



Estudio descriptivo retrospectivo sobre anticoagulantes orales directos en la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel

Ciclo de Metodología Científica II

2017

Grupo: 9

Tutor: Asistente Dra. Mariana Mieres, Prof. Adj. Dra. Maynés Lopez - Clínica Médica “1”

Estudiantes: Br. Florencia Benítez,

Br. Gian Luca Borrone,

Br. Emiliano Cabrera,

Br. Agustina Calvette,

Br. Victoria Canto,

Br. Maximiliano Falcón,

Contenido

<i>Resumen</i>	3
<i>Introducción</i>	4
<i>Marco teórico</i>	5
<i>Objetivos</i>	9
<i>Metodología</i>	10
<i>Estudio de la población</i>	10
<i>VARIABLES</i>	10
<i>Normas éticas</i>	13
<i>Resultados</i>	14
<i>Discusión</i>	15
<i>Conclusiones y perspectivas</i>	17
<i>Referencias bibliográficas</i>	18
<i>Agradecimientos</i>	22
<i>Anexos</i>	23

Resumen

El propósito del presente trabajo es describir la experiencia con el uso de los anticoagulantes orales directos, en la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel.

Se realiza un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, en el cual se analizan las historias clínicas de los pacientes de dicha policlínica que estén actualmente en tratamiento con estos fármacos. Para ello se valorarán variables demográficas, comorbilidades, indicación, motivos de elección y complicaciones del tratamiento.

Los resultados encontrados muestran que de 200 pacientes que se asisten en la policlínica, 20 están en tratamiento con anticoagulantes orales directos, específicamente con rivaroxabán. Dentro de estos, la indicación predominante fue fibrilación auricular no valvular, y el motivo de elección más frecuente fue el INR lábil.

Se concluye que, a pesar de tratarse de pocos pacientes, las indicaciones se adecuan a las aprobadas para estos medicamentos y que no se presentaron complicaciones mayores debidas al tratamiento.

Palabras claves: ACOD, rivaroxabán, fibrilación auricular no valvular, INR lábil.

Introducción

La anticoagulación oral durante décadas, se ha realizado con fármacos antagonistas de la vitamina K. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) son una alternativa al uso de los antagonistas de la vitamina K en determinadas circunstancias¹. Existen cuatro fármacos aprobados para su uso clínico, tres inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán).

Las indicaciones actualmente aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para estos fármacos incluyen: profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada (prótesis de rodilla o cadera), tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, y por último prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA)². Varios estudios han demostrado que estos fármacos son equivalentes o más efectivos que la warfarina en la prevención de ACV, con un aceptable riesgo de sangrado. Asimismo, tienen menos interacciones con los alimentos y otros fármacos³. Otro aspecto a destacar de los ACOD es que no requieren de la monitorización plasmática, que sí conlleva el uso de antagonistas de la vitamina K.

Se realiza un estudio sobre el uso de los ACOD en el subgrupo de pacientes de la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel, describiendo la experiencia con el uso de los mismos, midiendo diferentes variables, indicaciones específicas y evolución de los pacientes.

Se destaca que dicha policlínica es de referencia en anticoagulación y que los ACOD no están incluidos en el formulario terapéutico de medicamentos de Ministerio de Salud Pública ni en el vademécum de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE), siendo los mismos adquiridos por solicitud especial; debido a esto, el número de pacientes con el que se contará será reducido.

Marco teórico

La anticoagulación oral durante décadas se ha realizado con fármacos antagonistas de la vitamina K. Para ello, se ha utilizado la warfarina, que es un derivado sintético de la cumarina. Al antagonizar de forma competitiva a la vitamina K y al inhibir la síntesis de la enzima epóxido-reductasa, inhibe también a los factores de coagulación dependientes de vitamina K, entre ellos los factores II, VII, IX y X⁴.

La terapia con antagonistas de la vitamina K tiene considerables limitaciones, una de las cuales es la asociación con el aumento de sangrados. Asimismo, tienen un comienzo lento de acción, ya que en los primeros días requieren de un tratamiento complementario con heparina hasta que el efecto anticoagulante quede establecido. Por otro lado, los antagonistas de la vitamina K presentan gran variabilidad en la relación dosis-respuesta; estas variaciones pueden estar influenciadas por diversos factores ambientales, hereditarios e interacciones con alimentos y otros fármacos. Otra desventaja que se presenta cuando se indican estos fármacos es su estrecho rango terapéutico, por lo cual se requiere de un monitoreo continuo y ajustes de dosis frecuentes⁵.

Debido a estas desventajas, surge la necesidad de desarrollar fármacos que cumplan con las funciones de los antagonistas de la vitamina K, pero que no presenten las limitaciones de estos. Los ACOD tienen un amplio margen terapéutico, escasa variabilidad intraindividual e interindividual, pueden administrarse con una dosis fija, sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y con pocas interacciones².

En la actualidad, existen cuatro ACOD aprobados para su uso clínico, tres inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (etexilato de dabigatrán).

Los inhibidores directos del factor Xa son agentes que al unirse al sitio de acción inducen un bloqueo en forma reversible de su actividad⁶.

Rivaroxabán es un derivado de la oxazolidinona que inhibe al factor Xa de manera muy selectiva, reversible y competitiva, inhibiendo tanto a su forma libre como a los unidos a fibrina y al complejo protrombinasa⁷. Se absorbe por vía oral, no presenta interferencia con alimentos y su biodisponibilidad es superior al 80%, destacándose su indicación en monodosis. El pico plasmático se alcanza a las tres horas y la semivida es de 5 a 9 horas en adultos jóvenes, y 11 a 13 horas en adultos mayores². La tercera parte del fármaco se excreta sin metabolizarse y sin cambios en la orina; el resto es metabolizado por el hígado y sus metabolitos inactivos se eliminan por orina y heces⁸. En pacientes portadores de insuficiencia renal moderada se

recomienda un ajuste de dosis en función del aclaramiento de creatinina, estando contraindicado su uso con clearance de creatinina (ClCr) menores de 15 ml/min².

En relación a sus contraindicaciones, no está recomendado su uso en pacientes que consuman inhibidores o inductores del citocromo CYP3A4 y de la glucoproteína P. No está recomendado su uso en caso de tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana o antimicóticos azoles. Contraindicado en el embarazo y lactancia, así como en la insuficiencia hepática o renal grave⁷.

El ensayo *Rivaroxabán como inhibidor oral directo del factor Xa, una vez al día, comparado con los Antagonistas de la Vitamina K para la prevención de ACV y embolias en Fibrilación Auricular (ROCKET AF - 2010)*, es un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego y con distribución aleatoria a dos grupos, el cual demostró que el uso de rivaroxabán presenta claras ventajas clínicas en la prevención de la embolia sistémica y hemorragias intracraneanas en comparación con warfarina. El resultado de este estudio justificó la aprobación del rivaroxabán por las agencias reguladoras de medicamentos de Europa y Estados Unidos^{9,10}.

Apixabán inhibe de forma directa y reversible, tanto la forma libre del factor Xa como el unido a fibrina y al complejo protrombinasa. Se administra por vía oral; su absorción ocurre en el tracto intestinal y no está afectada por los alimentos. Tiene una biodisponibilidad mayor de 60%, su concentración máxima se alcanza a las 3 horas y su semivida es de 9 a 14 horas. El 87% se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado por el CYP3A4 y otras vías no dependientes del citocromo P450. Su excreción es renal en un 25% y el resto por vía biliar. Interacciona con fármacos inhibidores del CYP3A4⁷.

No es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia renal leve-moderada. Está contraindicado su uso con ClCr menor de 15 ml/min o en insuficiencia hepática grave².

Apixabán se ha evaluado en dos estudios. En el estudio *Apixabán versus ácido acetil salicílico en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular para quienes no se consideraba adecuada la warfarina (AVERROES)*, se concluyó que en estos pacientes el apixabán reduce el riesgo de stroke o embolias sistémicas sin un incremento significativo del riesgo de sangrados mayores o hemorragia intracraneana¹¹.

Por otra parte, el ensayo randomizado doble ciego *ARISTOTLE*, compara al apixabán con warfarina en pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo adicional para stroke. El evento de interés en estudio fue stroke hemorrágico o isquémico, o embolismo sistémico. Este estudio concluyó que en pacientes con fibrilación auricular, el apixabán fue superior a la warfarina en la prevención de stroke y embolia sistémica, causó menos sangrados y presentó menor índice de mortalidad¹².

Por otro lado, los inhibidores directos del factor II, son fármacos que se caracterizan por la unión directa a la enzima trombina sin necesidad de un cofactor como la antitrombina. Pueden inhibir tanto la trombina soluble como la unida a fibrina. Debido a que no se une a otras proteínas, a la falta de efecto antiplaquetario y al riesgo no conocido de trombocitopenia inducida por heparina, sus efectos son más predecibles¹³.

Dabigatrán es una molécula sintética que actúa directamente sobre la trombina de forma muy selectiva, competitiva y reversible, bloqueando tanto la trombina libre como la unida al coágulo, e interfiere en la activación plaquetaria y en la de los factores de la coagulación^{7,8}.

El dabigatrán etexilato es un profármaco que, por vía oral y tras su absorción, es hidrolizado en dabigatrán, inicialmente a nivel gastrointestinal y finalmente en el hígado. La biodisponibilidad oral tras su absorción es de aproximadamente el 6,5%; la concentración plasmática alcanza su nivel máximo al cabo de 2 h; y su vida media es de 12-17 horas tras dosis repetidas. Se elimina por vía renal en un 80%, y el resto por la bilis. Los alimentos no afectan su absorción. Requiere ajuste de dosis según función renal por ClCr, estando contraindicado con ClCr menor a 30 ml/min^{7,8}.

El citocromo P450 no interfiere en el metabolismo del dabigatrán, por lo que no interactúa con la mayoría de los fármacos, aunque sí lo hace con ciertos inhibidores de la glucoproteína P (ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itroconazol y tacrolimus). Se debe administrar con precaución si el paciente recibe amiodarona, quinidina o verapamilo, porque aumenta hasta en un 60% su concentración. Se recomienda evitar su administración conjuntamente con inductores de la glucoproteína P (rifampicina, fenitoína y otros). No se debe utilizar durante el embarazo, lactancia e insuficiencia renal grave^{7,8}.

El efecto adverso más destacable es la hemorragia; aunque la experiencia clínica todavía es limitada, este riesgo no es mayor que con las otras opciones disponibles. Otro efecto adverso relativamente frecuente es la dispepsia⁷.

El estudio *RE-LY (Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation)*, evaluó de manera enmascarada dos dosis de dabigatrán comparándolas con warfarina, siendo el evento esperado la aparición de stroke o embolismo sistémico. Este ensayo concluyó que la dosis de dabigatrán de 150 mg cada 12 horas fue superior a la warfarina en la prevención del ictus, con un riesgo hemorrágico similar y mayor riesgo hemorrágico gastrointestinal, pero menor riesgo de hemorragia cerebral. La dosis de dabigatrán de 110 mg cada 12 horas no fue inferior a la warfarina en la prevención del ictus con menor riesgo hemorrágico^{2, 14}.

Las indicaciones actualmente aprobadas por la FDA para estos fármacos incluyen: profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada (prótesis de rodilla o cadera), tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, y por último prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FA².

En relación al uso en la práctica clínica de los ACOD, el estudio “*National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use*” analizó el uso de warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, en el período 2009 y 2014. Se planteó la hipótesis de que los ACOD van a suplantar a la warfarina en el tratamiento de la FA y tromboembolismo venoso, y que el número total de pacientes con FA que reciben anticoagulantes orales aumentará¹⁵.

De los resultados de este ensayo se destaca que en el período estudiado disminuyó el uso de warfarina y aumentó el uso de ACOD. Dentro de estos últimos, el dabigatrán fue el más prescrito entre 2010 y 2012, mientras que a partir de 2013 el rivaroxabán es el más indicado¹⁵.

En pacientes con FA, el uso de ACOD parece estar acelerándose, principalmente por el incremento en el uso de rivaroxabán y apixabán. Al mismo tiempo, se destaca la continua y rápida adopción de los ACOD en lugar de los antagonistas de la vitamina K. Este estudio concluye que la mitad de los pacientes con FA está bajo tratamiento con ACOD¹⁵.

De acuerdo a las fichas técnicas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la dosis recomendada de rivaroxabán para prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular es de 20mg/día; para el tratamiento inicial de TVP aguda, la dosis recomendada es de 15mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de la TVP recurrente y de la EP. En pacientes con un ClCr entre de 49 y 15ml/min se recomienda utilizar 15mg en los mismos intervalos de tiempo mencionados anteriormente¹⁶.

La posología indicada por la EMA para el apixabán es de 10mg/día para todos sus usos¹⁷. En relación al dabigatrán, esta misma agencia recomienda 220mg/día para todas sus indicaciones; en el caso de pacientes con ClCr entre 50 y 30ml/min la dosis recomendada es de 150mg/día¹⁸.

En relación al uso de los nuevos anticoagulantes orales en Uruguay, la bibliografía al respecto es limitada. Debido a que estos fármacos se encuentran recientemente disponibles para los usuarios de ASSE se decide realizar este estudio, tomando como población el subgrupo de pacientes de la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel, evaluando la experiencia con el uso de los mismos, midiendo diferentes variables, evaluando indicaciones específicas y evolución de los pacientes.

Objetivos

Objetivo general:

- Describir la experiencia con el uso de los ACOD en la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel.

Objetivos específicos:

- Definir el porcentaje de pacientes con ACOD del total de la población bajo tratamiento anticoagulante asistida en la policlínica.
- Describir la población bajo tratamiento con ACOD en cuanto a variables demográficas (sexo y edad) y comorbilidades.
- Definir qué fármacos son utilizados así como sus dosis, las indicaciones que motivaron su prescripción y tiempo de inicio de tratamiento. En caso de FA no valvular, calcular riesgo embólico por score CHA₂DS₂-VASc y riesgo de sangrado por score HAS-BLED.
- Describir número de controles en policlínica, su frecuencia, y porcentaje de abandono.
- Determinar el porcentaje de pacientes con complicaciones hemorrágicas (sangrados mayores y menores).
- Registrar el porcentaje de asociación con fármacos que alteran la hemostasia como antiagregantes y/u otros anticoagulantes.

Metodología

Se realizará un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo acerca del uso de los ACOD en el Hospital Maciel.

Estudio de la población

La población a estudiar serán los pacientes de la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel, a los que se les haya indicado tratamiento con ACOD desde el inicio de la prescripción de los mismos.

Los datos serán obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas. Las historias serán solicitadas al departamento de Registros Médicos. El período de revisión de historias será julio-agosto 2017.

Las variables que se estudiarán serán registradas en una planilla prediseñada (Anexo 1) y los datos serán procesados en Epi Info (versión 7.2).

Se considerará como criterio de inclusión ser paciente de la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel que reciba ACOD.

No se considerarán criterios de exclusión.

Variables

Las variables en estudio serán:

- Parámetros demográficos: sexo y edad en años.
- Comorbilidades:
 - Insuficiencia cardíaca (IC): Es un síndrome clínico dado por síntomas (como disnea, inflamación de miembros inferiores y fatiga), que puede acompañarse de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causado por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés. La IC puede presentarse con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal o conservada (mayor a 50%) o FEVI reducida (menor a 40%)¹⁹.
Se tomarán como portadores de IC los pacientes con ecocardiograma compatible con la misma o cuando el médico tratante haya consignado en la historia clínica dicho diagnóstico.

- Hipertensión arterial (HTA): Definida como la presencia de cifras de presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mmHg²⁰. Se considerará que un paciente es portador de HTA cuando en su historia clínica exista diagnóstico de la misma.

- Diabetes mellitus (DM): Se denomina DM a un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglicemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas generados por defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

El diagnóstico de DM se establece con los siguientes criterios: a) síntomas típicos: poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente y una glucemia casual igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); b) glucemia en ayunas de 8 o más horas igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L); c) glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h de la sobrecarga de glucosa durante una PTGO; d) HbA1c superior o igual al 6,5%.

En las personas asintomáticas es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las descritas en los puntos b) y c) ²¹.

Se tomarán como pacientes portadores de DM a los que presenten registro por su médico tratante en historia clínica de este antecedente.

- Enfermedad renal crónica (ERC): Se define la ERC como la presencia persistente durante al menos 3 meses de alteraciones estructurales o funcionales del riñón, manifestadas por: indicadores de lesión y/o una tasa de filtrado glomerular (FG) menor a 60ml/min por 1,73m². Se estadia la ERC según el FG en las siguientes etapas: etapa 1: FG mayor a 90 ml/min (normal); etapa 2: FG 89-60 ml/min (ERC leve); etapa 3: FG 59-30 ml/min (ERC moderada); etapa 4: FG 29-15 ml/min (ERC severa); y etapa 5: FG menor de 15 ml/min (falla renal)²².

Se evaluará el FG en cada paciente según la fórmula MDRD.

- Insuficiencia hepática (IH): Deterioro grave de la función hepática generalmente asociado a un acontecimiento precipitante y con marcado deterioro del estado clínico en forma de ictericia, encefalopatía, deterioro de la función renal y puntuación elevada en los sistemas que evalúan la afectación multiorgánica²³.

Cirrosis: se define histopatológicamente como una alteración difusa del parénquima hepático caracterizada por una fibrosis hepática intensa junto con áreas nodulares de hepatocitos, de tamaño variable, denominadas nódulos de regeneración²⁴.

Se considerará que un paciente es portador de insuficiencia hepática o cirrosis cuando, en su historia clínica exista un diagnóstico de la misma realizado por el médico tratante.

- Alcoholismo: Trastorno conductual crónico manifestado por ingestas repetidas de alcohol, excesivas, respecto a las normas dietéticas y sociales de la comunidad y que acaban

interfiriendo en la salud o las funciones económicas y sociales del bebedor²⁵. Se tomará como alcoholistas a los pacientes que presenten registro de ello en su historia clínica.

- Antecedentes:
 - Antecedentes de ACV: Se define como los signos clínicos que se desarrollan en forma súbita o rápida y responden a una alteración focal de la función cerebral de origen vascular, con una duración mayor a 24 horas²⁶. Se constatará este antecedente según esté consignado en la historia clínica.
 - Antecedente de accidente isquémico transitorio (AIT): El AIT se define como una alteración neurológica breve causada por una isquemia focal o retiniana, con síntomas clínicos que típicamente duran menos de una hora, y en los que no se evidencia un infarto²⁶. Se valorará la presencia de AIT según esté constatado por el médico tratante en la historia clínica.
 - Antecedente de enfermedad vascular periférica: Abarca una serie de síndromes no-coronarios, causados por la alteración de la estructura y función de las arterias que irrigan al cerebro, miembros y vísceras²⁷. Se determinará que un paciente tiene esta enfermedad cuando presente un doppler con patología carotídea o esté consignado en la historia clínica.
 - Antecedente de embolia sistémica: Un émbolo es una masa sólida, líquida o gaseosa transportada por la sangre a un lugar distinto de su origen; la mayoría son trombos desprendidos. Las embolias sistémicas provienen principalmente de trombos murales cardíacos o valvulares, aneurismas aórticos o placas ateroscleróticas. Según el lugar de la embolia y la presencia o ausencia de circulación colateral, se produce un infarto en el tejido afectado²⁸. Se valorará la presencia de este antecedente en la historia clínica.

- Indicación de anticoagulación: Registro en la historia clínica de patología que define la necesidad de anticoagulación del paciente: FA no valvular, tratamiento o prevención de recurrencia de TVP o EP.

- Motivo de elección de ACOD: Registro en historia clínica del motivo que determina la elección de ACOD en lugar de antagonistas de la vitamina K.
 - INR lábil: definido como INR que se encuentre menos del 60% del tiempo en rango o INR inestable o alto²⁹.
 - Dificultad en los controles: Falta de concurrencia a consulta por parte del paciente.

- Tipo de ACOD que se utiliza y dosis: Nombre del ACOD y dosis utilizada. Evaluación de la adaptación de la misma a la función renal.

- Duración del tratamiento: Medido en meses de inicio de la anticoagulación con ACOD.
- Control de función renal: Realización de función renal de control: si o no, en caso afirmativo cada cuantos meses.
- Complicaciones hemorrágicas del tratamiento: Se considerará hemorragia mayor a aquella que cause un descenso de 2g/dL en el nivel de hemoglobina, o la necesidad de reposición con dos o más unidades de sangre o eritrocitos, o sangrados sintomáticos en un órgano o área crítica como por ejemplo sangrados intracraneales, intraoculares, intraespinales, retroperitoneales, intraarticulares, pericárdicos e intramusculares³⁰.
Todos los sangrados agudos que no cumplan con los criterios antes expuestos se clasificarán como sangrados menores³¹.
- Asociación con otros fármacos que alteran la hemostasia (antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes): Asociación con ácido acetilsalicílico, clopidogrel o heparina.
- Porcentaje de abandono de tratamiento: Porcentaje de pacientes que no consuman más los fármacos indicados y que no concurren a policlínica.

Normas éticas

Se presentó el protocolo al Comité de Ética del Hospital Maciel, siendo aprobado. Dado que es un estudio descriptivo y retrospectivo donde no se realizará ninguna intervención, no existen riesgos para los pacientes incluidos. Se mantendrá en confidencialidad la identidad de los pacientes atribuyéndoles un número para su registro y procesamiento de la información. Dado que los datos se obtendrán de la revisión de historias clínicas, se utilizará el protocolo de manejo de la historia clínica del Hospital Maciel.

Resultados

El número de pacientes que se asiste en la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel es de 200, de los cuales 20 reciben tratamiento con ACOD.

De estos 20 pacientes, 17 son mujeres y 3 son varones. El rango de edades fue de 19 a 83 años, siendo el promedio de esto 64,7 años.

En relación a la elección del ACOD, se observó que todos los pacientes están tratados con rivaroxabán.

Las dosis utilizadas son de 20 mg/día en 13 pacientes y 15 mg/día en los restantes 7.

Los pacientes tratados con 15 mg/día tienen una media de CICr de 71,137ml/min, mientras que los tratados con 20 mg/día presentaron un promedio de CICr de 82,849ml/min.

La media del filtrado glomerular calculado por la fórmula MDRD fue de 81,92 ml/min por 1,73m².

El rango del tiempo de tratamiento fue de 3 a 60 meses, con una media de 22,315 meses.

La indicación más frecuente fue la FA no valvular, que se encontró en 15 pacientes; la siguiente en frecuencia fue la TVP (3); los restantes fueron por EP (2). Se debe mencionar que 2 de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) presentaban como patología de base una trombofilia.

El principal motivo de elección de los ACOD fue el INR lábil, el cual se presentó en 10 de los pacientes, el segundo motivo más frecuente fue la dificultad en los controles (5). Los restantes 5 presentaron otros motivos: 3 antecedentes de sangrados por warfarina (sangrado digestivo, sangrado conjuntival y sangrados reiterados) y en 2 se desconoce.

Las comorbilidades consideradas fueron: HTA en 14 pacientes, antecedente de stroke/AIT en 9, insuficiencia cardíaca 7, diabetes 5, antecedentes de enfermedad vascular periférica 5, insuficiencia hepatocítica 2 y alcoholismo 1.

En relación a los sangrados como complicación del tratamiento se destaca que no se registraron sangrados mayores en el período de tratamiento con ACOD. Un solo paciente presentó un sangrado menor.

En los pacientes cuya indicación fue FA no valvular, se calculó el CHA₂DS₂-VASc, siendo la media 5,07 (alto riesgo embolígeno) y el HAS-BLED, cuya media fue de 3,78 (alto riesgo de sangrado).

Un solo paciente asoció al tratamiento con ACOD el uso de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico). Ningún paciente asoció otro anticoagulante.

Discusión

El uso de ACOD en la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel es bajo en la actualidad, dado que de un total de 200 pacientes solo 20 están en tratamiento con este tipo de fármacos. Esto se debe a la dificultad en el acceso a los ACOD ya que, como se mencionó anteriormente, se accede a estos mediante solicitud especial, no forman parte del formulario terapéutico de medicamentos y no están en el vademécum de ASSE.

Es de interés mencionar que al tratarse de un estudio retrospectivo con revisión de historias clínicas, surge la limitante del sub-registro en las historias de algunas variables requeridas para el análisis de los scores. Estos datos fueron peso (se estableció una media de 70 kg para realizar los cálculos pertinentes), raza (considerándose a todos los pacientes como no afrodescendientes) y antecedentes de alcoholismo (tomándose este dato por la negativa si no estaba aclarado en la historia clínica).

Se destaca que la principal indicación es la FA no valvular. Este grupo de pacientes presentó un CHA_2DS_2-VASc y un HAS-BLED elevados, no considerándose este último como contraindicación para el uso de ACOD. Asimismo, el motivo de elección más frecuente es el INR lábil.

Se observó que la gran mayoría de los pacientes tenían un control realizado en los últimos 3 a 6 meses.

En relación a las complicaciones secundarias al tratamiento con ACOD, se destaca que únicamente un paciente presentó un sangrado de carácter menor, sin detectarse pacientes con sangrados mayores. No se puede asumir que otros pacientes no hayan tenido sangrados, sean mayores o menores, debido a que pueden haber recibido asistencia en otro centro de salud.

Dos pacientes tratados con ACOD tenían como motivo de indicación la presencia de ETEV, cuya etiología era una trombofilia. La misma actualmente no constituye una indicación aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos. En la bibliografía existen diferentes estudios que plantean controvertido el uso de estos medicamentos en pacientes con esta patología ya que no ha sido estudiada la eficacia y seguridad de estos fármacos en este grupo de pacientes³².

Por otro lado, también se observó que existe una relación entre la dosis indicada y el clearance de creatinina, ya que los pacientes que reciben 15mg/día presentaron una media de ClCr menor a los pacientes que tienen indicado 20mg/día, por lo que se puede afirmar que se toma en consideración la función renal del paciente a la hora de decidir la dosis a prescribir.

Conclusiones y perspectivas

Actualmente, el número de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos en la policlínica de anticoagulación del Hospital Maciel es reducido. Pese a esto, se logró obtener resultados que indican que su uso es adecuado.

Cabe mencionar que solo se utiliza el rivaroxabán y que el motivo más frecuente de elección de los ACOD fue el INR lábil.

Otro aspecto importante al que se debe hacer referencia es que ningún paciente presentó complicaciones debidas al tratamiento.

Se destaca que la gran mayoría de las indicaciones (18 de 20) se basan en lo pautado por las agencias internacionales reguladoras de medicamentos. A su vez, las dosis indicadas se adecuan a la función renal de cada paciente. Estos hallazgos son acordes al funcionamiento de una policlínica de referencia nacional en anticoagulación.

Dados los buenos resultados obtenidos con estos fármacos en el grupo de pacientes estudiado, se podría plantear la realización de nuevos estudios a mayor escala, incluyendo el resto de los centros de ASSE con acceso a los mismos y de mayor duración que permitan valorar beneficios, seguridad y eficacia de los ACOD, que justifique el ingreso de estos fármacos al formulario terapéutico de medicamentos.

Referencias bibliográficas

- 1) Alonso Roca R. Terapéutica en APS: Los nuevos anticoagulantes orales. *FMC. Formación Médica Continuada En Atención Primaria* [serial online]. November 1, 2016;23:541-549. Available from: ScienceDirect, Ipswich, MA. Accessed May 3, 2017
- 2) Mateo J. Avances en anticoagulación oral: papel del rivaroxabán: Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Española De Cardiología Suplementos* [serial online]. January 1, 2013;13(Supplement 3):33-41. Available from: ScienceDirect, Ipswich, MA. Accessed May 3, 2017.
- 3) U.S Food & Drug Administration [sede Web]. Estados Unidos: Ellis F. Unger; 16/10/2015 [acceso 3 de mayo de 2017]. Atrial fibrillation and new oral anticoagulant drugs. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/newsevents/ucm405148.htm>
- 4) James, Y., Francisco R. (2009). Warfarina: Uso Contemporáneo / Warfarin: Current Use / Warfarina: Uso Contemporáneo. *Revista Med*, (1), 107.
- 5) Bassand Jean-Pierre. Revisión de los ensayos clínicos de anticoagulantes orales y antiagregantes en fibrilación auricular. *Rev.Urug.Cardiol.* [Internet]. 2012 Ago [citado 2017 Mayo 29]; 27(2): 175-190. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202012000200009&lng=es.
- 6) Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.).
- 7) Flórez Beledo, J., Armijo, J. and Mediavilla, A. (2014). *Farmacología humana*. 6ta ed. Barcelona: Isevier
- 8) Goodman & Gilman 1906-, Blengio Pinto J, Rivera Muñoz B, Girolamo G. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 1st ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
- 9) López-sendón J, Merino L. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. 2013;13(C):42-6.
- 10) 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, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; vol. 365(10). 883-891.

- 11) 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, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364(9). 806-817.
- 12) 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., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 366(11). 981-992.
- 13) Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD010957. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub2.
- 14) 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., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12). 1139-1151.
- 15) Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(12):1300–1305e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.05.044>
- 16) Ema.europa.eu. (2017). European Medicines Agency - Find medicine - Xarelto. [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Accessed 11 Oct. 2017]
- 17) Ema.europa.eu. (2017). European Medicines Agency - Find medicine - Eliquis. [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Accessed 11 Oct. 2017].
- 18) Ema.europa.eu. (2017). European Medicines Agency - Find medicine - Pradaxa. [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Accessed 11 Oct. 2017].
- 19) Failure H, Hfa A, Esc D, Miembros A, Piotr DT, Presidente P, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento. 2016;69(12).

- 20) Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Vol. 65, Hypertension. 2015. 1372-1407 p.
- 21) Guías A. Sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en evidencia. Rev la ALAD. 2013;1-142.
- 22) Orlando Canzani, Nancy de Souza LG. Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica . 2013;9-11.
- 23) R. Bañares, M.V. Catalina, C. Ripoll. Insuficiencia hepática crónica agudizada. Gastroenterol Hepatol. 2004; 27(4):12-14.
- 24) Farreras P, Rozman C. Medicina interna. 17ma ed. Barcelona: Elsevier; 2012
- 25) Organización Mundial de la Salud., & Baan, P. A. (1976). Glosario de trastornos mentales y guía para su clasificación: Para emplearlos con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 8a. revisión. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- 26) Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke. 2013;44(7):2064-89.
- 27) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). Circulation [Internet]. 2006;113(11):e463-5. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>
- 28) Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., Robbins, S. and Cotran, R. Patología estructural y funcional. 1st ed. Barcelona [etc.]: Elsevier; 2015
- 29) Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation Journal of the American College of Cardiology, Volume 57, Issue 2, Pages 173-180 Gregory Y.H. Lip, Lars Frison, Jonathan L. Halperin, Deirdre A. Lane
- 30) Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.

31) Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation *Heart* 2017;103:623-628.

32) Undas A, Goralczyk T. Direct oral anticoagulants in patients with thrombophilia: challenges in diagnostic evaluation and treatment. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2016;25(6):1321–30. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/382/CN-01301382/frame.html>

Agradecimientos

Se agradece a todo el personal docente y administrativo de la Clínica Médica “1”- Profesor Dr. Jorge Facal, al aporte de la Dra. Elena De Lisa, responsable de la policlínica de anticoagulación y tromboprofilaxis del Hospital Maciel y al personal de Registros Médicos.

Anexos

Anexo 1: Planilla de recolección de datos

Nº de referencia:

Cédula:

Sexo	M	F
Edad		
Raza		
ACO que utiliza	Dabigatrán	Rivaroxabán
Dosis		
Meses que estuvo en tratamiento		
Indicación	FA no valvular	TEP
	TVP	Otro
Motivo de elección	INR lábil	Otro
	Dificultad en los controles	

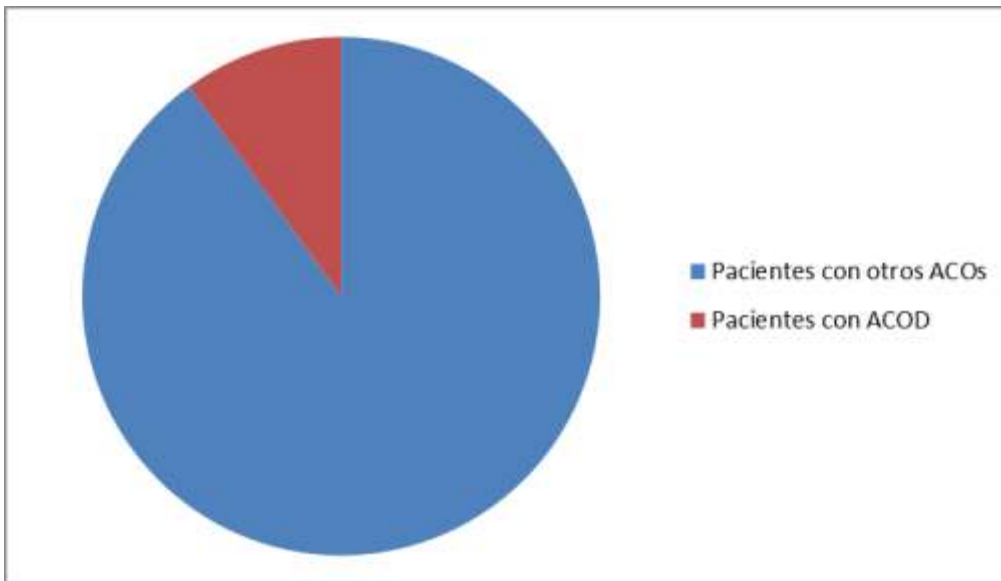
Comorbilidades

Insuficiencia cardiaca	Si	No		
HTA	Si	No		
Diabetes	Si	No		
Antecedentes de Stroke o Ait	Si	No		
Antecedentes de enfermedad vascular periférica	Si	No		
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score				
Sangrados	Mayores		Menores	
	Si	No	Si	No
	Cual		Cual	
Insuficiencia Hepatocítica	Si	No		

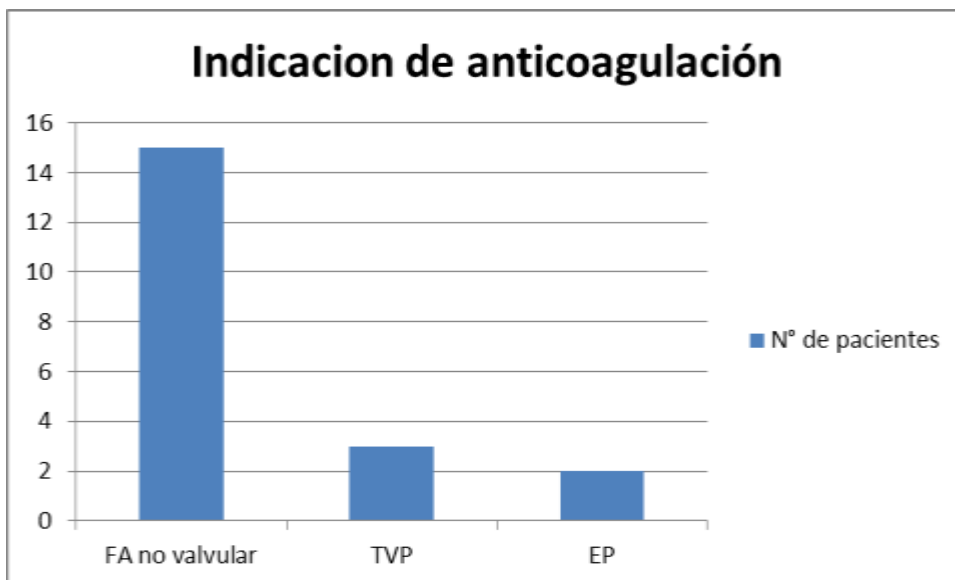
Alcohol	Si	No
Enfermedad renal crónica	Valor de la última creatina con fecha:	Clearance de Creatinina:
	FG por MDRD	Realización de FG de Control : Frecuencia de examen de orina:

Asociación con Antiagregantes	Si	No
	AAS: Clopidogrel:	
Asociación con Anticoagulantes	Si	No
	Heparinas:	
HAS-BLED Score		

Anexo 2: Gráfica 1: Uso de ACOD en pacientes anticoagulados



Anexo 3: Gráfica 2: Indicación de anticoagulación



Anexo 4: Gráfica 3: Motivo de elección de ACOD

