



## EDITORIAL

# Nuevas perspectivas en la anticoagulación oral preventiva

## New perspectives on oral preventive anticoagulants

Belén Enfedaque Montes<sup>a,\*</sup> y Elisenda Sant i Arderiu<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Equip Atenció Primària La Sagrera, Grupo Anticoagulación Oral de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, ICS, Barcelona, España

<sup>b</sup>Equip Atenció Primària Casanova, Grupo Anticoagulación Oral de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, CAPSE, Barcelona, España

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2010

El tratamiento anticoagulante oral (ACO) se encuentra ampliamente difundido en la población para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)<sup>1</sup> y para la prevención del ictus<sup>2</sup>. La profilaxis de ictus en fibrilación auricular (FA) es la indicación más frecuente y su incidencia es creciente debido al envejecimiento de la población<sup>3</sup>.

Desde hace más de 50 años, se utilizan ACO antivitamina K (avK), la warfarina y el acenocumarol, pero estos fármacos tienen una serie de características que hacen difícil su manejo, tanto a clínicos como a las personas que tienen que tomarlos.

Tienen una ventana terapéutica estrecha, por debajo de la cual desaparece la prevención de embolia, mientras que por encima aumenta el riesgo de hemorragia. Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas conllevan que la dosis necesaria deba establecerse para cada individuo y que además sea variable en el tiempo, a lo que se suman sus múltiples interacciones. Como consecuencia, el tratamiento va asociado, indefectiblemente, a controles analíticos de rango (INR), cuando menos mensuales. Hay que añadir las dificultades ligadas a las exploraciones y los tratamientos invasivos, para los que será necesario sustituir los avK por fármacos con menor riesgo de sangrado (heparinas, habitualmente)<sup>4</sup>. Todo ello obliga a organizar circuitos para el control del INR, ya sea a nivel hospitalario, ambulatorio,

autocontrol o mixto; por otra parte, en ocasiones se ha de prescindir de su indicación en aquellos individuos en los que, por la dificultad que entraña el tratamiento, el riesgo supera los beneficios<sup>5</sup>.

Las características ideales, pues, de los ACO, serían que tuvieran un inicio rápido de acción y una vida media corta —para no necesitar una terapia puente y ser fácilmente manejables ante el riesgo de hemorragia—, una farmacocinética y un efecto anticoagulante predecibles —para dosificar cómodamente y sin necesidad de controles de rango—, pocas interacciones farmacológicas y alimentarias, disposición de antídoto y un coste razonable. No es de extrañar, pues, que en los últimos años la industria farmacéutica dedique grandes esfuerzos en la investigación del «nuevo ACO» o las «heparinas orales», como también se han llamado, estando en marcha múltiples ensayos clínicos de fármacos que actúan a diferentes niveles de la cascada de la coagulación<sup>6</sup>.

El primer fármaco que se comercializó en este sentido fue el ximelagatran: ACO, con dosis fija, sin necesidad de controles, sin antídoto, llegó a aprobarse en Europa en el año 2004 para la profilaxis de la ETV en cirugía ortopédica mayor. Sin embargo, provocaba un aumento de transaminasas y después de varios casos de hepatitis fulminante fue retirado en el año 2006.

Recientemente hemos asistido a la presentación de los resultados de los ensayos clínicos de fase III del dabigatran, y próximamente y muy probablemente llegarán otras moléculas: rivaroxaban, apixaban, betrixaban, Du-176b, YM150, LY-517717, PD 0348292; son ejemplos de algunas que se encuentran en distintas fases de desarrollo<sup>7</sup>.

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.aprim.2009.10.018

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: menfedaque.bcn.ics@gencat.cat  
(B. Enfedaque Montes).

Dabigatran es un ACO que debe su efecto a la actuación, muy específica y selectiva, sobre la trombina, tanto libre como unida al trombo.

De administración oral, a dosis fija, una o dos veces al día, según sea la indicación. Su inicio de acción es rápido, entre 3–6 h. Tiene una vida media de 14–17 h; se elimina, en un 80%, por vía renal. Los primeros estudios finalizados en fase III, que llevaron a su aprobación, en diciembre de 2008 en España, para la indicación de profilaxis de ETV en cirugía ortopédica electiva de extremidad inferior, demostraron, en conjunto, que dabigatran (dosis de 150 mg o bien 220 mg una vez al día) no era inferior a enoxaparina para la profilaxis ni para la mortalidad por cualquier causa; las hemorragias tampoco fueron superiores<sup>8</sup>. El tratamiento para estas indicaciones dura entre 10 y 30 días, está contraindicado en la insuficiencia renal grave y no ha demostrado interferencias con otros fármacos de uso común (sí se observó una reducción de la biodisponibilidad con omeprazol, inicialmente sin repercusión clínica). En lo que se refiere al tratamiento de la hemorragia, no tiene antídoto, hay que retirar el fármaco y garantizar la diuresis, y es dializable<sup>9</sup>.

En agosto de 2009, en el European Society of Cardiology Congress de Cardiology, en Barcelona, se presentaron los resultados del ensayo RE-LY para la profilaxis en FA: se estudiaron 18.000 pacientes durante 1–3 años y también se demostró la no inferioridad del dabigatran respecto a la warfarina, a dosis ajustada para INR entre 2–3, para la prevención del ictus. En este ensayo, con dabigatran a dosis 110 mg dos veces al día, el riesgo de hemorragia fue menor, y con dosis de 150 mg dos veces al día, parece que la reducción del riesgo de ictus era mayor que con warfarina<sup>10</sup>.

Rivaroxaban es un inhibidor del factor Xa, cuenta también con resultados de no inferioridad favorables respecto a warfarina para la prevención de ETV en cirugía ortopédica y, entre otros, se encuentra en marcha el ensayo en fase III, con 14.000 pacientes, para la profilaxis en FA (previsto que acabe en junio de 2010)<sup>11</sup>.

Así pues, el futuro se prevé optimista. Quedan, no obstante, cuestiones por resolver, como indicaciones por estudiar —por ejemplo las prótesis cardíacas—, cómo podemos monitorizar el efecto de estos fármacos, qué repercusión puede tener el hecho de que no dispongan de antídoto, qué efectos observaremos con su uso a largo plazo —no es lo mismo hacer un tratamiento corto, como en la cirugía ortopédica— y si podremos asumir los costes de estos fármacos.

Y otra gran pregunta: ¿cómo garantizaremos el cumplimiento terapéutico? Sabemos que en general es bajo, entre

un 30–50%<sup>12</sup> para la prescripción general: ¿se tomarán los pacientes el tratamiento? Ahora pasan un «examen» con el control mensual, y los pacientes, hemos dicho, están implicados en el manejo del fármaco: ¿podrá generalizarse el uso, con garantías de cumplimiento, de los nuevos anticoagulantes orales? ¿Se reproducirán los resultados obtenidos en los ensayos en la población general?

Parece que en breve podremos responder a estas cuestiones.

## Bibliografía

1. Charles M, Samama CM, Michael R, Lassen MR, Clifford W, Colwell CW, William H, Geerts WH, et al. Heit, JA Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*. 2008;133:381S–453S.
2. Daniel E, Singer DE, Gregory W, Albers GW, James E, Dalen JE, et al. Manning Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:546S–92S, doi:10.1378/chest.08-0678.
3. 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. *Circulation*. 2006;114:722–5.
4. Anticoagulación oral. FMC 2004; 11.
5. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Protocols per al control del tractament anticoagulant. <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/pdf/protta.pdf>.
6. Jeffrey I, Weitz, Jack Hirsh, Meyer M. Samama New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:234S–56S, doi:10.1378/chest.08-0673.
7. Marco P, Tarin F, Lucas J. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:66–9.
8. Dabigatran etexilate vs enoxaparine for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement; a randomised, double blind, non inferiority trial. *The Lancet*, vol. 370, Sept 2007.
9. Lassen MR, Laux V. Emergence of new oral antithrombotics: a critical appraisal of their clinical potential. *Vascular Health and Risk Management*. 2008.
10. Stuart J, Connolly MD, Michael D, Ezekowitz MB, Ch.B., D. Phil, et al. Dabigatran versus warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361.
11. Haremborg J, Wehling M. Current and future Prospects for anticoagulant Therapy. Inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semen Thromb Haemost*. 2008;39:57.
12. Llibre Blanc. Consens sobre les activitats preventives en Atenció Primària, 2° ed. Barcelona, Direcció General de Salut Pública. 2006.