros anticoagulantes, puede haberlas, y en estos casos la conducta pudiera ser: (figura 33 <sup>7,8</sup>). En casos de sangrado leve, por la vida media corta de los ACOD, es usualmente suficiente retrasar la siguiente dosis del fármaco y suspenderlo hasta que cese la hemorragia. Hacer hemostasia local y, si fuera necesario, usar localmente antifibrinolíticos (ácidos  $\epsilon$ -aminocaproico o tranexámico).

**ACOD**  
**Conducta ante complicaciones hemorrágicas**

**Leve:** retrasar o suspender fármaco. Hemostasia local (tranexámico).

**Moderada:**  $\downarrow$ Hb  $\geq$  20g/L. Transf  $\geq$  2 u CG. Sangrado área crítica.

- \* Suspender fármaco
- \* Control hemodinámico
- \*  $<$  2h de ingesta, lavado gástrico carbón activado
- \* Corrección quirúrgica-endoscópica
- \* Administrar CCPA (FEIBA). Antifibrinolíticos (tranexámico) ayudan.

**Severa:** hemorragia intracraneal (HIC),  $\downarrow$ Hb  $\geq$  50g/L, Transf  $\geq$  4 u CG, hipotensión, cirugía urgencia.

- \* Todo igual que en el moderado +
- \* Hemodiálisis/hemoperfusión ( $\downarrow$  hasta 60% pero solo dabigatrán).
- \* Administrar CCPA (y también para dabigatrán, rFVIIa,[NovoSeven])

Nota: Los estudios clínicos Fase 3 muestran que las complicaciones hemorrágicas con los ACOD pueden ser más GI (1.75 vs 1.39 /año), pero mucho menos HIC (1/600 pac/año) que con warfarina (1/300 pac/año).

**Figura 33.**

Si el sangrado es moderado, es decir que la hemoglobina no baja más de 2gr/dl (20 gr/L), las necesidades transfusionales no superan las dos unidades de concentrado globular, o el sangrado no ocurre en una zona crítica, se debe suspender el fármaco, hacer control hemodinámico, y lavado gástrico

con carbón activado si la última dosis del anticoagulante se administró en las 2 h previas.

Si fuera posible se debe hacer la corrección quirúrgica o endoscópica necesaria y, si continua el sangrado, administrar concentrados de complejo protrombínico (CCPA, FEIBA) hasta restaurar la competencia hemostática.

También pueden ser útiles los antifibrinolíticos mencionados por vía parenteral, como se demostró con el ácido tranexámico en el estudio CRASH- 2 <sup>9</sup>, aunque parecen ser menos efectivos con el dabigatrán <sup>10</sup>.

Si la hemorragia es severa, definida como caída de los niveles de hemoglobina mayores de 5 gr/dl (50 gr/L), o necesidad de transfundir más de 4 unidades de concentrado globular o sangre total, o la hemorragia es intracraneal (HIC), a todo lo señalado en casos de sangrado moderado, añadir hemodiálisis o hemoperfusión que puede reducir los niveles plasmáticos del dabigatrán en un 60% (éste recurso no es utilizable con los otros ACOD que, al estar unidos fuertemente a las proteínas plasmáticas, no son dializables).

Un estudio reciente parece confirmar la efectividad de la hemodiálisis en el sangrado severo asociado al dabigatrán <sup>11</sup>.

Otra medida sería administrar concentrados protrombínicos y, especialmente con el dabigatrán, también pudiera ser útil la infusión de concentrados de factor VII recombinante (NovoSeven®).

Una observación en los estudios fase 3, favorable al uso de los ACOD, es que sus complicaciones hemorrágicas tienden a ser más gastrointestinales (ACOD 1,75 por año vs warfarina 1,39 por año), que intracraneales (ACOD 1/600 pacientes por año, vs warfarina 1/300 pacientes por año), lo que no deja de ser una ventaja importante, ya que las hemorragias gastrointestinales e intracraneales tienen implicaciones diferentes.

Aunque la mayoría de los estudios clínicos realizados parecen mostrar aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con los ACOD, sin aumento de la mortalidad por esa causa <sup>12</sup>, un estudio observacional en una población relativamente joven muestra que, al menos rivaroxabán y dabigatrán, no tienen mayor riesgo estadísticamente significativo que la warfarina <sup>13</sup>. Sin embargo, parece prudente la necesidad de minimizar los

factores modificables de riesgo de sangrado gastrointestinal, en estos pacientes.

Un análisis del estudio ROCKET-AF, sugiere que cuando más medicamentos diferentes está recibiendo el paciente además del rivaroxabán (quizá también con los otros ACOD), hay mayor riesgo hemorrágico sin aumento del de ictus trombótico <sup>14</sup>.

## **Bibliografía capítulo 7.**

<sup>1</sup> Izaguirre-Avila, R, Hernández PA, Cortina de la Rosa E. Los nuevos anticoagulantes orales y la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex* 2011;81(3):163-68.

<sup>2</sup> Goldstein, L. [Personal observation. Duke Stroke Center, Durham, NC]. In Hughes S. Apixaban approved: Now, which anticoagulant to use? [www.theheart.org](http://www.theheart.org), 2013.

<sup>3</sup> Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, Hansen A-L, Lamberts M, Hommel K. et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2471-2482.

<sup>4</sup> Ball T, Wheelan K, McCullough PA. Chronic anticoagulation in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2483-2485.

<sup>5</sup> Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129:1196-1203.

<sup>6</sup> Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke Wm Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15:625-651.

<sup>7</sup> Albadalejo, GE, Garcia-Frade J, Lopez-Fernandez MF, Roldan-Schilling V. Guia sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) / Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). 10/12/2012.

<sup>8</sup> Sipahi, I, Celik,S, ; Tozun, N. A Comparison of Results of the US Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program With Randomized Clinical Trials. The Case of Gastrointestinal Tract Bleeding With Dabigatran. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):150-151.

<sup>9</sup> Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23–32.

<sup>10</sup> van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombininhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127

<sup>11</sup> Kumar R, Smith RE, Henry BL A review of and recommendations for the management of patients with life-threatening dabigatran-associated hemorrhage: a single-center

university hospital experience. *J Intensive Care Med* 2014;  
DOI:10.1177/0885066614527417.

<sup>12</sup> Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66(21):2271-81

<sup>13</sup> Hsien-Yen C, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S . Risk of Gastrointestinal Bleeding Associated With Oral Anticoagulants: Population Based Retrospective Cohort Study. *BMJ* 2015;350:h1585.

<sup>14</sup> Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;133(4):352-60.

## **Capítulo 8.**

### **¿Existen, o se están desarrollando, antídotos para los ACOD ?**

Se mencionó, a lo largo de esta revisión, que uno de los inconvenientes de los ACOD es la ausencia de antídotos en caso de complicaciones hemorrágicas.

Esto puede estar cambiando, ya que se están investigando varios agentes que pudieran revertir el efecto anticoagulante de algunos ACOD.

Uno de los que se están estudiando para los anti-Xa (“xabanes”) y está en etapas más avanzadas (estudios fase 3, 2014) es el Andexanet Alfa (PRT 4445), en desarrollo por los Laboratorios Portola (Fig 34).

**Antídotos para ACOD**  
**Para “xabanes”**

- **Andexanet Alfa (pINN, PRT 4445\*)** (Portola Pharmaceuticals).
- Es un fragmento recombinante del FXa, sin actividad enzimática Actúa como un señuelo inactivador para los anti-FXa (Actualmente en estudios Fase 2, Fase 3, 2014, aprobación ? 2015 ).
- Probado en voluntarios sanos que recibieron ACOD anti-Xa.
- Bloquea en 2 min > 90% de la actividad de los ACOD anti-Xa (apixabán, y demás “xabanes”), y deja que el FXa fisiológico ejerza sus funciones hemostáticas.
- Uso: para Apixabán: bolo iv 400mg (30mg/min) seguido de infusión de 4mg/min por 120 min (dosis total 480mg.
- Para Rivaroxabán; bolo iv 800mg (30mg/min), seguido de infusión de 8mg/min por 120 min.(dosis total 960mg).
- Sin efectos adversos (trombóticos o inmunológicos).

pINN=  
Proposed International Nonproprietary Name.

**Figura 34.**

Se trata de un fragmento recombinante del FXa, sin actividad enzimática (le falta el  $\gamma$ -carboxiglutámico), que actúa como un “señuelo” inactivador de los anti-Xa (de momento activo con rivaroxabán, apixabán, edoxabán e incluso enoxaparina), que podría estar disponible en un futuro próximo. Ha sido probado en voluntarios humanos, y en dos minutos bloquea más del 90% del

efecto anticoagulante de “xabanes”, permitiendo además que el FXa fisiológico ejerza su función hemostática.

Se usa por vía intravenosa con bolo inicial variable según el tipo de ACOD (420 mg para apixaban, 720 mg para rivaroxabán), seguido de una infusión de 4mg/min por tiempo variable según la respuesta.

De momento no se han detectado problemas adversos trombóticos o inmunológicos <sup>112</sup>.

Más recientemente, un estudio fase 3 hecho en 33 voluntarios sanos y diseñado para probar el andexanet alfa, 400 mg IV, como antídoto de los ACOD tipo Anti-Xa, demostró efectividad en la corrección del efecto anticoagulante del apixabán administrado a dosis de 5 mg BID durante 4 días, estudio que presentado en noviembre de 2014, en las sesiones científicas de la American Heart Association en Chicago, IL <sup>113</sup>.

Los fabricantes del andexanet-alfa informaron recientemente nuevos datos de este antídoto desarrollado para “xabanes”. El estudio fase 3, mostró que 800 mg de andexanet alfa en bolo IV neutralizó inmediatamente el efecto anticoagulante de una dosis de 20 mg de rivaroxabán, que habían recibido durante 4 días 41 voluntarios sanos. Los resultados completos de este estudio (ANNEXA-R) se presentaron el 16 de marzo de 2015, en el American College of Cardiology, en su reunión de San Diego. La segunda parte de este estudio (mediados del 2015), probarán la efectividad del andexanet alfa, administrado en bolo y seguido de infusión continua de 8 mg/min durante 120 minutos. <sup>114</sup>

Los resultados de la segunda parte de éste estudio parecen confirmar la utilidad del andexanet alfa como antídoto de los ACOD anti-Xa <sup>115</sup>.

Los resultados de dos estudios paralelos sobre la capacidad neutralizadora del andexanet-alfa en pacientes que reciben apixabán (Estudio ANNEXA-A) o rivaroxabán (ANNEXA-R), mostraron, como se publicó recientemente, que este antídoto neutralizaba rápidamente y sin aparentes efectos secundarios el efecto anti-Xa y la deficiente generación de trombina causada

---

por estos agentes anticoagulantes. En ambos casos se usaron dos protocolos de administración del antídoto. Se siguieron dos esquemas de administración: contra apixabán, el andexanet fue administrado, o en bolo de 400 mg iv (30 mg/min), o igual bolo seguido de infusión continua de 4 mg/min por 120 minutos (dosis total 480 mg). Si era rivaroxabán el anticoagulante, el andexanet se administró en bolo de 800 mg iv (30 mg/min), o el bolo seguido de una infusión continua de 8 mg/min durante 120 minutos (dosis total 960 mg) <sup>116</sup>.

Como señala un editorial conjunto <sup>117</sup> en el NEJM, aunque harán falta más estudios para optimizar y recomendar oficialmente su uso terapéutico, significa un enorme avance en la terapia anticoagulante con los ACOD. Los estudios planificados a corto plazo para ver el efecto de este antídoto en pacientes complicados con sangrado activo, completarán el estudio de su efectividad.

La US Food and Drugs Administration (FDA), solicitó recientemente a los fabricantes del andexanet-alfa (AndexXa), datos adicionales para incluir al edoxabán y a la enoxaparina como dianas potenciales de inactivación con ese antídoto en las especificaciones del producto <sup>6A</sup>.

Otro antídoto en desarrollo (Boehringer Ingelheim), específicamente para el anti-IIa, dabigatrán, presentado en noviembre del 2013 en la reunión de Dallas, Texas, de la American Heart Association (AHA), fue un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal con vida media entre 14 y 17 h, que al unirse al dabigatrán con alta afinidad (350 veces más que la trombina), bloquea su efecto anticoagulante (Fig 35), tanto del dabigatrán libre como del unido ya a la trombina <sup>118</sup>. Al no tener el fragmento Fc de los anticuerpos, no es inmunogénico.

Se administra en infusión iv, 1 a 4 gr en 5 minutos y a los 30 minutos hay reversión completa del efecto del dabigatrán. La FDA aprobó la investigación prioritaria del fragmento FAB mencionado (idarucizumab), para acelerar su posible uso como antídoto del dabigatrán. Un estudio fase 3 está

en marcha (RE-VERSE AD), con este propósito <sup>119</sup>. Este estudio fue presentado en 2015 en el congreso de la International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y publicado en el New England Journal of Medicine <sup>120</sup> con un editorial sobre el tema <sup>121</sup>.

**Antídotos para ACOD**  
**Fragmento Fab (idarucizumab) para**  
**“gatranes”**

- Un fragmento (Fab) de un anticuerpo monoclonal ha sido desarrollado por Boehringer Ingelheim, como antídoto específico para Dabigatrán, bajo el nombre de Idarucizumab y presentación comercial como Praxbind®.
- Este fragmento Fab (1/2 vida 14-17 h), se une al dabigatrán con alta afinidad, pero al no tener fragmento Fc no es inmunogénico.
- El Praxbind® se presenta en 2 viales de 50ml (2.5 idarucizumab c/u) para infusión iv consecutiva, cada una en 5-10 min, que puede repetirse.
- Reversión completa del efecto en 30 min.

**Figura 35.**

Un grupo de 90 pacientes recibiendo dabigatrán, de los cuales 51 tenían sangrado severo (grupo A) y 39 en los que era necesaria la reversión del efecto anticoagulante (grupo B), recibieron 5 g de idarucizumab iv administrado en dos bolos de 50 ml con intervalo de hasta 15 minutos. El punto final fué la reversión del efecto anticoagulante medido por el tiempo de trombina diluido, no por el tiempo de ecarina. El punto secundario fue la restauración de la competencia hemostática.

---

El resultado fue que el idarucizumab neutraliza completamente el efecto anticoagulante del dabigatrán en pocos minutos y, en el editorial, Bauer enfatiza que, ya que el tiempo de trombina diluido es un buen marcador del efecto anticoagulante del dabigatrán, podría haber llegado el momento del control rutinario o eventual de su efecto en ciertas etapas del tratamiento y prevenir la sobreutilización de un medicamento costoso.

Otro estudio sobre el tema fue publicado recientemente <sup>122</sup>, mostrando básicamente la misma eficacia de este antidoto para revertir de forma inmediata, completa y sostenida la acción anticoagulante del dabigatrán. Un comentario simultáneo advertía que todavía se requerirían más estudios antes de que su uso fuera autorizado <sup>123</sup>.

La EMA (European Medicines Agency) recomendó en septiembre de 2015<sup>124</sup>, la aprobación del idarucizumab (*Praxbind*®, Boeringher Ingelheim), como antidoto específico para neutralizar el efecto anticoagulante del dabigatrán (*Pradaxa*®), como hizo la FDA en octubre<sup>125</sup>. El *Praxbind*® se presenta comercialmente en dos viales de 50 ml, conteniendo cada uno 2,5 mg de idarucizumab para inyección e infusión consecutiva cada una durante 5 a 10 minutos, dosis que podría repetirse si el sangrado no cediera. Si se corrige el defecto hemostático y el paciente está clínicamente estable, el dabigatrán podría reiniciarse a las 24 h, aunque otros antitrombóticos, como las heparinas de bajo peso molecular, pueden administrarse en cualquier momento. La dosis de idarucizumab no requiere ajustes por edad avanzada ni por disfunción renal o hepática, aunque no se ha comprobado su efectividad en menores de 18 años.

También se está desarrollando la Aripazina, una pequeña molécula sintética catiónica, hidrosoluble (Perosphere, PER 977, Ciparantag), que parece neutralizar la actividad anticoagulante de los ACOD, tanto de los anti-IIa (dabigatrán), como de los anti-Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), por

---

mecanismos aun poco claros, pero mediados aparentemente por cambios de la carga eléctrica a través de enlaces de hidrógeno no covalentes (el mismo mecanismo por el que se une a las heparinas, para lo que esta molécula fue diseñada originalmente).

De momento está probándose en estudios experimentales en animales de laboratorio <sup>126</sup>.

En estudios fase I, el PER977 en dosis intravenosas entre 100 y 300 mg, corrige en 10 a 30 minutos, el efecto anticoagulante del edoxabán, medido por tromboelastografía, a la dosis de 60 mg por vía oral, efecto que se mantiene, al menos, durante 24 h. Como efectos adversos potenciales puede producir enrojecimiento facial y peribucal leve y transitorio, disgeusia y cefalea moderada <sup>127</sup>.

## **Bibliografía capítulo 8.**

- <sup>1</sup> XXIV ISTH Congress, Amsterdam, July, 2013.
- <sup>2</sup> Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals Announces phase 3 ANNEXA-A study of andexanet alfa and Eliquis met primary and secondary endpoints with high statistical significance [press release]. October 1, 2014.
- <sup>3</sup> Portola Pharmaceuticals. Portola announced phase 3 ANNEXA-R Study of andexanet alfa and factor Xa inhibitor (Xarelto) met primary end point with high significance [press release]. January 9, 2015.
- <sup>4</sup> Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals announces new topline data from phase 3 ANNEXA-A trial part 2: breakthrough designated andexanet alfa successfully meets primary end point for prolonged reversal of factor Xa inhibitor Eliquis (apixaban) [press release]. April 8, 2015.
- <sup>5</sup> Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Eng J Med*, 2015;373:2413-2424.
- <sup>6</sup> Connors JM, Antidote for Factor Xa Anticoagulants. *N Engl J Med* 2015; 373:2471-2472.
- <sup>6A</sup> Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals receives complete response letter from FDA for biologics license application for AndexXa (andexanet alfa) [press release]. August 18, 2016.
- <sup>7</sup> Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013;121:3554-62.
- <sup>8</sup> Wood S. Dabigatran Antidote Gets FDA Okay for Faster Review, *Heartwire*, June 26, 2014.
- <sup>9</sup> Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Pollack CV et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Eng J Med*, 2015;373:511-20.
- <sup>10</sup> Bauer KA. Targeted anti-anticoagulants. *N Engl J Med* 2015;373;569-71.
- <sup>11</sup> Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo-controlled. Double-blind phase I trial. *Lancet*, 2015;386;680-690.

<sup>12</sup> Treschan TA and Beiderlinden M Antidotes for anticoagulants: a long way to go. *Lancet*, 2015;386:634-636.

<sup>13</sup> European Medicines Agency. EMA fast-tracks antidote to anticoagulant Pradaxa [press release]. September 25, 2015.

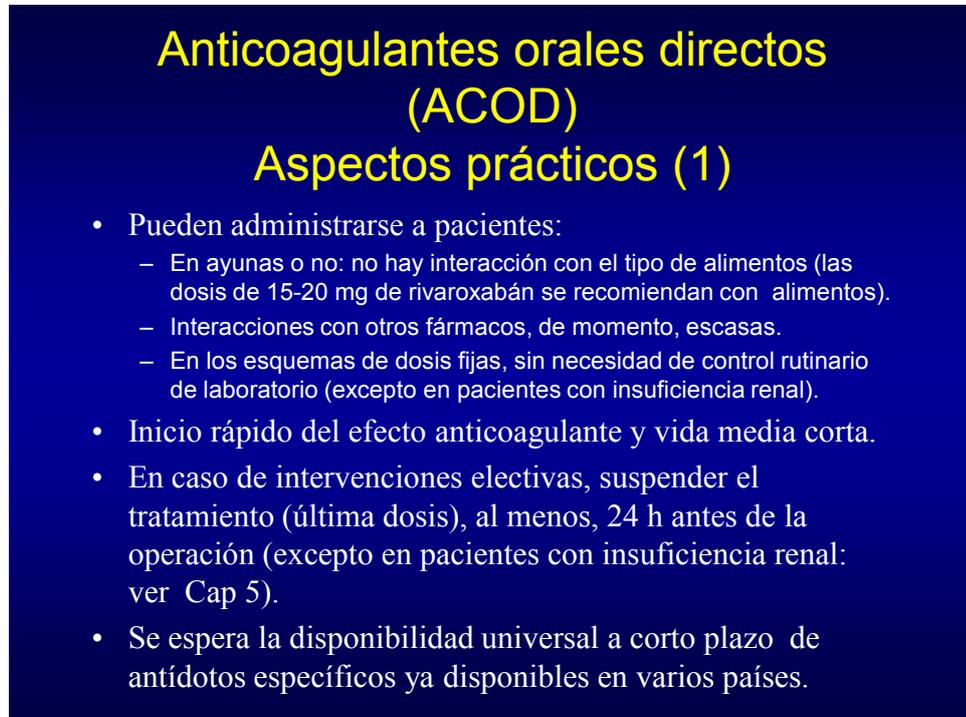
<sup>14</sup> Cassels, C. FDA approves *Praxbind* to reverse anticoagulant *Pradaxa*. *TheHeart*, Oct 16, 2015

<sup>15</sup> Laulicht B et al. Abstract 11395: Small Molecule Antidote for Anticoagulants Circulation 2012; 126:Abs 11395.

## **Capítulo 9.**

### **Los ACOD en la práctica clínica.**

Vale la pena comentar algunos aspectos prácticos del uso clínico de los ACOD (Figuras 36 y 37).



**Anticoagulantes orales directos  
(ACOD)  
Aspectos prácticos (1)**

- Pueden administrarse a pacientes:
  - En ayunas o no: no hay interacción con el tipo de alimentos (las dosis de 15-20 mg de rivaroxabán se recomiendan con alimentos).
  - Interacciones con otros fármacos, de momento, escasas.
  - En los esquemas de dosis fijas, sin necesidad de control rutinario de laboratorio (excepto en pacientes con insuficiencia renal).
- Inicio rápido del efecto anticoagulante y vida media corta.
- En caso de intervenciones electivas, suspender el tratamiento (última dosis), al menos, 24 h antes de la operación (excepto en pacientes con insuficiencia renal: ver Cap 5).
- Se espera la disponibilidad universal a corto plazo de antidotos específicos ya disponibles en varios países.

#### **Figura 36.**

Uno importante es que prácticamente no hay interacción con el tipo de alimentos, y pueden administrarse con el paciente en ayunas (en el caso de dosis altas [15 a 20 mg] de rivaroxaban los fabricantes recomiendan administrarlo antes de la cena).

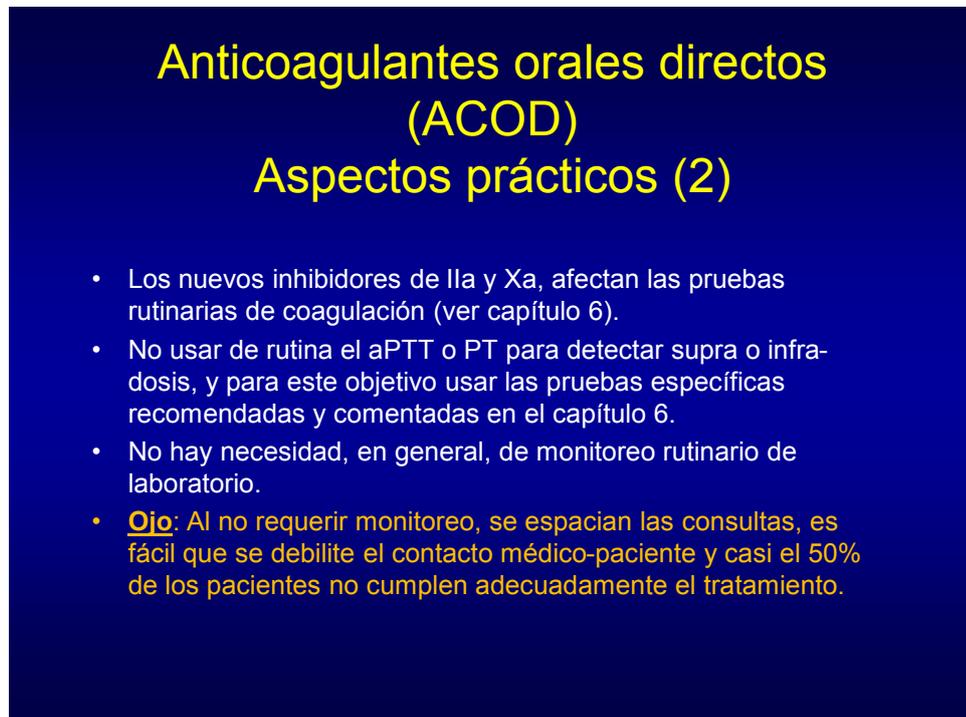
Las interacciones con otros fármacos son muy limitadas y, como se mencionó, las dosis son fijas y no hay necesidad de control rutinario de laboratorio.

El inicio de su efecto anticoagulante es rápido y su vida media corta (“on/off” rápido).

En casos de intervenciones quirúrgicas electivas, la última dosis (suspensión del tratamiento), debe administrarse al menos 24 h antes de la operación,

aunque ese tiempo deberá ajustarse en casos de disfunción renal importante, y el tratamiento puede ser reanudado 6 a 8 h después (ver detalles de este punto en el Capítulo 5).

En cuanto a antídotos específicos disponibles ya se discutió en detalle en el capítulo anterior.



**Anticoagulantes orales directos (ACOD)**  
**Aspectos prácticos (2)**

- Los nuevos inhibidores de IIa y Xa, afectan las pruebas rutinarias de coagulación (ver capítulo 6).
- No usar de rutina el aPTT o PT para detectar supra o infra-dosis, y para este objetivo usar las pruebas específicas recomendadas y comentadas en el capítulo 6.
- No hay necesidad, en general, de monitoreo rutinario de laboratorio.
- **Ojo:** Al no requerir monitoreo, se espacian las consultas, es fácil que se debilite el contacto médico-paciente y casi el 50% de los pacientes no cumplen adecuadamente el tratamiento.

**Figura 37.**

Siguiendo con los aspectos prácticos del uso de los ACOD, se debe recordar que:

Los ACOD, aunque no necesiten control de rutina por laboratorio, afectan las pruebas rutinarias de coagulación, aunque las usuales, aPTT y PT, no deben usarse para detectar dosis altas o bajas del medicamento, salvo para una indicación aproximada en casos de emergencia. Para ese fin, deben usarse las pruebas específicas diseñadas que mencionamos en el capítulo 6.

Como se advirtió, al no requerir control frecuente, las consultas pueden espaciarse, lo que pudiera producir un debilitamiento no deseable de la relación médico-paciente que debe evitarse, ya que es posible que hasta el 50% de los pacientes abandonen o no cumplan adecuadamente el

tratamiento. Ese incumplimiento, como cita Altman en un reciente trabajo <sup>128</sup>, contribuye con el 33 a 69% de ingresos a hospitales y hasta el 40% a ancianos en USA.<sup>129</sup>.

En el último capítulo (capítulo II), se insistirá sobre la especial importancia de vigilar la adherencia del paciente al tratamiento.

---

## **Bibliografía capítulo 9.**

<sup>1</sup> Altman R, New oral anticoagulants: are coagulation units still required? *Thrombosis Journal* 2014, 12:3 doi:10.1186/1477-9560-12-3.

<sup>2</sup> Dunlay SM, Eveleth JM, Shah ND, McNallan S, Roger VL. Medication adherence among community-dwelling patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2011, 86:273–81.

## **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>130</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 la 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 sangrado mayor <sup>131</sup>.

El mundo real también incluye aceptar críticas posteriores a 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>132</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>133</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>134</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 que recibieron ACOD presentaron 186 eventos de HIC, y los que recibieron 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>135</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 con 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 sangrado mayor secundario al tratamiento. Aunque el sangrado 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 tromboembolia venosa o para la prevención de ictus en pacientes con 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 sangrado 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 aleatorizados (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 sangrado mayor, fatal o intracraneal, ni en el de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes que recibieron profilaxis con HBPM, comparados con aquellos en los que la profilaxis se hizo con ACOD.

Revisiones actuales del tratamiento del tromboembolia venosa, 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 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 embolia 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, estos deben recibir ACOD (otorgan la misma recomendación, Grado 2B o 2C, para cualquiera de ellos: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán), preferentemente sobre los fármacos antivitamina 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, Blavias A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016; 149(2):315-352.

## **Capítulo 11.**

### **Conclusiones y consideraciones finales.**

#### **¿Estamos preparados para abandonar los cumarínicos ?**

#### **¿Estamos ante el adiós definitivo a los agentes antivitamina-K?**

No hay duda de 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 se debe 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 <sup>136</sup> 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% recibió 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, fueron tratados inicialmente con warfarina. 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 decision, decidir para ese paciente dado si se prefiere los que se administran una o dos veces al día, evaluar 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 <sup>137</sup>.

Es importante insistir en que las complicaciones hemorrágicas cuando se usan los ACOD son significativamente menos frecuentes que cuando se usan los antivitamina-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 sangrado 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 sangrado fatal fué alrededor del 50% menor que con warfarina <sup>138</sup>.

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 <sup>139</sup>.

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 <sup>140</sup>, <sup>141</sup>.

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 <sup>142</sup>.

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 microembolia o microhemorragias cerebrales durante los períodos con INR fuera de rango, como se informa en algunas publicaciones recientes <sup>143</sup>, <sup>144</sup>, sobre todo cuando el anticoagulante se asocia a la administración de antiagregantes plaquetarios <sup>145</sup>.

---

Según estudios recientes<sup>10 A</sup>, solo un tercio de los pacientes que reciben warfarina mantienen un INR estable a lo largo del tratamiento, y esa inestabilidad se observa sobre todo si coexisten patologías asociadas como anemia, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca o nefropatía crónica. En estos pacientes con INR inestable, debe contemplarse su cambio al tratamiento con ACOD.

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 en 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 una puntuación para evaluar la posibilidad de mal control con el INR, el “Score SAME-TT<sub>2</sub>R” (sexo femenino, edad <60 años, historia médica [más de 2 enfermedades asociadas], tratamiento [drogas que interactúan, como amiodarona], tabaquismo [dobla], raza [dobla]), que bien pudiera aplicarse para decidir si usamos warfarina o ACOD en un paciente dado<sup>146</sup>.

La utilidad de esta puntuación ha sido probada en un estudio reciente<sup>147</sup> 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 dabigatrán<sup>148</sup>, 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 h, un estudio reciente en ese sentido pareciera sugerir que, en general, los agentes que se administran cada 12 h, 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 h, que hacerlo con las que se recibe cada 12 h<sup>149</sup>.

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 trombóticos 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 <sup>150</sup>.

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 antiagregantes plaquetarios concomitantemente, mostraron peores resultados <sup>151</sup>.

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<sup>152</sup>, 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 sangrado 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) <sup>153</sup>.

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 <sup>154</sup>, incluso cuando se hace la cardioversión eléctrica, cuando aumenta el riesgo tromboembólico (especialmente los primeros 10 días), por la recuperación electro-mecánica de la aurícula que produce inestabilidad de trombos pre-existentes. En esta situación el estudio ENSURE-AF muestra que el edoxabán es al menos tan seguro y efectivo como la terapia tradicional con warfarina y terapia puente con heparinas <sup>20</sup>.

Todos estos estudios apoyan el perfil de seguridad de los ACOD, aún sin tener, en forma universal, disponibles antídotos específicos que, si siguen los estudios como van, pronto estarán disponibles universalmente <sup>21</sup>.

Cada vez más estudios apoyan la mayor seguridad de los ACOD en comparación con la warfarina, en pacientes con FA <sup>22</sup>.

En estos momentos los ACOD 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 <sup>23</sup>.

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 <sup>24</sup>.

Otro punto para aclarar en el futuro, como se ha sugerido <sup>25</sup>, 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 <sup>26, 27</sup>.

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 tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados por enfermedades agudas. El estudio comparó enoxaparina subcutánea (40 mg/día) durante 10± 4 días, seguido de placebo de betrixabán durante 35 a 42 días, con enoxaparina a esas dosis y días, más betrixabán, 80 mg/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 <sup>28</sup>, aunque el análisis de cohortes sugiere que nuevos estudios con betrixabán podrían demostrar la real eficacia en la prevención de ETV en pacientes hospitalizados.

Así como van surgiendo nuevos agentes ACOD, aparecen conceptos que matizan los ya expresados a lo largo de esta presentación, como por ejemplo lo relativo a limitar su uso solo a pacientes con FA no valvular.

Al analizar de nuevo varios estudios importantes, se demostró que, entre los pacientes incluidos en dichos estudios, una proporción importante tenían, además de FA, alguna valvulopatía; 17% en RE-LY (dabigatrán), 14% en el ROCKET-AF (rivaroxabán) y 26% en el ARISTOTLE (apixabán), sin que en estos pacientes se detectaran diferencias en efectividad o complicaciones entre los que recibieron warfarina o recibieron el ACOD.

Esto se refleja en un informe reciente, que recomienda excluir del tratamiento con los ACOD, solo a aquellos pacientes con FA y prótesis valvulares o con estenosis mitral con serio compromiso hemodinámico <sup>29</sup>.

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.**

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Chai-Adisaksopha 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> [Theheart.org on Medscape](http://Theheart.org). NOACs: Maximizing Benefits, Minimizing Risk. [Harrington,RA](http://Harrington,RA), Manesh.RP. October 16, 2014.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>10A</sup> Pokomey SD, Simon, DJN, Thomas, L, Gersh BJ, DPhil, ChB, Hylek, EM, et al. Stability of international normalized ratio in patients taking long-term warfarin therapy. *JAMA*, 2016;316(6):661-663.

<sup>11</sup> Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest*, 2013;144(5):1555-1563.

<sup>12</sup> Abumuaileq, RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 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.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> 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 warfarin (Insights from the Aristotle trial). *Eur Heart J*, 2015;36:1264-72.

- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin, D, Melino N, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin–warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; DOI:10.1016/S0140-6736(16)31474-X.
- <sup>21</sup> Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson M, Curnutte JY, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute bleeding associated with Xa factor inhibitors. *N Engl J Med* 2016; DOI:10.1056/NEJMoa1607887.
- <sup>22</sup> Saliba, W. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: New Choices for Patient Management in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:323-35.
- <sup>23</sup> 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.
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> 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;375:534-544.

**29** Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: The RE-LY trial. *Circulation* 2016; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.

