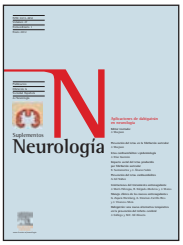
Neurología. 2012;**27(Supl 1)**:27-32

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



APLICACIONES DE DABIGATRÁN EN NEUROLOGÍA

Limitaciones del tratamiento anticoagulante

J. Martí-Fàbregas[a,*], R. Delgado-Mederos[a] y J. Mateo[b]

[a] *Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*
[b] *Unidad de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

PALABRAS CLAVE
Infarto cerebral;
Hemorragia cerebral;
Anticoagulantes orales;
Prevención;
Warfarina;
Acenocumarol

Resumen
Los antagonistas de la vitamina K han demostrado su eficacia en la prevención primaria y secundaria del embolismo sistémico y embolismo cerebral en pacientes con fuentes cardíacas de émbolos, especialmente la fibrilación auricular. La reducción del riesgo de ictus es más notable en prevención secundaria, aunque se acompaña de un riesgo inherente de complicaciones hemorrágicas, entre las que es especialmente grave la hemorragia cerebral. Su ventana terapéutica es limitada y el mejor perfil de beneficio/riesgo se obtiene con un cociente internacional normalizado entre 2 y 3. El efecto anticoagulante obtenido muestra una marcada variabilidad, lo que obliga a la monitorización clínica, y también analítica, frecuente del tratamiento. Se precisa la introducción de anticoagulantes orales que faciliten su administración con igual o mejor eficacia y menor riesgo.
© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Cerebral infarct;
Cerebral hemorrhage;
Oral anticoagulants;
Prevention;
Warfarin;
Acenocoumarol

Limitations of anticoagulant therapy

Abstract
Vitamin K antagonists have been shown to be effective in the primary and secondary prevention of systemic and cerebral emboli in patients with cardiac causes of embolism, especially atrial fibrillation. The reduced risk of stroke is greater in secondary prevention, although this reduction is accompanied by an inherent risk of hemorrhagic complications, among which cerebral hemorrhage is especially serious. The therapeutic window of these agents is limited and the best benefit/risk profile is obtained with an INR of between 2 and 3. The anticoagulant effect obtained shows marked variability, requiring frequent clinical and laboratory monitoring of the treatment. The introduction of oral anticoagulants that would aid the administration of these agents with equal or greater efficacy and lower risk is required.
© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jmarti@santpau.cat (J. Martí-Fàbregas).

0213-4853X/$ - see front matter © 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Introducción

Dado que el ictus es la primera causa de discapacidad en el adulto, la tercera causa de muerte global (pero la primera por encima de los 75 años) y la segunda causa de demencia, su prevención y tratamiento son de obvio interés sanitario, social y económico. La elección del tratamiento antitrombótico adecuado debe basarse en el conocimiento del mecanismo subyacente que, potencialmente, podría causar un primer ictus o una recurrencia. La prevención primaria del ictus se consigue tratando los factores de riesgo modificables y administrando antiagregantes o anticoagulantes. Un ejemplo frecuente es la prevención del embolismo cerebral y sistémico con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular (FA). Asimismo, la prevención secundaria incluye siempre el inicio de un tratamiento antitrombótico destinado a impedir una recurrencia, que se combina con el tratamiento médico o quirúrgico de otros factores de riesgo. Para la mayoría de ictus isquémicos cardioembólicos el tratamiento preventivo adecuado es la anticoagulación oral indefinida.

A finales de la quinta década del siglo xx se introdujeron en la clínica los anticoagulantes con propiedades antagonistas de la vitamina K (AVK), aunque no fue hasta finales de la novena década cuando su eficacia quedó ampliamente demostrada con la publicación de ensayos clínicos. A pesar de ello, estos fármacos distan mucho de ser los fármacos ideales para esta indicación. Su eficacia no es absoluta, su administración crónica requiere la monitorización frecuente de su efecto y no están exentos de complicaciones hemorrágicas graves relativamente frecuentes. Todo ello explica que los anticoagulantes orales tipo AVK se encuentren infrautilizados, lo cual compromete seriamente su eficacia real y obliga a que la comunidad científica diseñe fármacos con un mejor perfil de seguridad y eficacia.

En este capítulo se revisan las limitaciones de los AVK, acenocumarol y warfarina, pero no de las heparinas o los nuevos anticoagulantes, que son tratados en otros capítulos de este suplemento.

Fisiología de la coagulación

El sistema de coagulación consiste en una cascada enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación activa al siguiente, para favorecer la generación de la enzima activa trombina, que convierte una proteína soluble del plasma (el fibrinógeno) en una proteína insoluble (la fibrina), componente estructural del coágulo. Los factores de coagulación se sintetizan principalmente en el hígado en forma de proenzimas. De ellos, los factores II (protrombina), VII, IX y X requieren para su síntesis la vitamina K como cofactor esencial (factores dependientes de la vitamina K).

Clásicamente, el proceso de coagulación se dividía en 2 vías de activación: la extrínseca (iniciada por el complejo factor tisular/factor VII) y la intrínseca (iniciada por el factor XII), que confluyen en una vía común, a partir de la activación del factor X (Xa), que favorece la generación de trombina y la formación de fibrina. Recientemente se ha propuesto un modelo de coagulación dividido en 3 fases interrelacionadas: iniciación, propagación y formación de fibrina. En la fase de inicio, el factor tisular unido al factor VIIa sobre la superficie del endotelio dañado genera factor Xa e IXa, que lleva a la generación de pequeñas cantidades de trombina, suficientes para activar las plaquetas y los factores V, VIII y XI. En la fase de propagación, el complejo formado por el factor VIIIa y IXa sobre la superficie de la plaqueta activada genera factor Xa, el cual, unido al factor Va, favorece la formación de grandes cantidades de trombina. En la última fase, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y al mismo tiempo activa el factor XIII, que promueve la polimerización de la red de fibrina para formar un coágulo estable.

Farmacología de los antagonistas de la vitamina K

Los AVK son fármacos que interfieren con la reacción de carboxilación que lleva a cabo la vitamina K y que requieren los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X) para ser capaces de unirse a los fosfolípidos de las plaquetas y ejercer su actividad biológica. La gamma-carboxilación de estas proteínas es una reacción enzimática que utiliza como cofactor la forma reducida de la vitamina K (vitamina KH_2), que al ser utilizada en esta reacción es oxidada y convertida en el epóxido de la vitamina K. El epóxido formado es reconvertido en vitamina KH_2 mediante enzimas reductasas. Los AVK bloquean estas reductasas, disminuyendo así la concentración de la forma activa de la vitamina K. Este efecto resulta en la síntesis de una forma biológicamente inactiva de estos factores de coagulación. Los AVK también inhiben la formación de la proteína S y la proteína C, ambas dependientes de la vitamina K y con actividad anticoagulante a través de la inhibición de los factores Va y VIIIa. A pesar de este doble efecto anticoagulante y procoagulante de los AVK, el resultado final es un efecto anticoagulante.

El acenocumarol y la warfarina son los AVK más utilizados en nuestro medio. Ambos se absorben rápidamente por el tracto gastrointestinal tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones máximas en sangre a los 90 min de su administración. Sin embargo, el efecto farmacológico no se obtiene hasta transcurridas 72-96 h tras el inicio del tratamiento, tiempo necesario para que desaparezca gran parte de los factores carboxilados previamente sintetizados. Los AVK circulan unidos en gran parte a la albúmina y sólo la fracción libre en plasma es biológicamente activa, por lo que cualquier agente que desplace los AVK de su unión con la albúmina es capaz de aumentar su efecto. Los AVK son metabolizados en el hígado por el citocromo P450, alcanzando una vida media plasmática de aproximadamente 10 h para el acenocumarol y 40 h para la warfarina. Existen mutaciones en los genes de las isoformas del citocromo P450 que metabolizan los AVK que pueden contribuir a la gran variación interindividual de la respuesta a ellos. Por otro lado, las interacciones farmacológicas farmacocinéticas o farmacodinámicas son muy frecuentes (ver más adelante). Todo ello hace que el tratamiento con AVK requiera una monitorización de su efecto midiendo el tiempo de protrombina, expresado en forma de cociente inter-

nacional normalizado (INR). Durante los primeros días, la prolongación del INR refleja la acción de los AVK sobre la vía extrínseca de la coagulación, a través de la inhibición del factor VII, el cual tiene una vida media de 4-6 h. Los otros factores relacionados con la vía extrínseca y común (factores II, IX y X) no disminuyen de manera relevante durante varios días, por lo que el grado completo de anticoagulación no se alcanza hasta al cabo de unos días.

Limitaciones del tratamiento anticoagulante con antivitaminas K

Limitaciones relacionadas con la eficacia en prevención primaria

Los esfuerzos terapéuticos en prevención primaria se centran en el tratamiento anticoagulante en enfermedades que constituyen una fuente cardioembólica de alto riesgo. Esta prevención es de suma importancia, dado que el ictus cardioembólico es el subtipo etiológico de peor pronóstico vital y funcional[1,2], y además se ha comprobado que los pacientes que sufren un ictus y estaban recibiendo anticoagulantes tienen un ictus de menor gravedad y mortalidad[1]. Ejemplos típicos lo constituyen la FA, las valvulopatías, trombos cardíacos intracavitarios, miocardiopatía dilatada y el infarto agudo de miocardio reciente.

Los AVK con un INR entre 2 y 3 constituyen un tratamiento bien establecido para prevenir un primer ictus en pacientes con FA[3]. La aspirina debe reservarse a aquellos pacientes con contraindicaciones. Un metaanálisis reciente[4] evaluó los 29 ensayos disponibles de prevención de ictus en pacientes con FA. Comparado con el placebo, la warfarina (a dosis ajustadas según INR) se ensayó en 6 estudios y reduce el riesgo relativo de ictus en un 64% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 49-74), mientras que la aspirina (8 ensayos) tan sólo reduce este riesgo en un 22% (IC del 95%, 6-35). La frecuencia anual de ictus fue del 4,1% en prevención primaria y del 13% en el único estudio de prevención secundaria. La reducción absoluta del riesgo de ictus en prevención primaria osciló entre el 1,2 y el 4,7% por año, mientras que fue del 8,4% anual en el estudio de prevención secundaria. Esto significa que el número de pacientes a tratar con AVK en un año para evitar un ictus es de 37 en prevención primaria y de 12 en prevención secundaria. Se trata, por lo tanto, de un tratamiento con elevada eficacia, pero que obviamente tan sólo reduce el riesgo y por tanto se siguen presentando recurrencias.

Los ensayos clínicos suelen incluir pacientes muy seleccionados a los que se monitoriza de forma estricta. Por ello, es tranquilizador que los resultados de los ensayos clínicos con anticoagulantes se hayan replicado en estudios observacionales[5]. Un último ejemplo ha sido el estudio BAFTA *(Birmingham Atrial Fibrillation of The Aged)*[6], realizado en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), en los que nuevamente se demostró tras asignación aleatoria la superioridad de los anticoagulantes orales sobre la aspirina, tanto en términos de seguridad como de eficacia. La combinación de AVK y aspirina dobla el riesgo de hemorragia cerebral y por tanto debe reservarse para pacientes seleccionados, por ejemplo, los que deban anticoagularse y sean portadores de una endoprótesis arterial. Además, la administración de anticoagulantes orales a dosis bajas, solos o en combinación con aspirina, no es tan eficaz en la prevención de ictus.

Limitaciones relacionadas con la eficacia en prevención secundaria

Tras un ictus cardioembólico las recurrencias son frecuentes, del orden del 10% en el primer año. Para la prevención secundaria los anticoagulantes orales son claramente superiores a los antiagregantes o el placebo. Esta afirmación la extrapolamos de los estudios de prevención primaria, ya que existe un solo ensayo en el que se evaluaron los beneficios y riesgos de los AVK en pacientes con FA e ictus previo. En este estudio[7], el EAFT *(European Atrial Fibrillation Trial)*, se aleatorizaron 1.007 pacientes a warfarina (n = 225; INR diana = 3), aspirina (300 mg/d; n = 404) o placebo (n = 378). El 43% de los pacientes se incluyó en las primeras 2 semanas tras el ictus y el seguimiento medio fue de 2,3 años. El riesgo anual de ictus recurrente se redujo claramente en el grupo anticoagulado en comparación con el placebo (4 frente a 12%; $p < 0,001$), y warfarina también fue superior a aspirina (4 frente a 10%). Los autores concluyeron que los anticoagulantes orales deben administrarse cuanto antes mejor y de forma indefinida en pacientes con ictus cardioembólico. Otros estudios demostraron aumento en el riesgo de hemorragia para INR superiores a 3. Diversos estudios con asignación aleatoria han demostrado que los anticoagulantes no son adecuados para la mayoría de los ictus no cardioembólicos, exceptuando aquellos debidos a trombosis venosas, estados protrombóticos y disección arterial.

Limitaciones relacionadas con la seguridad

Todos los antitrombóticos, sean anticoagulantes, antiagregantes o trombolíticos, comportan un riesgo aumentado de hemorragia. Las hemorragias graves constituyen la complicación más importante de este tratamiento y se definen por su localización (intracraneales, retroperitoneales), por la necesidad de transfusión o, en general, por amenazar la vida del paciente o requerir su hospitalización. En general, el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores se incrementa en personas de edad avanzada (edad superior a 75 años), hipertensión arterial no controlada, abuso de alcohol, hepatopatía, antecedentes de enfermedad vascular cerebral y de hemorragia gastrointestinal, uso concomitante de antiagregantes, presencia de FA, insuficiencia renal, mal cumplimiento, inestabilidad en el INR, INR superior a 3 y anemia. Complicaciones inhabituales son la necrosis cutánea al inicio del tratamiento, comúnmente asociada a déficit de proteína C, alopecia, diarrea, náuseas, urticaria y prurito.

La frecuencia anual de hemorragias graves es del 1,2-7,1% en la práctica habitual, pero es inferior en los ensayos clínicos (0,5-4,2%), probablemente por haber incluido pacientes muy seleccionados. En cuanto a las hemorragias mortales, su incidencia anual es de 0-4,8%. El riesgo de complicaciones hemorrágicas parece aumentado en los primeros meses de tratamiento, tal vez porque el INR fluctúa más en este período. Las hemorragias menores son más frecuentes y las presenta anualmente al menos el 15% de los pacientes tratados[8].

La complicación más grave es la hemorragia intracraneal, que supone el 21,9% de las hemorragias mayores, pero el 52,4% de las hemorragias mayores mortales[9]. Comparado con pacientes que no reciben AVK, el riesgo de hemorragia mayor aumenta 7-10 veces, con un riesgo anual absoluto alrededor del 1,8% en pacientes con riesgo de padecer un ictus[10]. La hemorragia intracerebral constituye el 70% de las hemorragias cerebrales atribuidas a AVK (HIC-AVK); el resto, 30%, son hemorragias subdurales. En una serie[11] de 170 HIC-AVK, 79 fueron intracerebrales, 71 subdurales, 6 subaracnoideas, 5 intraventriculares, 1 epidural y 8 parenquimatosas y subdurales.

La HIC-AVK es una complicación de elevada mortalidad, del 60-67%. Tanto los beneficios como los riesgos de la anticoagulación son máximos en ancianos. En la mayoría de estudios con pacientes de edad superior a los 60 años tratados con intensidades convencionales de anticoagulación, la tasa absoluta de HIC-AO se sitúa entre el 0,3 y el 1% anual[5,9,12], pero hay estudios con una tasa tan alta como del 2,5%[13].

Los motivos del aumento de HIC en pacientes que reciben AVK son conocidos en parte: *1)* intensidad de la anticoagulación. El riesgo aumenta cuando el INR es superior a 3 o a 4 según los diferentes estudios[11,12], pero desconocemos la explicación de este riesgo. Aparentemente, los AVK no provocan lesión vascular, no inhiben la reparación de los vasos ni inducen directa o indirectamente su ruptura. Se ha postulado que desenmascaran el sangrado subclínico que ocurre sobre todo en ancianos, especialmente en los que son hipertensos o tienen enfermedad cerebrovascular previa. Aunque el INR es un factor de riesgo independiente repetidamente demostrado, no es suficiente para explicar la mayoría de casos. Es importante destacar que el 62% de los pacientes con HIC-AVK tiene un INR entre 2 y 3 en el momento de la hemorragia y, por tanto, estas hemorragias no están en clara relación con una anticoagulación excesiva y la optimización de la dosis de AO para mantener los márgenes de forma más estricta no eliminaría el riesgo de HIC-AVK; *2)* antecedente de enfermedad cerebrovascular previa. Los pacientes con antecedentes de ictus tienen un riesgo aumentado a más del doble si son tratados con AO en comparación con los que no tienen este antecedente[12]; *3)* el control de la presión arterial reduce significativamente el riesgo de HIC-AO[14]; *4)* edad. El riesgo de HIC-AVK aumenta con la edad, especialmente por encima de los 80 años[15]. Por ejemplo, los pacientes del grupo de edad de más de 85 años tienen 2,5 veces más riesgo que los de 70-74 años. Se han sugerido las siguientes explicaciones: que los pacientes de mayor edad metabolizan más lentamente los AO, tienen más interacciones medicamentosas debido a la politerapia, y que padecen otras enfermedades como la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, cáncer, enfermedad cerebrovascular, angiopatía amiloidea y leucoaraiosis, que aumentan el riesgo de hemorragia; *5)* inicio y duración del tratamiento. Es evidente que cuanto más dura el tratamiento, mayor es el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Pero debe destacarse que el riesgo es mucho más marcado durante los primeros meses del tratamiento[13], sugiriendo que algunos pacientes son especialmente vulnerables a esta complicación y debutan antes, y que durante estos meses es más difícil conseguir el control óptimo. Por ejemplo, en una serie el 70% de HIC-AVK se presentó durante el primer año de seguimiento, y *6)* otros factores de riesgo. Se han descrito polimorfismos genéticos que determinan el 50% de las variaciones interindividuales en el metabolismo de la warfarina, aunque no se ha encontrado relación con el grado de estabilidad de la anticoagulación ni con el riesgo hemorrágico. La asociación con aspirina duplica la frecuencia de hemorragia cerebral. También se han descrito otros factores: las caídas, la ingesta aguda de alcohol, el tabaquismo, la insuficiencia renal, la hepatopatía, la ingesta de otros antiinflamatorios, el cáncer y la raza caucásica. Diversas evidencias sugieren que la existencia de una vasculopatía cerebral previa, ya sea hipertensiva o amiloidea, aumenta considerablemente el riesgo de HIC-AVK. Esto es especialmente importante ya que actualmente la resonancia magnética es capaz de detectar ambas, la leucoaraiosis y los microsangrados, como marcadores de vasculopatía hipertensiva o amiloidea[16,17]. Por ello, es posible que la realización de una resonancia magnética en pacientes candidatos a recibir AO de forma indefinida permita seleccionar mejor a los pacientes que mejor se beneficiarán de este tratamiento y descartar a aquellos con un riesgo de HIC-AVK que sobrepasa el beneficio de prevención esperado.

Limitaciones relacionadas con la necesidad de monitorizar el efecto anticoagulante

Es ampliamente conocida la variabilidad del efecto anticoagulante de un paciente a otro o en un mismo paciente en diferentes momentos, a pesar de utilizar dosis parecidas. Esto obliga a la monitorización clínica y también analítica frecuente del tratamiento mediante el INR. Se trata de un procedimiento que interfiere en la calidad de vida de los pacientes. Obliga a acudir a un centro; requiere una extracción de sangre, esperar su resultado y el consiguiente ajuste de dosis por un médico. En el caso de pacientes con ictus, las incomodidades derivadas de la monitorización se agravan por las frecuentes dificultades en la movilización que presentan estos pacientes, asociadas a las secuelas del ictus, su avanzada edad y su frecuente comorbilidad. Además, se complica por la dificultad en comprender y memorizar los detalles del tratamiento, debido a que se trata de una población de edad avanzada y a menudo con déficit de lenguaje y memoria y con una proporción importante de pacientes con deterioro cognitivo. Representa, además, una sobrecarga para los familiares.

Los centros hospitalarios encargados de monitorizar el tratamiento a menudo se encuentran sobrecargados debido a la demanda creciente. Por ello se están potenciando otras opciones para simplificar el tratamiento anticoagulante. Por ejemplo, se ha demostrado la eficacia del uso de monitores portátiles de INR mediante los que el propio paciente, sus cuidadores o personal sanitario no especializado pueden obtener el INR en el domicilio del paciente y realizar el autoajuste, con la consiguiente reducción del número de visitas al hospital[18,19].

El tratamiento con AVK tiene un inicio de acción lento, lo que ofrece dificultades debido al solapamiento con anticoagulantes parenterales. La variabilidad individual en la respuesta antes mencionada es debida a múltiples factores, tales como:

Tabla 1 Interacciones de los antagonistas de la vitamina K con fármacos de uso común

Potenciación del efecto anticoagulante
Amiodarona
Andrógenos
Clofibrato
Disulfiram
Eritromicina
Fluconazol
Fluoxetina
Metronidazol
Oxicams (piroxicam y otros)
Fenilbutazona
Salicilatos (dosis altas)
Sulfinpirazona
Tamoxifeno
Hormona tiroidea
Trimetoprim-sulfametoxazol
Disminución del efecto anticoagulante
Fármacos antitiroideos
Barbitúricos
Carbamacepina
Colestiramina
Glutetimida
Rifampicina
Metamizol

1. Variaciones genéticas y raciales en su metabolismo, que implican requerimientos variables de dosis. Se han descrito casos de resistencia hereditaria o adquirida. El metabolismo de los AVK depende de las variaciones genéticas de las enzimas citocromo P-450 2C9 (CYP2C9) y epóxido-reductasa de la vitamina K (VKORC1). En la actualidad, a pesar de que se han propuesto algoritmos complejos para estimar las dosis individualizadas de warfarina que requiere un paciente determinado en función de los polimorfismos de estos genes, la farmacogenética aplicada al tratamiento con AVK no se recomienda en las guías de práctica clínica.
2. Interacciones múltiples con alimentos y fármacos, que exigen la monitorización frecuente del INR. Gran cantidad de fármacos de uso común puede interferir con los anticoagulantes orales AVK, tanto potenciando su efecto como reduciéndolo. En la tabla 1 se presenta una lista resumida de los fármacos que interaccionan frecuentemente con los AVK.
   Los alimentos como el aguacate y el té verde, o en general los alimentos con alto contenido en vitamina K, pueden inhibir el efecto anticoagulante, aunque se precisan grandes cantidades. Por ejemplo, 250 g de espinacas o de brócoli ingeridos de forma aislada no afectan al tiempo de protrombina, pero sí cantidades superiores. Las variaciones dietéticas bruscas pueden ser también una fuente de variabilidad del efecto. El ginseng y el ajo pueden reducir las concentraciones de AVK, y la ingesta concomitante de ginkgo se asocia a complicaciones hemorrágicas. Las situaciones intercurrentes como neumonías, diarrea o cirugía interfieren también en la estabilidad del efecto anticoagulante.
3. El índice terapéutico limitado también obliga a la monitorización frecuente del INR. Así, la eficacia de la anticoagulación es máxima con INR entre 2 y 3, pero se pierde por debajo de 2 y aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores por encima de 3[4]. Sin embargo, a pesar de llevar a cabo controles repetidos, los pacientes suelen estar, de manera global, fuera de rango en la tercera parte de las determinaciones. Un estudio[5] realizado en 11.526 adultos con FA mostró que el 62,5% de las determinaciones de INR se encontraba entre 2 y 3, el 10,7% por encima de 3, y el 26,8% por debajo de 2. Los resultados son mejores si los pacientes son atendidos en clínicas especializadas en la monitorización de este tratamiento.
4. Falta de cumplimiento.

Consecuencias de las limitaciones de los fármacos antagonistas de la vitamina K

Las barreras que se interponen en el tratamiento con AVK afectan tanto a los pacientes como a los propios médicos. La barrera más importante es, por supuesto, la incomodidad que suponen las analíticas repetidas y la necesidad de controlar las posibles interacciones con alimentos y fármacos, pero también la amenaza de las complicaciones hemorrágicas. En comparación con los médicos, los pacientes temen más al ictus y menos a las complicaciones hemorrágicas. La resistencia de los médicos a prescribir AVK se basa a menudo en una interpretación exagerada del riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas; la sobreestimación de riesgos asociados; la infraestimación del riesgo de ictus; el desconocimiento del riesgo real de embolismo sistémico sin tratamiento, y la falta de experiencia en el manejo de estos fármacos. Como ejemplo de la infrautilización de los fármacos AVK cabe señalar un estudio realizado en 4.843 pacientes mayores de 65 años de edad. En el 4,7% de los pacientes se encontró una FA y se consideró que el 61% era candidato a recibir AVK. Sin embargo, tan sólo en el 23% se prescribió el tratamiento[20]. En un estudio multicéntrico realizado en hospitales norteamericanos, la prescripción al alta de warfarina a los pacientes en los que estaba indicada sólo alcanzó al 54% de ellos, incluyendo los de riesgo elevado[21]. La edad superior a los 80 años y la sospecha de un riesgo hemorrágico incrementado fueron predictores negativos de la prescripción. Un estudio europeo multicéntrico concluyó que tan sólo un 67% de los pacientes en los que estaba indicado el tratamiento lo estaba recibiendo[22] y es probable que en la "vida real" los porcentajes sean sensiblemente inferiores.

Los anticoagulantes AVK no son fármacos bien tolerados, especialmente en pacientes de edad avanzada. En un reciente estudio[13] se analizó la frecuencia de hemorragia mayor y la tolerancia a la warfarina durante el primer año de tratamiento en un grupo de pacientes de edad avanzada con FA. El estudio partía de la sospecha de la infraestimación de la frecuencia de hemorragias mayores debido a la falta de estudios con pacientes de edad superior a los 80 años; la falta de análisis de las primeras semanas o meses de tratamiento, y la falta de estudio de pacientes que reciben el tratamiento de novo. El estudio evaluó a 472 pacientes mayores de 65 años, de los que 153 tenían una edad igual o superior a los 80 años. Durante el primer año de tratamiento, 26 pacientes sufrieron una hemorragia grave

(con un porcentaje de 7,2 por 100 personas y año) y la frecuencia de hemorragia intracerebral fue del 2,5%. Más de la mitad de las hemorragias ocurrió en los 3 primeros meses de tratamiento. Al finalizar el año de tratamiento, 134 pacientes (28%) lo habían suspendido. En el subgrupo de pacientes de edad igual o superior a los 80 años, el motivo para suspender el tratamiento fue de seguridad en el 81% (lo que incluye hemorragias, caídas, falta de cumplimiento correcto, coagulopatía y reacción dermatológica). Para los menores de 80 años, la suspensión del tratamiento por motivos de seguridad fue tan sólo del 37%.

Conclusiones

Los anticoagulantes orales AVK se han mostrado claramente eficaces en ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria de ictus. Sin embargo, tienen 2 limitaciones inherentes principales: *a)* su ventana terapéutica es limitada, y *b)* la relación entre la dosis y la respuesta es variable. Su consecuencia es la necesidad de monitorización y el riesgo asociado de complicaciones hemorrágicas. Paradójicamente, los pacientes de edad avanzada son los que más se benefician del tratamiento, pero también los que tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas graves, especialmente la hemorragia intracraneal. Todo ello lleva a menudo a no prescribir esta medicación a pacientes en los que está claramente indicada.

Las dificultades en el manejo de los anticoagulantes orales tipo AVK requieren la búsqueda de nuevos anticoagulantes que faciliten su administración con igual o mejor eficacia y menor riesgo. El anticoagulante oral que deba administrarse de forma indefinida debería tener una buena biodisponibilidad; carecer de interacciones con alimentos u otros fármacos; tener un inicio de acción rápido; una amplia ventana terapéutica; una respuesta anticoagulante predecible (y por tanto, sin necesidad de monitorización); disponer de un antídoto; carecer de toxicidad, y tener un coste económico razonable. La introducción reciente de nuevos anticoagulantes nos acerca a este anticoagulante óptimo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2003;349:1019-26.
2. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the german stroke data bank. Stroke. 2001;32:2559-66.
3. Fuentes B, Díez Tejedor E, Gil-Núñez A, Gil-Peralta A, Matías-Guiu J, por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 133-83.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-67.
5. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: How well do randomized trials translate into clinical practice? JAMA. 2003;290:2685-92.
6. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, bafta): A randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:493-503.
7. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet. 1993;342:1255-62.
8. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ. 2002;325:828-31.
9. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. JAMA. 2002;288:2441-8.
10. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke. 2006;37:256-62.
11. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2004;141:745-52.
12. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke. 2005;36:1588-93.
13. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation. 2007;115:2689-96.
14. Arima H, Hart RG, Colman S, Chalmers J, Anderson C, Rodgers A, et al. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. Stroke. 2005;36:2164-9.
15. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The national consortium of anticoagulation clinics. Ann Intern Med. 1996;124:970-9.
16. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. Neurology. 2000;55:947-51.
17. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. Neurology. 2002;59:193-7.
18. Heneghan C, Alonso-Coello P, García-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006;367:404-11.
19. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;142:1-10.
20. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. Lancet. 1998;352:1167-71.
21. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1729-36.
22. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2006;27:3018-26.