

Nuevos anticoagulantes orales

Dr. Arnaldo Marín V

Dr Ramón Corbalán H

Introducción:

Los antagonistas de vitamina K (VKA), actúan inhibiendo la oxido reductasa de la vitamina K, y el efecto depende de las T1/2 de los factores de coagulación (2-50 horas).

Acenocumarol comparado con warfarina; Tiene una vida media y duración menor, es más inestable y no equivalente en dosis.

Esta revisión se centra en: Tratamiento de fibrilación auricular (FA) y profilaxis y tratamiento de TVP/TEP, con rivaroxaban (RV) y dabigatran (DG).

¿Porque nuevos anticoagulantes?

La importancia de la FA y TEP/TVP:

1.- La FA es una patología en aumento, lo cual está en directa relación con el incremento etario de la población

2.- La FA esta relacionado con mortalidad general y aumenta todas las causas de mortalidad cardiovascular

3.- Los pacientes que tiene FA tiene 5 veces mas riesgo de ACV (independiente de tiempo de FA y si es sintomática o no) y hoy se propone como un factor asociado a deterioro cognitivo independiente de ACV. Al tener un ACV; tienen mayor mortalidad, infartos de mayor tamaño, mas riesgo de transformación hemorrágica. El principal problema de los score de embolia y sangrado, es que comparten muchos factores de riesgo

4.- El TEP/TVP son patologías cada vez más frecuentes, y cada vez más diagnosticadas, es una causa importante de hospitalización prolongada y mortalidad intrahospitalaria

Problemas de los VKA

1.- Existe un retraso en el inicio y termino de su acción

2.- Significativa variabilidad inter e intrapaciente en la respuesta por; condiciones comorbidas, polimorfismos genéticos en metabolización, numerosas interacciones con alimentos y drogas, lo que lo hace un fármaco poco predecible

3.- Estrecha ventana terapéutica, lo que implica monitorización frecuente, pues fallar en dicho intervalo lleva a embolia o hemorragias

4.- Así un anticoagulante ideal es aquel que; dosificación simple oral y fija, rápido en actuar, anticoagulación predecible con clearance extrarenal, sin monitorización, con mínima interacción con alimentos y drogas, e idealmente

Caract	DG	RV
Mec Accion	Prodroga, Inh FIIa	Inh factor Xa
Peak conc	2-3 horas	0.5-3 horas
T1/2	11 h (17 h en AM)	5-9 h (13 h en AM)
Biodispon	6%	80-10%
Dosis y Fcia	Oral 150 mg BID	Oral 20 mg/dia
Monitoriz	Ninguna, si hemorragia o IR tiempo ecarin	Ninguna, si hemorragia o IR FXa
Complic	Sangrado, dispepsia, hipersensib	Sangrado, nausea, vomito, anemia, xerostomía, aumento de transaminasas
Metaboliz	Conjugacion	Oxidacion, hidrolisis
Excrecion renal y Cl hepatico	80% 20%	65% 70%
Union a proteinas	35%	>90%
Transport	Pgp	Pgp/BCRP
FarCinetica lineal	Si	No

Interaccion	↑Pgp inhibidores, ↓bomba protones	↑Inh potentes CYP 3A4 e Inh Pgp
Revertir droga	Parcial dializable	FVIIa revierte parcial y PCC revierte completa
Precaucion	Sangrado activo severo y alt fx renal	Sangrado activo severo y alt fx renal
FDA aprobado	Prevencion de ACV en FA	Prevencion de ACV en FA y profilaxis para TVP/TEP en cirugía cadera y rodilla

*Inhibidores Pgp: ketaconazol, amiodarona, verapamilo

* Inhibidores de bomba de protones: pantoprazol

Tratamientos en la Fibrilación Auricular

Estudio RE-LY (DG)

1.- Limitaciones; uso concomitante de AAS en el 40%, terapia de VKA basal de 50%, alta incidencia de HIC en usuarios de warfarina, seguimiento corto (2 años), no fue ciego a la administración de warfarina, 33% población tenía CHADS2 menor o igual a 1

2.- Conclusión; DG 150 mg BID fue superior a warfarina y DG 110 mg BID fue similar a la warfarina en prevención de ACV, sin embargo la dosis 110 mg BID genero menor sangrado en todos los tipos y 150 mg BID también generó menos sangrado excepto en sangrados mayores

3.- En población inglesa e irlandesa es costo efectivo

4.- Preferir 110 mg BID → >80 años, bajo peso, disminución de la función renal, riesgo mayor de sangrado, uso además de AAS +

clopidogrel, tratamiento de Inh glicoproteínas

Estudio Rocket (RV)

1.- RV (20 mg/día y 15 mg/día cuando hay daño renal), no fue inferior a warfarina para prevención de AVE o embolia sistémica y fue superior mientras los pacientes estuvieron en tratamiento activo

2.- RV disminuyo significativa de hemorragia intracerebral con incidencia similar de eventos de sangrado total y adversos

3.- Mayor representación de pacientes con Score CHADS>2, solo 13% tenía un score de 1

Caract	DG 150 mg BID	DG 110 mg BID	RV 20 mg
Embolia y ACV	RR 0,65 (0,52-0,81, p <0,001, NNT 87	RR 0,90 (0,74-1,1, p<0,001 NNT 321	HR 0,79 (0,69-0,95, p=0.015
Sangrado mayor o menor	RR 0,91, IC 0,85-0,96, p=0,002	RR 0,72 IC: 0,73-0,83, p<0,001	HR 0.69 (0.53-0.91) p<0.001
Hemorragia intracerebral	RR 0,41, IC 0,28-0,6, p<0,001	RR 0,3, IC 0,19-0,45, p<0,001	HR 0.67 (0.47-0.93), p < 0.001

Tratamiento TVP/TEP

Tromboprolifaxis de TVP/TEP

1.- Profilaxis de TVP se centra en pacientes con cirugía de rodilla y cadera

2.- Estudios demuestran que DG no es superior y no genera más efectos adversos que el uso de HBPM

3.- Estudios demuestran que RV es superior en reducir las TVP pero genera más hemorragias con respecto al uso de HBPM

Caract	DG 150 mg	RV 10 mg
TVP sintomática	RR 0.71 (0.23-2.12)	RR 0.48 (0.31-0.75)
Sangrado	RR 1.12 (0.94-1.35)	RR 1.25 (1.05-1.49)

Tratamiento de TVP:

1.- Estudios con RV (EINSTEIN DVT), realizado con 15 mg BID por 3 semanas y luego 20 mg al día comparado con un esquema de HBPM + warfarina muestra que:

- Sin diferencias al tratamiento agudo, eficacia en cuadro agudo HR: 0.68 (0.44-1.04)
- Mejor eficacia en largo plazo HR: 0.18 (0.09-0.39)
- Sin diferencias en sangrados HR: 0.97 (0.76-1.22)

Tratamiento de TEP:

1.- Estudio con DG (RECOVER)

- Muestra que DG genero menos sangrados respecto a warfarina (sin diferencias en sangrados mayores), y una eficacia similar respecto al riesgo de tromboembolismo recurrente
- Entre los reparos, destacan el tratamiento inicial en ambas ramas con heparina durante 9 días y la medición de mortalidad como outcome compuesto

2.- Estudio con RV (EINSTEIN-PE)

Usa el mismo protocolo de dosis que el EINSTEIN DVT y muestra:

- No inferior respecto HBPM/VKA; HR = 1.12 (95% CI, 0.75-1.69); $P = .0026$ margen de 2.0
- Similares resultados respecto al outcome de seguridad: HR = 0.90 (95% CI, 0.76-1.07); $P = .23$
- Superior respecto a sangrado mayor: HR = 0.49 (95% CI, 0.31-0.79); $P = .0032$
- Sin evidencias de toxicidad hepática

Conclusiones

1.- Los estudios de no inferioridad, parecen ser cada vez más frecuentes → Búsqueda de seguridad del fármaco

2.- Los nuevos anticoagulantes orales tienen una eficacia y seguridad similar o superior a VKA y son más fáciles de administrar

3.- Los nuevos anticoagulantes se diferencian fundamentalmente en sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas, siendo muy importante conocer estos aspectos, para el manejo adecuado del fármaco

4.- Los resultados de los ECR sugieren que la selección de la dosis es un hecho fundamental

5.- ¿Quiénes debieran usar los nuevos anticoagulantes?

- Sí → Pacientes nuevos o con problemas relacionados a control VKA
- No; Insuficiencia Renal severa (CrCl <30ml/min), Inhibidores potentes de p-GP (e.g., (ketoconazol, quinidina, rifampicina)
- Quizás → Riesgo > de sangrado

6.- ¿Quiénes debieran recibir dosis más bajas?

- Un factor mayor → Edad Avanzada (>75 or >80 años)
 - Factores menores múltiples; Insuficiencia Renal moderada (clearance creatinina 30 to 50 ml/min) o Inhibidores Moderados de p-GP (amiodarona, verapamil)
- Las preguntas a responder son:
- que droga → IRC, SCA, valvulares
 - comparaciones directas entre drogas para FA, TVP/TEP
 - Dosis correcta → fármaco, comorbilidad y patología
 - utilidad de nuevas drogas → Apixaban, edoxaban

Lecturas sugeridas:

- Warfarin and Newer Oral Anticoagulants: Long-term Prevention and Treatment of Arterial and VTE Evidence-based Synthesis Program April 2012
- *BMJ* 2012; 344: e3675 doi: 10.1136/bmj.e3675 (Published 14 June 2012)