
¿Y DE INVESTIGACIÓN QUÉ?

TE: ANTICOAGULACIÓN ORAL: ENTRE ESCILA Y CARIBDIS

TI: ORAL ANTICOAGULATION: BETWEEN SCYLLA AND CHARYBDIS

A: Victor Hugo Forero S

(Recibido: mar. 17, 2014. / Aceptado: may. 20, 2014)

RESUMEN

En este artículo se presentan los resultados de una investigación que tuvo por objeto la exploración de alternativas en anticoagulación oral con impacto en práctica clínica cotidiana, en salud individual y salud pública, a partir de cuatro estudios primarios y un metanálisis que permitió obtener una síntesis de información y presentación de evidencias para la toma de decisiones en práctica clínica en ambientes ambulatorios y hospitalarios.

Palabras Clave: práctica clínica, anticoagulación oral, inhibidores anticoagulantes directos.

ABSTRACT

In this article the results of an investigation that was aimed at exploring alternative oral anticoagulation impact on everyday clinical practice, individual health and public health, from four primary studies and meta-analysis that provided a synthesis presented information and presentation of evidence for decision-making in clinical practice and hospital outpatient settings.

Key words: clinical practice, oral anticoagulants, direct inhibitors anticoagulants.

Entre la trombosis y la hemorragia. Situación compleja, semejante a la “vivida” por Ulises, en la Odissea de Homero. Navegar por un estrecho, a un lado del estrecho está un monstruo llamado Escila, feliz de engullir marineros. Por otro lado está Caribdis, un monstruo traga barcos.

Ulises debe maniobrar lo suficientemente lejos de Escila para evitar que sus marineros sean devorados, pero no tan cerca de Caribdis para evitar que su barco sea llevado a las profundidades del mar. Ciertamente es una situación extremadamente difícil pero habrá que sortearla a sabiendas de los riesgos, no importa cuál sea la elección, hay riesgos.

Durante más de medio siglo, los antagonistas de la vitamina K (AVK) permanecieron como los únicos anticoagulantes orales disponibles para uso clínico en diversos desórdenes trombóticos. Desde hace un decenio los “nuevos” anticoagulantes orales (NOACs), actualmente identificados como anticoagulantes orales directos (direct oral anticoagulants (DOACs) representan para pacientes y médicos una alternativa en el tratamiento anticoagulante. La eficacia, farmacocinética predecible, menor posibilidad de interacciones con otros medicamentos o alimentos, además de no requerir monitorización rutinaria, los hace particularmente atractivos; lo cual se refleja en que 3.9 a 6.6 %

de los pacientes bajo tratamiento con Warfarina se cambian (o los cambiamos) a un nuevo anticoagulante oral (1).

Seguramente, con disponibilidad ampliada, nuevas aprobaciones terapéuticas y mayor experiencia entre los clínicos, el porcentaje de pacientes que recibirá estos medicamentos crecerá. Sin embargo también asistiremos, como evidentemente ha sucedido, al retorno de algunos pacientes a su “antiguo” anticoagulante oral, bien sea porque experimentan efectos no deseados o porque no cumplían con el perfil de paciente candidato para recibir la nueva opción. Este último aspecto es el motivo de esta nota clínica, desarrollada de tal forma que aborda algunos cuestionamientos que surgen desde la práctica y en casos concretos: ¿Porqué pensar en terapia anticoagulante con DOACs versus AVK?

¿Qué consideraciones son clave para recomendar anticoagulación oral ante la necesidad en un paciente (o la inclinación por parte del clínico), para preferir terapia anticoagulante con alguno de los DOACs disponibles?

¿Cómo realizar cambio o transición entre opciones de terapia anticoagulante sin desatender el hecho de vulnerabilidad aumentada por evento tromboembólico o por sangrado?

Esta nota está basada en la revisión y análisis de estudios de intervención anticoagulante para la prevención de embolia cerebral o sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, no obstante, las consideraciones son válidas también para aquellos pacientes con condiciones clínicas diferentes, quienes podrían recibir anticoagulación oral.

¿Por qué pensar en terapia anticoagulante con DOACs versus AVK?

Con base en la información disponible en cuatro estudios aleatorizados con doble enmascaramiento, en pacientes con fibrilación auricular no valvular, se ha identificado que de los DOACs: Dabigatran (inhibidor directo de trombina), Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (inhibidores de factor Xa), se puede esperar eficacia semejante o superior a la

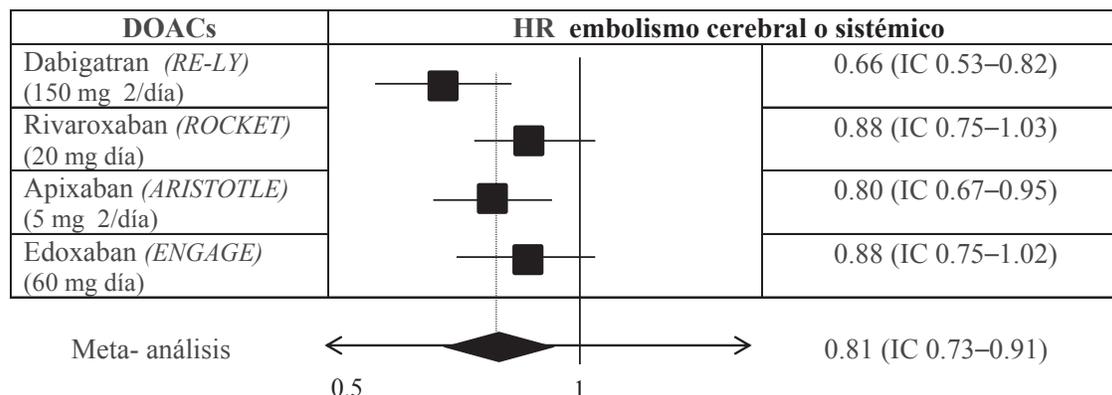
que se ha obtenido con anticoagulantes AVK en prevención de ictus o embolia sistémica (2-5).

El meta-análisis de los cuatro ensayos clínicos mencionados identificó reducción en 19% para el riesgo relativo de ictus o embolia sistémica en comparación con Warfarina (RR 0.81, IC 95% 0.73–0.91; $p < 0.0001$), también reducción de mortalidad por todas las causas (RR 0.90, IC 95% 0.85 – 0.95, $p = 0.0003$) y de hemorragia intracraneal (RR 0.48, IC 95% 0.39 – 0.59, $p < 0.0001$), pero aumentó el riesgo de sangrado gastrointestinal (RR 1.25, IC 95% 1.01 – 1.55, $p = 0.04$). Lo que significa un riesgo 25% más alto con DOACs en comparación con AVK (6). La eficacia y la seguridad fueron consistentes a través de los diferentes subgrupos de pacientes.

¿Qué consideraciones son clave para recomendar anticoagulación oral cuando surge la necesidad en un paciente (o la inclinación por parte del clínico), para preferir terapia anticoagulante con alguno de los DOACs disponibles?

- El análisis de riesgo-beneficio debe hacerse con base en las indicaciones aprobadas para los medicamentos junto a las necesidades y preferencias del paciente, antes y durante la terapia anticoagulante, para orientar adecuadamente la elección del anticoagulante específico.
- Estimar el riesgo de embolismo y sangrado es sin duda una primera valiosa y necesaria herramienta siempre que el clínico enfrente el reto de iniciar, ajustar o realizar transición con medicamentos anticoagulantes: calculadoras de riesgo disponibles CHA₂DS₂-VASC y HA-BLED en fibrilación auricular.
- Múltiples consideraciones son necesarias para realizar transición de un anticoagulante a otro. La cuidadosa y sana reflexión debería anteceder a la recomendación y a la decisión para hacerlo. Por ejemplo, no debería ser recomendada, preferiblemente evitada, en condiciones que predeciblemente estén asociadas a mayor probabilidad de efectos adversos: simultaneidad con medicamentos de reconocido efecto sobre la farmacocinética de los anticoagulantes o procedimientos quirúrgicos próximos o recientes.

Riesgo de embolismo cerebral o sistémico DOACs comparado con Warfarina



- Puede ser clínicamente justificado y preferible considerar un corto período de interrupción de la medicación anticoagulante en un paciente con alto riesgo de sangrado, siempre que el riesgo de embolismo sea bajo. En contraste, este enfoque podría no ser razonable cuando se trate de un paciente en alto riesgo de embolismo y bajo riesgo de sangrado.

Una ventaja potencial de los DOACs sobre los AVK en el grupo de pacientes con alto riesgo de embolismo es el inicio de acción más rápida y predecible, además permite eliminar la necesidad de terapia previa con heparina.

¿Cómo suspender o realizar cambio (transición) entre anticoagulantes?

No son infrecuentes las circunstancias en las cuales es necesario o conveniente suspender y, en otras ocasiones, modificar la terapia anticoagulante. Específicamente cambiar el anticoagulante a una opción distinta.

Ante la escasa información disponible respecto de estrategias con comprobada efectividad y seguridad para realizar suspensión o cambios entre las opciones anticoagulantes, resulta necesario un enfoque soportado en las particularidades farmacocinéticas y farmacodinamias de los medicamentos, junto con las consideraciones sobre los riesgos, beneficios y potenciales efectos no deseados.

	AVK	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Prodroga	No	No	Si	No	No
Afecta factores	II-VII-IX-X	Xa	IIa	Xa	Xa
Liga proteínas	99%	85%	35%	50%	95%
Citocromo hepático	CYP2C9	CYP3A4	No	No	CYP3A4
P- glicoproteína	No	Si	Si	Si	Si
Eliminación renal	< 1%	~27%	~80%	~35%	~33%
Metabolismo hepático	92%	15%	No	<4%	66%
Máximo efecto (horas)	60- 72	2 - 3	1-2	1-2	2-4
Vida media (horas)	40	8-15	12-14	8-11	11- 13
Interacción con alimentos	+	-	-	-	-

Entre las nuevas opciones de DOACs hay diferentes perfiles farmacocinéticos, pero en general son más predecibles que los AVK. Dabigatran se une reversiblemente a la trombina y alcanza concentraciones plasmáticas máximas dos a tres horas después de administrado. La vida media es de aproximadamente 14 a 17 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas deben reducirse a 25 % con relación a los niveles valle después de 24 horas y de 5 a 10 % pasadas 48 horas luego de suspender el medicamento. Con Rivaroxaban y Apixaban la concentración plasmática máxima se alcanza después de aproximadamente tres horas. La vida media es 11-13 horas para el primero y 8-15 horas en el segundo.

Ante la ausencia de directrices suficientemente argumentadas, el consenso entre expertos recomienda que estos medicamentos sean suspendidos, al menos, 24 horas antes de los procedimientos que confieran bajo riesgo de sangrado, y por lo menos 48 horas antes de realizar procedimientos con alto riesgo de sangrado (7-8). En el caso de Dabigatran, dada una vida media más larga y aclaramiento más sensible a la función renal, más en pacientes con depuración de creatinina reducida, es recomendable no realizar procedimientos hasta completar, como mínimo, 72 horas desde la última dosis.

Por otra parte, realizar transición entre las opciones de terapia anticoagulante no es asunto claramente definido, de hecho es controvertida. Las directrices de la American College of Chest Physicians están a favor de no realizar transición para pacientes con riesgo bajo o moderado y se consideraría en pacientes de alto riesgo (9). De tal manera que lo que se expone a continuación no debe considerarse directriz, son consideraciones, desde la evidencia disponible, con enfoque práctico.

Cambiar AVK a un DOACs:

Suspender AVK, verificar que el INR sea ≤ 2 , iniciar DOACs.

Cambiar DOACs a AVK:

Cambiar de DOACs a AVK requiere administración

concomitante hasta lograr INR en un rango terapéutico.

Opción A: Iniciar AVK, sin suspender DOACs. Verificar que INR sea ≥ 2 , y suspender DOACs.

Por cuanto los DOACs, principalmente inhibidores de Xa pueden tener un impacto adicional en el INR, es importante medir INR justo antes de la próxima dosis de DOACs y 24 horas después de la última dosis de la DOACs para asegurar transición anticoagulante óptima.

En aquellos pacientes que reciben DOAC inhibidor directo de trombina (Dabigatran) idealmente el esquema de transición se realiza con base en la función renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml / min, el AVK se puede iniciar 3 días antes de suspender Dabigatran. En quienes el aclaramiento de creatinina es de 30-50 ml / min, podrá iniciarse 2 días antes y 1 día antes en aquellos con aclaramiento de creatinina de 15-30 ml / min.

Opción B: Se podría considerar el uso de heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) específicamente en pacientes con alto riesgo de evento trombotico. Iniciar AVK, administrar heparina a la misma hora en la que debiese ser administrado el DOACs, suspender DOACs. Continuar AVK simultáneamente con heparina hasta que el INR sea ≥ 2 .

Indudablemente y de manera creciente en ambientes ambulatorios y hospitalarios contamos con nuevos anticoagulantes orales; con eficacia y seguridad semejante o mayor que la demostrada en tratamiento convencional (heparinas y AVK) además de proporcionar ventajas prácticas, como la dosificación fija y no obligatoriedad de pruebas para monitorización. Sin embargo, su incorporación, prescripción y utilización; como para cualquier otro nuevo insumo o dispositivo médico, requiere un juicioso análisis y seguimiento, lo que significa implementar estrategias que aborden la terapia anticoagulante con visión integral de los riesgos, los beneficios, los costos y naturalmente las necesidades y preferencias de los pacientes.

Enfrentar los fenómenos tromboembólicos y el riesgo de sangrado cuando se decide por terapia

anticoagulante no es asunto fácil y bien haremos en no desestimar los desafíos que involucran a pacientes, médicos y sistema de salud en general, para incorporar de manera juiciosa las alternativas anticoagulantes. Tal incorporación debe realizarse sin desconocer que falta camino por recorrer para realizar, con menor incertidumbre, la selección de uno u otro DOACs para perfiles específicos de pacientes y que el tratamiento óptimo de las complicaciones hemorrágicas está en permanente evolución.

Los eventos embólicos van en aumento en todo el mundo, especialmente en los grupos de edad más jóvenes y en los países de bajos o medianos ingresos. Los datos demuestran incluso frecuencia de

accidente cerebrovascular más alta en países en vías de desarrollo: 10,7% a 27%, en comparación con 5% en los países desarrollados (10)

Esta variación puede atribuirse a la subutilización de la anticoagulación para la prevención del evento vascular en fibrilación auricular.

Finalmente y con plena certidumbre, sea cual sea la opción anticoagulante recomendada, deberemos asegurar como mínimo: Comprensión clara por parte del paciente y su familia, educación acerca de su diagnóstico, reconciliación de medicamentos, un resumen escrito entregado con los puntos clave de la terapia, anticipación de los riesgos, y orientación sobre la conducta a seguir ante nuevas dudas sobre la terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFIA

1. Atay JK, Fanikos J, Barnes GD, Ehle M, Coatney J, Piazza G, Froehlich JB, Goldhaber SZ. Effect of dabigatran on referrals to and switching from warfarin in two academic anticoagulation management services. *Am J Cardiol*. 2013; 112(3):387-389.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, R-LS Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139-1151.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, RA Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10):883-891.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avetisyan A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasimov M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, A Committees Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011. 365(11):981-992.
5. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwoc mashita T, Antman EM (2013) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013 Dec 3. pii: S0140-6736(13)62343-0.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, 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.
8. Investigators TBS. Bridging Anticoagulation: Is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation* 2012;125 (12):496-498.
9. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schunemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):48-52.
10. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. 2013: *Int J Cardiol* 167(6):2412-2420