

# VI CONGRESO INTERNACIONAL VIRTUAL DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA CIUDAD DE GRANADA

"Impacto Positivo de la Seguridad del Paciente en la Atención Sanitaria al Ciudadano"

## NOACS VERSUS WARFARINA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIAS Y ACV EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR.

**Autor principal** ESTHER HERNANDO SANCHEZ

**CoAutor 1** MARIA LOPEZ GALLEGO

**CoAutor 2** RAQUEL MONJA RUIZ-CAPILLAS

**Área Temática** La Seguridad del Paciente en el área de Enfermería Comunitaria

**Palabras clave** Nuevos anticoagulantes Hemorragias ACV Warfarina

» **RESUMEN. Se recomienda utilizar estructura IMRAD (Introduction, Methods and Materials, Results, and Discussion — introducción, materiales y métodos, resultados y discusión)**

Los antagonistas de la vitamina K eran los únicos anticoagulantes orales disponibles, tienen la ventaja de ser económicos pero presentan muchas limitaciones como: retraso en la aparición de la acción, variabilidad del efecto anticoagulante de los pacientes, múltiples interacciones, estrecha ventana terapéutica y obligatorio control regular del INR.

Estas limitaciones condujeron al desarrollo de los anticoagulantes orales no AVK. Tienen un rápido inicio de acción, bajo potencial de interacciones, efecto anticoagulante predecible que elimina la necesidad de un control rutinario y amplia ventana terapéutica.

El objetivo general es valorar la aparición de hemorragias y ACV comparando el tratamiento de los NOACS frente a los antagonistas de la vitamina K en pacientes con FA.

Realizado con 3 ensayos controlados aleatorios n=50578 que compararon los NOACs versus warfarina para la prevención de ACV y hemorragias en pacientes con FA.

Se realizó un análisis estadístico utilizando Epidat 3.1 (SESGAS).

Los NOACs reducen significativamente los ACV y de eventos embólicos sistémicos en comparación con warfarina en los pacientes con FA y reducen ligeramente el número de hemorragias en comparación con warfarina aunque las pruebas de una reducción de las hemorragias graves son menos consistentes.

No existen pruebas definitivas para determinar que NOAC es más efectivo y más seguro para el tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con FA debido a que aún no se realizaron estudios directos de los diferentes NOACS.

» **ANTECEDENTES / OBJETIVOS. Se identifica los antecedentes del tema, relevancia del mismo, referencias actualizadas, experiencias válidas fundamentadas, que centre el trabajo, justifique su interés, enuncie las hipótesis y/o los objetivos del trabajo.**

Los pacientes con fibrilación auricular presentan un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos, que pueden bloquear los vasos sanguíneos y causar un daño orgánico grave. Diversas guías recomiendan que los pacientes con FA deben ser tratados con fármacos anticoagulantes para la prevención de la formación de coágulos sanguíneos, los efectos secundarios de dicho tratamiento incluye hemorragias y accidentes cerebrovasculares, pudiendo causar una discapacidad grave o incluso la muerte.

Hasta no hace mucho, los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina) eran los únicos anticoagulantes orales disponibles. Dichos fármacos que actúan disminuyendo la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VI, IX y X), tienen la ventaja de ser económicos<sup>6</sup>. Pero por otro lado, presentan muchas limitaciones como son: el retraso en la aparición de la acción, la variabilidad del efecto anticoagulante de los pacientes, múltiples interacciones con otros medicamentos y alimentos que afectan sus propiedades farmacológicas, estrecha ventana terapéutica, y obligatorio control regular de laboratorio para mantener la razón normalizada internacional (INR) dentro del rango terapéutico, lo que supone un gran inconveniente para el paciente pudiendo dar lugar a un uso inadecuado de la terapia con AVK.

Todas estas limitaciones de los AVK condujeron al desarrollo de una nueva clase de fármacos, los anticoagulantes orales no AVK, que incluyen inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban y apixaban). Tienen un rápido inicio de acción, bajo potencial de interacciones con alimentos y medicamentos, un efecto anticoagulante predecible que elimina la necesidad de un control rutinario, una amplia ventana terapéutica y una mínima variabilidad entre pacientes.

Aunque los nuevos agentes son farmacológicamente mejor que los AVK, hay alguna diferencia entre ellos: la biodisponibilidad del dabigatrán es más baja que rivaroxaban y apixaban, por lo que la dosis de dabigatrán requerida es mayor. El riesgo de interacciones metabólicas entre fármacos también difiere entre los diferentes ACO: AVK > rivaroxaban > apixaban > dabigatrán.

Distintos estudios demuestran que el tratamiento con los nuevos anticoagulantes, a pesar de ser más caro inicialmente por el coste directo del fármaco, acaba siendo más económico y eficiente si consideramos el beneficio global resultante, ya que supone una disminución de complicaciones como el ictus, hemorragia, mortalidad, costes de monitorización de los dicumarínicos... Según afirma la Sociedad Española de Cardiología su coste-eficiencia es mucho mayor si consideramos además de los gastos sanitarios directos, los indirectos como los recursos que tienen que invertir los pacientes, las horas de trabajo perdidas o los costes intangibles asociados a la pérdida de bienestar del paciente.

Estado actual.  
En España, la tasa de penetración de los nuevos anticoagulantes es muy inferior a otros países desarrollados. Actualmente, en nuestro país hay unos 800.000 pacientes con tratamiento anticoagulante; la prescripción de los no AVK solo alcanza el 10% de las personas tratadas con anticoagulantes. Además, existe una gran variabilidad entre las distintas regiones, ya que cada comunidad autónoma tiene su propia normativa, siendo así los grados de utilización de estos fármacos muy distintos entre las diferentes comunidades.

Objetivos

El objetivo general del presente trabajo es valorar la aparición de hemorragias y accidentes cerebrovasculares comparando el tratamiento de los nuevos anticoagulantes orales frente a los antagonistas de la vitamina K (warfarina) en pacientes con FA.

» **DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA- MATERIAL Y MÉTODO. Debe estar claro y conciso. Definición necesidades o problemas. Población identificada. Contexto de recogida información. Método de selección. Definición tipo de estudio. Detalle del análisis.**

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Accidentes cerebrales vasculares (Cochrane Stroke Group) (diciembre de 2014), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), (The Cochrane Library, diciembre de 2014), PUBMED (1994 hasta 2014) MEDLINE (1995 hasta 2014), LILACS (1982 hasta diciembre de 2014). También se examinó la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.

Los términos utilizados para la investigación o palabras clave son: fibrilación auricular, nuevos anticoagulantes orales, warfarina hemorragias y accidentes cerebrovasculares. Se realizó un análisis estadístico utilizando Epidat 3.1 (SESGAS, España).

Criterios de selección:

Se escogieron tres ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon los NOACs versus AVK para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FA.

Obtención y análisis de datos:

Las tres revisiones se realizaron de forma independiente, la extracción de datos y la evaluación de riesgo de sesgo. Los análisis primarios compararon los NOACs versus warfarina.

» **RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Descripción resultados en función objetivos. Análisis coherente. Debe contrastar los objetivos iniciales del estudio con los datos obtenidos, establece las limitaciones, las conclusiones emergen de la discusión y dan respuesta a los objetivos del estudio.**

**RESULTADOS:**

Se incluyeron los datos de 50578 pacientes aleatorizados en 3 ensayos. Todos los participantes presentaban un diagnóstico confirmado de FA y fueron considerados aptos por parte del médico que realizó la asignación al azar para recibir el tratamiento anticoagulante a largo plazo con warfarina con un INR proyectado de 2.0 a 3.0 en la mayoría de los pacientes. Los ensayos incluidos compararon directamente una dosis ajustada de warfarina con apixaban, dabigatran y rivaroxaban. La duración del seguimiento de los pacientes varió entre 20 meses y 4.5 años, siendo el estudio RE-LY el más duradero.

Según la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's, los tres estudios incluidos son homogéneos entre sí, puesto que la hipótesis de partida es de  $p=0.3851$ .

El gráfico de Galbraith verifica la homogeneidad de los estudios. Todos los estudios incluidos (50578 participantes) informaron el número de hemorragias graves. El tratamiento con NOACs redujo significativamente el número de hemorragias graves en comparación con warfarina:

ESTUDIO	FÁRMACO	RR	LIMITES IC
RE-LY	dabigatran	0.79	0.53-0.82 95%
ROCKET	rivaroxaban	0.79	0.66-0.96 95%
ARISTOTLE	apixaban	0.66	0.66-0.95 95%

El tratamiento con Noacs redujo significativamente el número de accidentes cerebrovasculares y eventos embólicos sistémicos en paciente con FA comparado con pacientes en tratamiento con una dosis ajustada de warfarina.

Podemos observar que en el tratamiento con dabigatran existe un mayor riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares, debido a que el estudio hace referencia a dabigatran 110 mg y 150mg, siendo dabigatran 150mg más efectivo pero con un mayor riesgo de sangrado. Sin embargo, el tratamiento con dabigatran 110mg resulto menos preventivo respecto a la aparición de ictus y embolias.

Los 3 fármacos tienen una eficacia al menos similar a la warfarina para reducir el riesgo de ictus o embolia sistémica, y reducen de forma muy importante el riesgo de hemorragia, de tal modo que de una forma global tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con la anticoagulación convencional. Una consideración a tener en cuenta es que estos nuevos fármacos son relativamente más caros que los derivados acumarínicos por lo que sería interesante un estudio de relación eficacia-coste.

**DISCUSIÓN**

Conclusión: este metaanálisis demuestra que los NOACs reducen significativamente el número de accidentes cerebrovasculares y de eventos embólicos sistémicos en comparación con warfarina en los pacientes con FA y reducen significativamente el número de hemorragias en comparación con warfarina aunque las pruebas de una reducción de las hemorragias graves son menos consistentes.

Actualmente no existen pruebas definitivas para determinar que NOACs es más efectivo y más seguro para el tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con FA debido a que aún no se realizaron estudios directos de los diferentes NOACS.

Entre los resultados obtenidos, podemos afirmar que, según el estudio Re-ly, el tratamiento con Dabigatran presenta menos riesgo de hemorragias y menos protección frente a ictus y accidentes cerebrovasculares. Entre los estudios Rocket (rivaroxaban) y Aristotle (apixaban) no se observan diferencias significativas entre ambos.

» **APORTACIÓN DEL TRABAJO A LA SEGURIDAD DEL PACIENTE.**

Este metaanálisis demuestra que los NOACs reducen significativamente el número de accidentes cerebrovasculares y de eventos embólicos sistémicos en comparación con warfarina en los pacientes con FA y reducen significativamente el número de hemorragias en comparación con warfarina por lo que la seguridad del paciente aumenta considerablemente.

» **PROPUESTAS DE LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.**

Actualmente no existen pruebas definitivas para determinar que NOAC es más efectivo y más seguro para el tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con FA debido a que aún no se realizaron estudios directos de los diferentes NOACS por lo que pensamos que sería una propuesta óptima como futura línea de investigación.

» **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91. [ Links ]
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes R, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-92. [ Links ]
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. [Resumen] [Texto Completo]
4. Echeto García A, Bayón Yusta JC, Gardeazabal Romillo MJ, López de Argumedo González de Durana M, Acevedo Heranz P.. Revisión sistemática de la evidencia farmacoeconómica de dabigatran para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular.. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco.. 2012. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Nº EKU 112-04.
5. Abdel-Kader Martín, L; Vega Coca, MD; Márquez Peláez, S; Navarro Caballero, JA; Rodríguez López, R; Romero Tabares, A; Beltrán Calvo, C; Molina López, T. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 2012