

El laboratorio de hemostasia en la era
de los anticoagulantes orales directos (DOACs)

The hemostasis laboratory in the era
of direct oral anticoagulants (DOACs)

**Los anticoagulantes orales de acción directa
(DOACs) en la práctica clínica.
¿Son todos seguros y eficaces?
¿Cómo seleccionar el más indicado?**

**DOACs in clinical practice. Are they all safe and effective?
How to select the best option?**

Puente D

Lugar de trabajo Fundacion Favaloro

dppe@hotmail.com



**CURSO
PRE CONGRESO**

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 18-21
Septiembre 2016

Palabras clave: apixaban,
dabigatran,
rivaroxaban.

Keywords: apixaban,
dabigatran,
rivaroxaban.

El uso de anticoagulantes para la prevención y tratamiento de patología tromboembólica es una práctica utilizada desde hace más de 60 años. Las drogas antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol, lograron una reducción relevante en la disminución de eventos trombóticos y constituyen una de las estrategias más ampliamente difundidas y exitosas de la clínica. Pero su manejo plantea dificultades de diversa índole: ventana terapéutica estrecha, variabilidad individual dosis-respuesta, múltiples interacciones medicamentosas, la necesidad de monitoreos periódicos para el ajuste de dosis, entre otras. A su vez, requiere de personal médico entrenado con experiencia que pueda manejar las interurrencias y complicaciones que presenten los pacientes. Estas circunstancias derivaron en la

subutilización sistemática de estas drogas principalmente como prevención del ACV isquémico en pacientes portadores de fibrilación auricular (FA)⁽¹⁾. Desde hace varios años se introdujo un nuevo tipo de drogas anticoagulantes, los DOACs, moléculas dirigidas contra blancos específicos con un manejo más sencillo y con una eficacia y perfil de seguridad potencialmente mayor a la de los dicumarínicos. Actualmente contamos en nuestro país con 3 drogas: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. El dabigatrán es una prodroga dirigida contra el factor II (trombina). Presenta una vida media de 12 a 17 hs y su mecanismo de eliminación es principalmente renal (80%). El rivaroxabán es una droga antifactor X, de alta biodisponibilidad, y unión a proteínas plasmáticas.

A diferencia del dabigatrán sólo un 33% se elimina a través de la orina y los alimentos pueden aumentar su absorción, sobre todo en los pacientes que reciben dosis superiores a los 10 mg.

El apixabán también es una droga anti X con una vida media de 8 a 15 hs, su eliminación se divide en renal 25%, heces y hepática.

Las 3 drogas han sido probadas con éxito en ensayos clínicos, tanto en la profilaxis de la trombosis en la cirugía ortopédica, en la prevención del accidente cerebrovascular en FA no valvular como en el tratamiento del tromboembolismo venoso.

Estudios en prevención del accidente cerebrovascular en FA

Se realizaron 3 ensayos clínicos de fase III, en los que se comparaba cada una de estas drogas contra el patrón oro (warfarina). Hubo un cuarto estudio que comparó al apixabán contra el ácido acetil salicílico. Todos tenían como punto final primario de eficacia la presentación de un ACV isquémico o hemorrágico o una embolia sistémica (ES). Respecto a la seguridad se tomaban en consideración los sangrados mayores (SM) y/o no mayores pero clínicamente relevantes (SNMCR).

* **RELY** incluyó 18000 pacientes con diagnóstico de FA y un puntaje CHADS2 igual o mayor a 1 (media 2.1); randomizados a dabigatrán (en 2 dosis 150 mg o 110 mg cada 12hs) o a warfarina.

Resultados. El accidente cerebrovascular o la ES se presentaron en 182 pacientes de la rama que recibía 110 mg de dabigatrán (1.53%/año), 134 de la rama de 150 mg (1.11%/año), y 199 pacientes de la rama warfarina (1.69%/año). Ambas dosis mostraron ser no inferiores a la warfarina ($p < 0.001$) y la dosis de 150 mg mostró ser superior (riesgo relativo: 0.66; 95% IC: 0.53 a 0.82; $p < 0.001$). El porcentaje de SM fue 3.36%/año en el grupo warfarina, comparado con 2.71%/año del grupo que recibía 110 mg de dabigatrán (RR, 0.80; 95% IC 0.69 a 0.93; $p = 0.003$) y 3.11%/año del grupo que recibía 150 mg (RR, 0.93; 95% IC 0.81 a 1.07; $p = 0.31$). Los efectos adversos que fueron más frecuentes en el grupo dabigatrán incluyeron los síndromes coronarios, la hemorragia gastrointestinal y la dispepsia⁽²⁾.

* **ROCKET AF** incluyó 14000 pacientes con FA y puntaje CHADS2 igual o mayor a 2 (media 3.5);

randomizados a rivaroxabán (en dosis 20 mg/día) o a warfarina.

El accidente cerebrovascular o la ES ocurrieron en 188 pacientes del grupo rivaroxabán (1.7%/año) y en 241 pacientes del grupo warfarina (2.2%/año) (hazard ratio (HR) del grupo rivaroxabán 0.79; IC 95% 0.66 a 0.96; $p < 0.001$ para no inferioridad). Respecto al sangrado, se documentaron eventos en 1475 pacientes del grupo rivaroxabán y en 1449 pacientes del grupo warfarina (14.9% y 14.5%/año, respectivamente; HR para rivaroxabán, 1.03; 95% IC: 0.96 a 1.11; $p = 0.44$). La incidencia de SNM fue similar en ambos grupos (3.6% rivaroxabán y 3.4%, warfarina; $p = 0.58$). La ocurrencia de hemorragia intracraneana fue menor en el grupo rivaroxabán (0.5% vs. 0.7%/año; HR, 0.67; 95% IC 0.47 a 0.93; $p = 0.02$) a diferencia del sangrado gastrointestinal, que fue más frecuente en el grupo rivaroxabán, 224 eventos (3.2%), comparados con 154 del grupo warfarina (2.2%, $p < 0.001$)⁽³⁾.

* **ARISTOTLE** incluyó 18000 pacientes con diagnóstico de FA y un puntaje CHADS2 igual o mayor a 1 (media 2.1); randomizados a apixabán (5 mg cada 12 hs) o a warfarina. El accidente cerebrovascular o la ES se presentaron en 212 pacientes de la rama apixabán (1.27%/año) comparado con 265 pacientes de la rama warfarina (1.60%/año) (HR apixabán, 0.79; 95% IC 0.66 a 0.95; $p < 0.001$ para no inferioridad). El SM ocurrió en 327 pacientes del grupo apixabán (2.13%/año), comparado con 462 del grupo warfarina (3.09%/año) (HR, 0.69; 95% IC, 0.60 a 0.80; $p < 0.001$). El porcentaje de hemorragias intracraneales fue 0.33%/año en el grupo apixabán y 0.80%/año en el de warfarina (HR 0.42; 95% IC, 0.30 a 0.58; $p < 0.001$), y el de los sangrados en general fue 25.8%/año en los pacientes que recibían warfarina y 18.1%/año en los que tomaban apixabán ($p < 0.001$)⁽⁴⁾.

El estudio **AVERROES**, a diferencia de los anteriores, incluyó un número menor de pacientes (aproximadamente 5600) con diagnóstico de FA que tuvieran contraindicación de cualquier causa para recibir warfarina (incluyendo a la negativa de los pacientes a este tratamiento o la percepción de los médicos tratantes de la inconveniencia de esta terapéutica para el paciente en particular) y se los randomizó en 2 grupos, uno que recibía ácido acetil salicílico

(dosis 81 mg/día) y otro que recibía apixabán (dosis 2,5 mg cada 12 hs). Como era esperable el grupo aspirina presentó una mayor incidencia de eventos primarios 113 (3.7%/año) contra 51 (1.6%/año) de los pacientes asignados a la rama apixabán (HR apixabán, 0.45, 95% IC 0.32 a 0.62; $p < 0.001$). Los porcentajes correspondientes a ACV isquémico fueron 1.1%/año y 3.0%/año (HR apixabán, 0.37; 95% IC 0.25 a 0.55; $p < 0.001$) Hubo 44 SM (1.4%/año) en los pacientes que recibían apixabán y 39 (1.2%/año) en los del grupo aspirina (HR apixaban, 1.13; 95% IC 0.74 a 1.75; $p = 0.57$) Este estudio demostró que el apixabán resultaba una opción segura para pacientes que habían sido descartados para el tratamiento anticoagulante tradicional con una mayor eficacia que la aspirina y una incidencia de sangrados similar. Comparando los resultados de estos estudios, podemos extraer algunas conclusiones:

- 1- las 3 drogas tuvieron un manejo sencillo, sobre la base de dosis fijas. A su vez, resultaron útiles y seguras y en algunos casos mejores que la warfarina. El dabigatrán en la dosis de 150 mg cada 12 hs resultó ser la droga más efectiva.
- 2- el antecedente de hemorragia digestiva limita el uso de dabigatrán y de rivaroxabán.
- 3- en los pacientes con historia personal de síndrome coronario es aconsejable utilizar rivaroxabán o apixabán.
- 4- la insuficiencia renal es una contraindicación para el uso de estas drogas y el monitoreo periódico de esta variable es mandatorio en el seguimiento de estos pacientes.
- 5- la indicación de aspirina en estos pacientes resulta inadecuada.

Los DOACs en la vida real

Los estudios de fase III son el patrón oro para evaluar la eficacia y seguridad de las nuevas drogas, pero en general se apartan de la práctica habitual. Los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes no reflejan a los enfermos que se atienden todos los días, en general se seleccionan de modo tal que la traspolación de los resultados resulta imprecisa y no siempre confiable.

Diferentes estudios de seguimiento de los DOACs en la vida real se están llevando a cabo, tanto por investigadores o entidades independientes (como el seguro de salud de EEUU) como por los laborato-

rios a cargo de su comercialización. Algunos datos presentados en el último año resultan alentadores, ya que demuestran una correlatividad entre los hallazgos de los estudios clínicos y la práctica diaria⁽⁶⁾. Es importante establecer que en estas drogas el problema de la adherencia es relevante, en virtud de su vida media, el efecto terapéutico se acorta en el tiempo por lo que el incumplimiento en la dosificación adecuada expone a los pacientes a periodos sin protección. En este sentido generar estrategias que fortalezcan la aceptación del paciente es uno de los desafíos a futuro.

Dentro de las dificultades no debe descartarse el problema del costo económico. Estos fármacos aun no cuentan con una cobertura amplia en los sistemas de salud y se vuelven inaccesibles para gran parte de la población candidata a recibirlos.

En resumen, los DOACs son fármacos útiles y seguros, y su uso probablemente se extienda en los próximos años, reemplazando a los antivitamina K en muchas de sus indicaciones. Pero es necesario valorar a cada paciente en particular a la hora de elegir la droga más conveniente, teniendo en cuenta factores tan diversos como sus antecedentes patológicos, su función hepática o renal y hasta su estilo de vida.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios de parte de Bayer y Bristol Myers Squibb por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Maria Lamassa, Antonio Di Carlo, Giovanni Pracucci, Anna Maria Basile, Gloria Trefoloni, Paola Vanni, Stefano Spolveri, Maria Cristina Baruffi, Giancarlo Landini, Augusto Ghetti, Charles D. A. Wolfe, Domenico Inzitari. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe. Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001; 32: 392-398.

2. Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 September 17; 361:1139-1151.
3. Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 September 8; 365:883-891.
4. Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 September 15; 365:981-992.
5. Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, M.B., B.S., Campbell Joyner, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Robert Hart, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Greg Flaker, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., Rafael Diaz, M.D., Mario Talajic, M.D., Jun Zhu, M.D., Prem Pais, M.B., B.S., M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Patrick Commerford, M.B., Ch.B., Ru San Tan, M.B., B.S., Kui-Hian Sim, M.B., B.S., Basil S. Lewis, M.D., Walter Van Mieghem, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Jae Hyung Kim, M.D., Ph.D., Fernando Lanus-Zanetti, M.D., Antonio Gonzalez-Hermosillo, M.D., Antonio L. Dans, M.D., Muhammad Munawar, M.D., Ph.D., Martin O'Donnell, M.B., Ph.D., John Lawrence, M.D., Gayle Lewis, Rizwan Afzal, M.Sc., and Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil., for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 March 3; 364:806-817.
6. Torben Bjerregaard Larsen, Flemming Skjøth, Peter Brønnum Nielsen, Jette Nordstrøm Kjældgaard, Gregory Y H Lip. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016;353.