

# Nuevos Anticoagulantes Orales en la Enfermedad Renal Crónica

---

Ángel LM de Francisco

Lara Belmar Vega

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

## RESUMEN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen tendencias hemorrágicas y trombóticas, por lo que la indicación de anticoagulación ante la aparición de FA es compleja. La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, siendo el tromboembolismo y el ictus isquémico en particular, las complicaciones más importantes. En los últimos años, se han desarrollado nuevos fármacos anticoagulantes orales que han mostrado superioridad respecto a los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención de ictus, embolismo sistémico y riesgo de sangrado, constituyendo una alternativa eficaz a los mismos.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con ERC presentan un problema difícil de resolver en la práctica clínica diaria. Por un lado tienen una tendencia hemorrágica debido a una alteración de la hemostasia primaria, consecuencia de una disfunción plaquetaria y una alteración de la interacción plaqueta-subendotelio [1], y por otro, una tendencia trombótica motivada por múltiples factores como daño endotelial, aumento de factores de coagulación y disminución de proteínas fibrinolíticas [2]. Por consiguiente la indicación de anticoagulación ante la aparición de fibrilación auricular es compleja y aún más ante la aparición de nuevos anticoagulantes orales que difieren en su farmacocinética renal.

El objetivo de esta contribución es clarificar las decisiones sobre la anticoagulación o no en un paciente con ERC que desarrolla fibrilación auricular y cual sería el mejor fármaco anticoagulante en cada caso.

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PREDISPONENTES DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN ERC

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y su prevalencia en la ERC es 10-20 veces mayor que en la población general [3]. De hecho la FA y la ERC coinciden muy frecuentemente: un tercio de los pacientes con FA tienen ERC y 15% de los pacientes con ERC parecen tener FA [4]. En pacientes en hemodiálisis estudiados con Holter la frecuencia de FA llega hasta el 27%. No se tiene datos precisos en pacientes con ERC no en diálisis (Tabla 1)

Los factores predisponentes para esta alta frecuencia de FA en pacientes con ERC se asocian a la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con ERC presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular y, al mismo tiempo y en sentido opuesto, la

prevalencia de ERC es mayor en personas con enfermedad cardiovascular que en la población general, lo que se asocia a un peor pronóstico. En concreto predisponen a la aparición de FA factores como: calcificación vascular y valvular, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones hidroelectrolíticas durante la sesión de diálisis e hiperactividad del sistema renina angiotensina (RAAS). Recientemente un estudio ha demostrado precisamente la inhibición del RAAS con IECA y/o ARA2 es efectivo en la prevención primaria de la FA en pacientes en diálisis [\[5\]](#).

## RIESGO DE ICTUS EN ERC

La complicación más importante de la FA es el tromboembolismo y el ictus isquémico en particular, que suelen resultar más graves en cuanto a discapacidad residual, así como a mortalidad a corto y medio plazo [\[6\]](#). La incidencia de ictus es mayor entre los pacientes en hemodiálisis (HD) que en la población general. En un estudio realizado en nuestro servicio de Nefrología en el Hospital Universitario Valdecilla en Santander la incidencia acumulada de accidentes cerebrovasculares fue de 5,8 %. La tasa de incidencia en el primer año en HD fue un 6,5 % superior a la media observada a lo largo de todo el período estudiado [\[7\]](#). Murray et al [\[8\]](#) observaron que el número de ictus en el primer mes en HD incrementaba su incidencia hasta siete veces. Lo mismo hemos encontrado nosotros en una base de datos europea de pacientes en hemodiálisis [\[9\]](#). No están claras las razones de este aumento de incidencia en los primeros momentos de la HD, habiéndose señalado como posibles factores la disminución de la perfusión cerebral y la velocidad del flujo sanguíneo o el incremento, en pacientes tratados con ESA, de la viscosidad y la resistencia vascular que pueden originar incrementos de la presión sanguínea. En la base de datos Americana USRDS la incidencia de ictus fue de 15,1% en hemodiálisis, 9,6% en pacientes con ERC pero no en HD y 2,6% en pacientes sin ERC [\[10\]](#). Vázquez y colaboradores en Jaén encontraron complicaciones tromboembólicas de 24% por año en pacientes en diálisis en FA comparados con 5% en pacientes con ritmo sinusal [\[11\]](#). En el USRDS [\[12\]](#) se reporta un 80% más de posibilidades de ictus isquémicos en pacientes con FA con similar incidencia de ictus hemorrágicos.

La presencia de ictus aumenta claramente la mortalidad en pacientes con ERC comparados con aquellos sin ERC [\[13\]](#).

## RIESGO DE ICTUS EN ERC CON FA. ÍNDICE CHA2DS2-VASC

Entre los factores asociados a ictus en nuestro Servicio encontramos diabetes, infarto de miocardio o angina de pecho, hipertensión, arteriosclerosis / claudicación intermitente y antecedentes de accidente cerebrovascular antes de la HD [\[7\]](#). Sin embargo no encontramos como factor asociado, al igual que otros trabajos más recientes [\[14\]](#), la FA, pero posiblemente por no diferenciar ictus isquémico de ictus hemorrágico. En la guía de práctica clínica 2014 de la American Heart Association [\[15\]](#), se recomienda (1B) el Índice CHA2DS2-VASc para evaluación del riesgo de ictus en pacientes en fibrilación auricular. Podemos observar que los pacientes renales tienen en su mayoría un riesgo elevado de ictus ([Tabla 2](#)).

## RIESGO DE SANGRADO EN ERC. ÍNDICE HAS-BLED

De nuevo podemos observar que los pacientes renales tienen un riesgo de sangrado elevado según el score HAS-BLED ([Tabla 3](#)).

## CRITERIOS DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FA

Además de intentar revertir a ritmo sinusal en los casos en que esté indicado o controlar la frecuencia cardíaca en aquellas personas con FA persistente o permanente, la prevención de los fenómenos embólicos debe acompañar a ambas estrategias.

Los anticoagulantes clásicos por excelencia son los antagonistas de la vitamina K (AVK). El tratamiento anticoagulante con AVK reduce el riesgo de ictus en un 67 % y de mortalidad por todas las causas en un 26 % [18]. Sin embargo, sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos se ven afectados de forma importantes por múltiples interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos, así como por la ingesta de vitamina K en la dieta. Por dicho motivo, resulta preciso una monitorización frecuente del International Normalized Ratio entre 2 y 3 (INR) y una continua vigilancia clínica y educación del paciente, lo que resulta un esfuerzo para pacientes y médicos y costoso para el Sistema de Salud [19]. El tiempo en que los pacientes están en rango terapéutico influye en los resultados del fármaco, de tal forma que estarlo el 70 % del tiempo disminuye el riesgo de ictus a la quinta parte en comparación con aquellos que solo lo están el 30 % del tiempo. También decrece el riesgo de sangrado, muerte e infarto de miocardio [20].

Dos recientes revisiones Cochrane estudian los efectos de los anticoagulantes orales en la prevención del Ictus [21]. En pacientes sin historia previa de ictus, el tratamiento con sintrom con INRs entre 2-3 reduce los episodios de ictus y muerte en pacientes con FA no valvular. En pacientes con antecedentes de Ictus, los anticoagulantes orales clásicos fueron más eficaces que los agentes antiplaquetarios para prevenir el accidente cerebrovascular recurrente y los principales eventos vasculares. Sin embargo, los anticoagulantes se asociaron con un aumento significativo en el riesgo de hemorragias extracraneales graves [22]. En la guía de practica clínica 2014 de la American Heart Association (AHA), se recomienda en pacientes con FA no valvular con Ictus previo, episodio isquémico transitorio o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score mayor o igual a 2 se recomienda anticoagulantes orales: warfarina con INR 2-3 (Evidencia A), dabigatran (Evidencia B), rivaroxaban (Evidencia B), o apixaban (Evidencia B)

## **CRITERIOS DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FA Y ERC AVANZADA. CONTROVERSIA**

Respecto a los pacientes con ERC la guía de la AHA precisa los siguientes términos:

- En pacientes con FA no valvular y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 2 con función renal < 15 mL/min) o en hemodiálisis, se aconseja anticoagulación con warfarina (INR 2.0 - 3.0) (Evidencia B)
- Respecto a los Nuevos anticoagulantes orales Dabigatran (inhibidor directo de Trombina) y Rivaroxaban (inhibidor de Xa) no se recomiendan en pacientes con función renal < 15 mL/min o en hemodiálisis por ausencia de evidencia en ensayos clínicos de un balance riesgo beneficio.

Sin embargo la indicación de warfarina en pacientes en estadio 5 de ERC (FG < 15 ml/min o diálisis) es controvertida. Olesen et al [24] usando el registro nacional danés concluyen, en favor de la anticoagulación con sintrom. En pacientes con FA, la ERC aumenta el riesgo de ictus, tromboembolismo y hemorragia y la anticoagulación con warfarina, al igual que en los pacientes sin ERC, reduce el riesgo de ictus y tromboembolismo aumentando el riesgo de sangrado. La aspirina aumenta el riesgo de sagrado pero sin reducir los episodios de ictus o tromboembolismo.

Pero hay tres publicaciones de registros amplios que concluyen que en pacientes con FA en hemodiálisis la anticoagulación con warfarina se asoció a un aumento en el riesgo de Ictus [25] [26] [27]. Además en pacientes en hemodiálisis anticoagulados con warfarina aumentan los riesgos de sangrado y de calcificación vascular y calcifilaxis [28].

En consecuencia se desaconseja el uso de sintrom en la prevención de eventos tromboembolicos en pacientes en diálisis con FA no

valvular. De hecho la Sociedad Europea de Cardiología debido a la falta de evidencia no da recomendaciones, y solamente expresa lo siguiente: “la ERC puede aumentar el riesgo de tromboembolismo en la FA aunque estos pacientes también tienen mayor riesgo de mortalidad y hemorragia y no hay estudios prospectivos” [29].

## NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOS)

En los últimos años, la investigación se ha centrado en el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes orales (NACOs), con amplio margen terapéutico, escasa variabilidad, susceptibles de administrarse con una dosis fija sin necesidad de controles dada su corta vida media y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con pocas interacciones y un grado variable de eliminación renal. Como inconvenientes principales de los NACOs, indicar que actualmente no existen agentes específicos que reviertan el efecto anticoagulante, si bien se anuncia la próxima aparición de antídotos para todos ellos [30]. El otro gran inconveniente radica en que los NACOs son más caros que los AVK. Sin embargo su costo tiende a disminuir ante la llegada al mercado de nuevos medicamentos y el menor riesgo de eventos tromboembólicos y riesgo de sangrado, proporcionan un alternativa rentable en comparación con los AVK.

En la actualidad existe un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones[31], que han demostrado un beneficio-riesgo favorable en diversas condiciones clínicas en las que está indicada la anticoagulación. La utilización de estos NACOs de acción directa se asocia con beneficios e inconvenientes respecto del uso de antagonistas de la vitamina K, pero quizás uno de los aspectos más interesantes que clarificar es su utilización en pacientes con ERC.

Actualmente se hallan en fase II o superior de investigación, nuevos inhibidores directos de Xa, como Darexabán (YM150); Betrixabán (PRT054021), cuyo perfil farmacológico señala depuración renal y metabolismo hepático mínimos, así como una larga vida media [32]; TAK-442; LY-517717 y Eribaxabán. Igualmente, se está investigando un nuevo inhibidor de la trombina por vía oral, el AZD0837.

## DABIGATRÁN ETEXILATO

Es un profármaco, que tras su ingesta oral, se transforma mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma e hígado en dabigatrán, un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Posee baja disponibilidad (6,5%), alcanzando la C<sub>máx.</sub> a las 2 horas y con una vida media de eliminación estimada de 7-9 horas. Aproximadamente el 80%, se elimina sin transformar por la orina. La evidencia clínica de su eficacia deriva del estudio RE-LY [33] (The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, en el que 18.133 pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y riesgo de ictus, con una edad media de 71,5 años y un índice CHADS<sub>2</sub> medio de 2,1, en el que fueron comparadas dosis ciegas de dabigatrán etexilato de 110 mg (D110) y 150 mg (D150), dos veces al día, frente a warfarina ajustada a un INR (2-3), de manera abierta, con un seguimiento de dos años, en un análisis de no inferioridad. El RE-LY demostró que D110 no fue inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica, presentando menor riesgo hemorrágico. Por su parte, D150 fue superior a warfarina en reducción de ictus o embolismo sistémico, sin diferencias significativas en hemorragias mayores y con mayor riesgo de hemorragias digestivas. Igualmente se constató un aumento no significativo de infartos de miocardio con ambas dosis de dabigatrán. El estudio RELY-ABLE [34], configurado como una extensión del RE-LY, llevó a cabo el seguimiento de 5.897 pacientes, durante otros 2,5 años (total 6 años), concluyendo que el perfil de seguridad quedaba confirmado para D110 y D150, sin alteraciones en los perfiles de seguridad y tasas de hemorragia mayor y otros episodios hemorrágicos, consistentes con las observadas en el RE-LY.

## RIVAROXABÁN

Es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa que actúa directamente sin precisar profármaco para desarrollar su actividad. Posee una elevada biodisponibilidad en ayuno (66%), que aumenta prácticamente hasta el 100% al tomarlo con alimentos y una moderada variabilidad interindividual. Alcanza su Cmax entre 2-4 h, siendo la semivida de eliminación es de 5-9 h en jóvenes y de 11-13 h en personas de elevada edad, eliminándose por vía renal en un 66% y el resto por vía digestiva. En el estudio ROCKET AF [\[35\]](#) (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), en que se basa la evidencia clínica su eficacia, fue diseñado para demostrar la no inferioridad de rivaroxabán 20 mg frente a warfarina (INR 2-3), se aleatorizaron 14.264 pacientes con una edad media de 73 años, CHADS2 medio de 3,5, que fueron objeto de seguimiento durante 1,94 años de promedio, recibiendo rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5. Las conclusiones del ROCKET AF indicaban que rivaroxabán no fue inferior a la warfarina para la prevención del ictus o embolia sistémica y no existían diferencias en riesgo de hemorragia mayor, aunque la hemorragia intracraneal y fatal ocurrió con menos frecuencia en el grupo de rivaroxabán.

## APIXABÁN

Potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 50% , alcanzando su (Cmax) a las 3 a 4 horas y su semivida puede oscilar entre 8 y 15 h. Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto aparece en las heces. Su evidencia clínica se basa en dos estudios: el estudio ARISTOTLE [\[36\]](#) (Apixabán for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), un estudio aleatorizado, doble ciego y doble simulación, que comparaba apixaban frente a warfarina y el estudio AVERROES [\[37\]](#) (Apixaban Versus ASA To Reduce the Risk Of Stroke), que comparaba apixaban frente a ácido acetil salicílico (AAS). En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes con edad media fue de 69,1 años y un índice CHADS2 medio de 2,1, a un tratamiento doble-cego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad = 80 años, peso corporal = 60 kg, o creatinina sérica = 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), frente a warfarina (objetivo de INR 2-3). Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses y el 18,9 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. Tanto en la variable primaria de eficacia de prevención de ictus y embolia sistémica, como en la variable primaria de seguridad de sangrado mayor, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en comparación con warfarina. En el estudio AVERROES, se aleatorizaron 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los AVK, que fueron aleatorizados al tratamiento con idénticas dosis que en el ARISTOTLE frente a AAS (81- 324 mg), a criterio del investigador. En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS.

## EDOXABÁN

Es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa. Su biodisponibilidad es del 62%, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas y su excreción por vía renal es del 50%. El programa clínico de edoxabán en la fibrilación auricular

fue diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad en dos grupos de dosis de edoxabán en comparación con warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular no valvular y con riesgo de moderado a alto de ictus y de acontecimientos embólicos sistémicos. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 [\[38\]](#) (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), un estudio aleatorizado, doble ciego y doble simulación, un total de 21.105 sujetos, con una edad media de 72 años y una puntuación media de 2,8 en CHADS2, fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de 30 mg de edoxabán una vez al día o al grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán una vez al día o a warfarina (INR 2-3). En la variable primaria de prevención de ictus y embolia sistémica, la dosis de 60 mg de edoxabán no fue inferior a warfarina. En la variable principal de seguridad, el sangrado mayor, así como en hemorragia intracraneal y otros tipos de sangrado, tanto el grupo de tratamiento de 60 mg como el de 30 mg de edoxabán reflejaron una reducción significativa del riesgo en comparación con el grupo de warfarina.

Los NACOs, comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico, las cuales se pueden resumir en aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente esté aumentado. Además de aquellos casos de hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, Están contraindicados en pacientes con hemorragia activa o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Además no se ha ensayo ninguno de estos fármacos en población pediátrica y por supuesto en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. La [\(Tabla 4\)](#) y la [\(Tabla 5\)](#), resumen las principales características de los cuatro estudios principales, que recogen la evidencia clínica de la eficacia de estos NACOs.

## EVIDENCIAS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Tras su comercialización y varios años de uso, se han publicado diversos estudios sobre su eficacia y seguridad en la vida real, que en su mayoría vienen a ratificar las conclusiones de los estudios que sustentan la evidencia clínica de estos NACOs.

Un metanálisis sobre 12 estudios sobre ensayos controlados y aleatorizados en fase II y fase III, que comparan NACOs con AVK en pacientes con FANV, sobre un total de 54 875 pacientes, adjudica a los NACOs, una reducción significativa de la mortalidad total, mortalidad cardiovascular e ictus y embolismo sistémico. Igualmente se constató un menor número de hemorragias mayores y una reducción significativa de la hemorragia intracraneal, sin observar diferencias significativas en el número de infartos de miocardio [\[39\]](#).

Una revisión sistemática y metanálisis de Miller et al [\[40\]](#), asigna a los NACOs una reducción del riesgo para todas las causas ictus y embolia sistémica, accidente cerebrovascular isquémico y no identificado, accidente cerebrovascular hemorrágico, todas las causas mortalidad y la mortalidad vascular. Igualmente se asociaron con un menor riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, los datos sobre hemorragia grave y hemorragia digestiva, no fueron concluyentes.

En otro meta-análisis de los cuatro ensayos principales, Ruff et al [\[41\]](#) constataron que los NACOs en comparación con warfarina, reducen significativamente la tasa de accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en un 19% (RR 0,81; IC del 95%: (0,73-0,91), debido principalmente a la elevada reducción de un los ictus hemorrágicos (RR 0,49, IC 95% (0,38-0,64); un 10% la mortalidad por todas las causas (RR 0,90; IC 95% 0,85 -a 0,95), así como un 52% de hemorragias intracraneales (RR 0,48, 95% CI 0.39 - 0.59). Sin embargo, salvo la excepción de apixabán, los NACOs se asociaron con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. Otro reciente metanálisis determina, excepto para D110 y edoxabán 30 mg, la superioridad de los NACOs frente a los AVK en el objetivo

primario de eficacia de reducción de ictus-embolismo, apixabán y edoxabán, presentaron un menor número de eventos de sangrado que D150, rivaroxabán y AVK. Sin embargo D110 y D150, se asociaron con una incidencia significativamente mayor de infarto de miocardio en comparación con apixabán, edoxabán 60 mg y rivaroxabán [42]. Si bien algunos otros estudios asocian al dabigatrán con un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio [43], la FDA ha concluido, tras el análisis de los datos de 134.000 pacientes de Medicare, que en la práctica real la incidencia de infarto de miocardio fue similar con dabigatrán y warfarina [44].

En el análisis de subgrupos, no existen referencias de uso en población pediátrica y por supuesto en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. Un metanálisis de género de Pancholy et al [45] sugiere un beneficio clínico neto de los NACOs en comparación con la warfarina en el tratamiento de las mujeres con FANV. Otros estudios sobre grupos de pacientes con o sin ictus-AIT's previos o insuficiencia cardíaca sintomática, vinieron a corroborar en relación con el objetivo primario de eficacia de reducción de ictus y embolia sistémica, la superioridad de D150, mientras D110, apixabán Y Rivaroxaban, no eran inferiores a Warfarina, lo que era consistente con los resultados observados en los estudios principales previos [46] [47] [48].

## LOS NACOS EN LA ERC

La presencia de enfermedad renal está incluida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular [49]. De hecho, es muy superior el porcentaje de pacientes con ERC que en el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares que los que progresan a tratamiento sustitutivo renal [50]. Uno de los problemas para conocer la eficacia de los anticoagulantes en pacientes con ERC es que aquellos con estadios avanzados de ERC han sido normalmente excluidos en los principales ensayos ante el importante grado de excreción renal (dabigatrán, 80%; rivaroxabán 1/3 directamente como principio activo no modificado así como la mitad de los 2/3 restantes y un 25% y 35% en los casos de apixabán y edoxabán, respectivamente).

Ninguno de los NACOs debe utilizarse en pacientes con  $ACr = 15\text{mL/min}$ . En el estudio RE-LY no se incluyó a pacientes con insuficiencia renal grave ( $ACr < 30\text{ml/min}$ ), por lo que ante la ausencia de datos clínicos sobre dicho grupo de pacientes, se determinó la contraindicación de dabigatrán en dicho grupo de pacientes. Rivaroxabán, apixaban y edoxabán, a pesar de que fueron observados aumentos significativos de las concentraciones plasmáticas de los mismos, lo que podría suponer un riesgo aumentado de sangrado, abren la puerta a pacientes con con IR grave ( $ACr$  de  $15 = 29\text{ ml/min}$ ). Ante los escasos datos clínicos, rivaroxaban se debe usar con precaución en estos pacientes. En el caso de apixabán se recomienda un ajuste de dosis, mientras que edoxabán no precisa ajuste alguno (Tabla 6).

## COMPARACIÓN ENTRE NACOS. CRITERIOS DE ELECCIÓN

Hasta la fecha no se han publicado estudios en los que se lleve a cabo una comparación directa entre estos cuatro NACOs, por lo que resulta complicado formular opiniones sobre la superioridad de alguno de ellos. Un estudio de Schneeweiss et al [51] en el que se efectuaba la comparación indirecta entre dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, indicaba que en pacientes con un CHADS2 = 3, D150 mg, apixabán 5 mg y el rivaroxabán 20 mg resultaron estadísticamente similares en tasas de ictus y embolia sistémica, pero apixabán tenía un menor riesgo de hemorragia mayor en comparación con dabigatrán y rivaroxabán. Otro reciente metanálisis de Fu et al [52] lleva a cabo comparaciones indirectas de la seguridad y eficacia de estos cuatro NACOs. Comparado con D150, rivaroxabán y edoxabán 30mg mostraron de forma significativa mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, y rivaroxabán mayor riesgo de ictus hemorrágico. Existía mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, cualquier AIT, ictus isquémicos y AIT incapacitante o fatal para edoxabán 30 mg en

comparación con apixabán y rivaroxabán, salvo para este último en lo relativo a ictus o embolia sistémica. Apixabán, rivaroxabán y edoxabán 60 mg podrían significativamente reducir el riesgo de infarto de miocardio en comparación con D150. En relación a la variable de seguridad, los riesgos de hemorragia mayor, gastrointestinal y cualquier tipo de sangrado, fueron de forma significativa mayores con rivaroxabán que con apixabán y D110, al igual que con edoxabán 60 mg frente a edoxabán 30 mg. Edoxabán 30mg mostró reducciones significativas de hemorragia mayor frente al resto de NACOs así como frente a D150, D110 y rivaroxabán.

Ante la ausencia de estudios comparativos directos entre estos NACOs. La selección de uno u otro dependerá de la percepción del médico sobre el beneficio en cada estudio, de las recomendaciones específicas aceptadas por las agencias reguladoras y, sobre todo, de las restricciones económicas (necesarias) impuestas por los diferentes organismos de financiación, incluida aquí la capacidad adquisitiva del paciente. Una reciente revisión sistemática sobre 23 estudios de Ferreira et al [53], se concluye que los NACOs son rentable para la prevención del ictus en la FA y, sin analizar el edoxabán, dada su muy reciente aprobación, parece que apixaban es la más rentable, seguida dabigatrán y rivaroxabán. No obstante, dadas las limitaciones de los distintos modelos de análisis utilizados, y en tanto no se lleven a cabo estudios adicionales, estos resultados deben tomarse con la debida precaución.

## CONCEPTOS CLAVE

- La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y su prevalencia en la ERC es 10-20 veces mayor que en la población general, con un aumento de la frecuencia de ictus isquémico a medida que la función renal declina.
- Los AVK reducen el riesgo de ictus y de mortalidad por todas las causas. Sin embargo, sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos se ven afectados de forma importantes por múltiples interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos, así como por la ingesta de vitamina K en la dieta.
- Los NACOs, además de un amplio margen terapéutico, poseen escasa variabilidad, un rápido inicio de acción y una vida media cortas, son susceptibles de administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitoreo dadas sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, cuentan con escasas interacciones y un grado variable de eliminación renal.
- En la actualidad existe un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), con indicaciones aprobadas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV.
- Para aclaramientos entre 30 y 50 ml/min hay que reducir la dosis con dabigatrán (si existe alto riesgo de sangrado) y rivaroxabán y no es necesario reducir dosis con apixabán y edoxabán. Para aclaramientos entre 15-29 ml/min, Dabigatrán está contraindicado, rivaroxabán y edoxabán no precisan ajuste, mientras apixabán si. Ninguno de los NACOs está indicado para aclaramientos inferiores a 15 ml/min.
- En la actualidad no hay ningún agente específico que revierta el efecto anticoagulante de los NACOs, lo que resulta un inconveniente para pacientes que precisen cirugía o con hemorragias graves. Se anuncian antídotos para todos ellos durante 2016
- Los NACOs, son más caros que los AVK. Sin embargo su costo tiende a disminuir ante la llegada al mercado de nuevos medicamentos. No obstante, el menor riesgo de eventos tromboembólicos y riesgo de sangrado, proporcionan un alternativa rentable en comparación con los AVK