

Nuevos anticoagulantes para el tratamiento de la fibrilación auricular

Gustavo Fabián Maid y Germán Fernández

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en adultos. Su presencia se asocia a eventos de gran relevancia clínica como el accidente cerebrovascular (ACV), el accidente isquémico transitorio (AIT) y la embolia sistémica, entre otros. La anticoagulación resulta ser una medida muy eficaz de prevención, tanto primaria como secundaria. Por otro lado, el principal riesgo de los anticoagulantes es el sangrado. Históricamente, los anticoagulantes más utilizados fueron los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol). Estos fármacos son muy eficaces pero originaron numerosas dificultades por su utilización crónica (controles frecuentes, interacciones farmacológicas y dietarias, rango terapéutico estrecho). En los últimos años surgieron los nuevos anticoagulantes como alternativa terapéutica para este grupo de pacientes. En el presente artículo se describirán los escenarios en los que se pueden utilizar estas nuevas drogas, sus beneficios y riesgos.

Palabras clave: fibrilación auricular, anticoagulantes, tratamiento.

NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in adults. Its presence is associated with clinically relevant events such as: cerebrovascular accident, transient ischemic attack and systemic embolism. Anticoagulation is an effective action against systemic embolism. However, bleeding is a main risk of anticoagulation.

Historically the most widely used anticoagulants were the vitamin K antagonists (warfarin, acenocoumarol). These drugs have many difficulties for chronic use (drug and dietary interactions, narrow therapeutic range). In recent years emerged as a therapeutic alternative in this group of patients the new anticoagulants. In this article we describe the clinical scenarios where these drugs can be used.

Key words: Atrial fibrillation, anticoagulants, treatment.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(4): 119-123.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en personas adultas. Su complicación más devastadora es el accidente cerebrovascular. Hoy en día disponemos de la anticoagulación como método eficaz de profilaxis tromboembólica. Es por ello que su detección precoz y su tratamiento desempeñan un papel fundamental en la prevención de eventos cerebrovasculares.

Históricamente han sido utilizados como anticoagulantes de gran eficacia los antagonistas de la vitamina K (AVK). Los principales inconvenientes de estos fármacos son: requerimiento de monitorizaciones séricas periódicas, múltiples interacciones con otros fármacos y con alimentos, rango terapéutico estrecho, respuesta imprevisible, lento comienzo y desaparición del efecto, resistencia genética, etc. En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes con el fin de resolver esos inconvenientes

manteniendo la eficacia demostrada por los AVK. Hasta ahora se han aprobado 3 nuevos fármacos anticoagulantes para la profilaxis tromboembólica en FA no valvular.

En el presente artículo se describirán las principales características de cada uno de estos nuevos fármacos y su utilización en distintos escenarios.

IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN PRECOZ DE FA

En el estudio de Framingham, luego de 34 años de seguimiento se detectó que aquellos pacientes con FA tenían cerca de 5 veces más probabilidad de sufrir un ACV que aquellos sin FA (RR 4,8; $p < 0,001$).

La FA puede cursar en forma asintomática y con largos periodos de latencia entre un episodio y otro, por lo cual resulta muy difícil de detectar en monitorizaciones convencionales (electrocardiograma, Holter).

Se ha estimado que cerca del 15% de todos los ACV isquémicos son causados por FA.

Sin embargo, este porcentaje se incrementaría si consideramos los ACV criptogénicos que podrían ser consecuencia de una FA silente.

El ACV originado por FA suele ser más severo e invalidante que los de otra etiología.

Cuando ocurre un ACV se realizan numerosos estudios para determinar el origen, pero en un 20 a 40% de los casos la causa no se identifica y se clasifican como ACV criptogénicos.

Se han publicado recientemente dos estudios clínicos aleatorizados que evaluaron el uso de dispositivos para monitorización prolongada a fin de detectar FA silente en pacientes con ACV criptogénico.

El EMBRACE¹ es un estudio aleatorizado 1:1 controlado, abierto y multicéntrico que evaluó la utilidad de un registrador prolongado de eventos en pacientes con ACV criptogénico. Se comparó la estrategia de un registrador prolongado de eventos a 30 días *versus* el abordaje clínico convencional más Holter de 24 horas. Incluyó 571 pacientes y alcanzó el punto primario (detección de FA de más de 30 segundos dentro de los 90 días) en 45/280 (16,1%) en el grupo intervención vs. 9/277 (3,2%) en el grupo control, lo que implica una diferencia significativa. En este trabajo se observó también que se triplicó la indicación de tratamiento anticoagulante oral (ACO) en el grupo intervención, por lo cual el hallazgo sirvió para modificar una conducta de manera significativa.

El CRYSTAL AF² es otro trabajo aleatorizado 1:1 controlado y prospectivo, abierto. En este estudio se comparó el implante de un registrador de eventos subcutáneo de aproximadamente 2 años de longevidad (Reveal™, Medtronic) frente al seguimiento convencional. También se observó una mayor detección de eventos en el grupo intervención: FA en el 8,9% vs. 1,4% a los 6 meses, 12,4% vs. 2% a los 12 meses y 30% vs. 3% a los 3 años, respectivamente. En este trabajo, el 75% de los episodios detectados fueron asintomáticos. Se duplicó, entonces, la indicación de ACO en el grupo intervención.

EVALUACIÓN DEL RIESGO EMBÓLICO Y DEL RIESGO HEMORRÁGICO

En aquellos pacientes con FA es muy importante establecer el riesgo embólico. Para ello pueden utilizarse diferentes escalas.

La de CHADS₂ era la más utilizada, pero en la actualidad se recomienda emplear la de CHA₂DS₂VASC. La puntuación (*score*) de CHADS₂ calcula el riesgo anual de sufrir un ACV al año sin terapia antitrombótica. Incluye las 5 variables (edad > 75 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y ACV/AIT previos) y otorga un punto por la presencia de cada una de estas, exceptuando el antecedente de ACV/AIT, que otorga 2 puntos (Fig. 1). Ante un resultado igual a 2 o mayor, las guías sugieren la anticoagulación, ya que el paciente tiene más riesgo anual de sufrir un ACV/AIT que de presentar un efecto adverso por la anticoagulación.

El CHA₂DS₂VASC considera más factores de riesgo. Incluye al sexo femenino como factor de riesgo embólico independiente y enfatiza la edad, otorgando un punto a aquellos mayores de 65 años y 2 puntos a aquellos mayo-

res de 75 años. Además agrega la variable “enfermedad vascular” y le otorga un punto (Fig. 2). Este *score* permite reclasificar con mayor precisión a aquellos pacientes de bajo riesgo embólico (*score* = 0 tiene 0,78% de riesgo de ACV al año).

Por otro lado, es también importante evaluar el riesgo de sangrado. Para ello existen diferentes escalas, pero la más utilizada es la HAS-BLED. Uno de los principales inconvenientes con estos puntajes es que algunos de los factores de riesgo para presentar un episodio tromboembólico también son factores de riesgo de hemorragia (p. ej., la edad, la hipertensión arterial y el antecedente de ACV). Sin embargo, en el HAS-BLED se hace énfasis en el riesgo hemorrágico que presenta la hipertensión no controlada (mayor de 160/100 mm Hg). Con un *score* igual a 3 o mayor, el paciente un riesgo considerable de presentar sangrados mayores (Fig. 3).

UTILIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES EN FA

Ya se conoce desde hace tiempo que el uso de anticoagulantes reduce el riesgo de ACV en los pacientes con

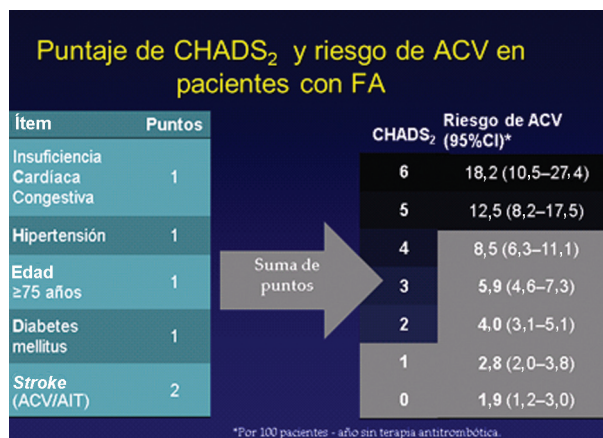


Figura 1. Puntaje de CHADS₂.

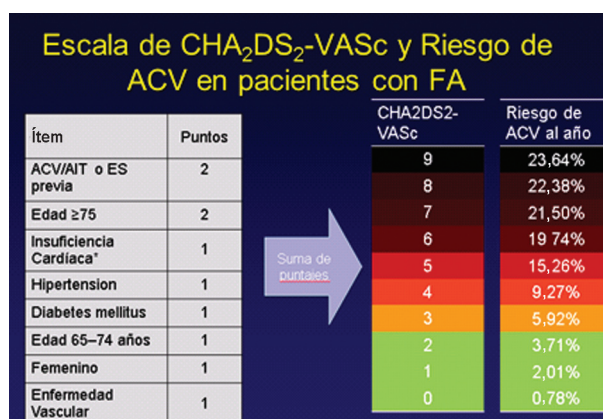


Figura 2. Puntaje de CHADS₂-VAS₂C.

riesgo embólico elevado. Un metanálisis de 29 estudios con 28 044 pacientes mostró que la administración de dosis ajustadas de warfarina (RIN 2-3, relación internacional normalizada) reduce los ACV isquémicos en un 67% y la mortalidad total en un 26%.³ Muy pocas medidas en medicina tienen un impacto tan grande en la prevención de un evento mayor como es el ACV.

Las limitaciones del uso de los AVK incluyen: la heterogénea respuesta interindividual al fármaco, la ventana terapéutica estrecha (RIN menor de 2 mantiene riesgo de embolia y RIN mayor de 3,5 incrementa el riesgo de sangrado), la necesidad de monitorizaciones sistemáticas de la coagulación, el lento comienzo y desaparición del efecto, la necesidad de frecuentes ajustes de las dosis, las numerosas interacciones con fármacos y alimentos, la resistencia genética a la warfarina. Debido a las limitaciones se ha estimado que hasta el 50% de los pacientes elegibles para ser tratados no reciben tratamiento anticoagulante.

Los nuevos anticoagulantes traen la promesa de una dosificación simple y dosis fijas, una anticoagulación predecible y sin necesidad de monitorizaciones, menor interacción con fármacos y alimentos, con lo que se lograría una mejor calidad de vida, mayor eficacia y seguridad. Hoy en día en nuestro país se encuentran disponibles: el dabigatrán que actúa sobre el factor IIa de la coagulación, el rivaroxabán y el apixabán (ambos actúan inhibiendo la acción del factor Xa) (cuadro 1).

En el estudio RELY, que incluyó más de 18 000 pacientes con FA no valvular con CHADS₂ ≥ 1, se evaluó al dabigatrán en dos dosis alternativas (una rama 110 mg/bid. [D110] y otra rama 150 mg/bid. [D 150]) vs. warfarina.

Para el punto final primario de eficacia de ACV y embolia sistémica, el D150 fue superior a la warfarina 1,11 (0,66, 0,53-0,82; p < 0,001), sin diferencia significativa en el punto final primario de seguridad de hemorragia grave. El D110 no fue inferior a la warfarina, con un 20% menos de hemorragias graves (Cuadro 1). Las tasas de ACV hemorrágico y hemorragia intracraneal (HIC) fueron inferiores con ambas dosis de dabigatrán, pero la hemorragia gastrointestinal aumentó significativamente con el D150. Con este, sin embargo, hubo una reducción significativa en ACV isquémico, un descenso límite en la mortalidad por cualquier causa (p = 0,051) y un descenso significativo en la mortalidad vascular (p = 0,04). Las tasas de abandono fueron más elevadas con el D150 (20,7%) y el D110 (21,2%), en comparación con el 16,6% registrado con warfarina a los 2 años.

Un análisis *post-hoc* ha registrado una significativa interacción con la edad, de modo que con el D110 los pacientes mayores de 75 años tenían tasas de hemorragia grave similares que con warfarina, con tendencia hacia más hemorragia con D150; no obstante, las HIC fueron

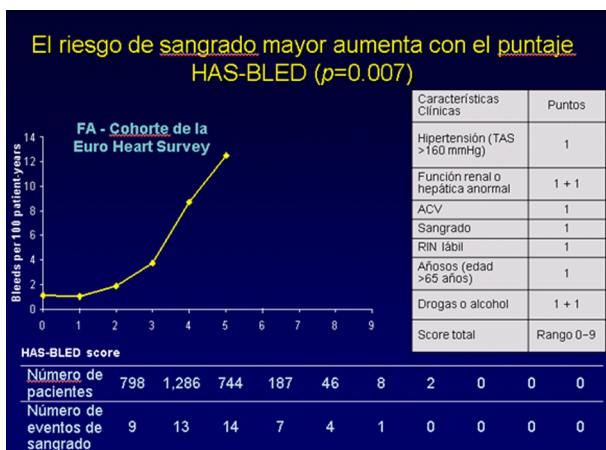


Figura 3. Puntaje (score) HAS-BLED.

Cuadro 1. Resumen de los ensayos clínicos que compararon los nuevos ACO y warfarina

	RELY	ROCKET	ARISTOTLE
Tamaño	18,113	14,266	18,201
Tratamiento	Dabigatran 110mg BID Dabigatran 150mg BID	Rivaroxaban 20mg QD	Apixaban 5mg BID
Diseño	No inferioridad Abierto-ciego	No inferioridad Doble ciego	No inferioridad Doble ciego
Pacientes	FA + CHADS ₂ ≥ 1	FA + CHADS ₂ ≥ 2	FA + CHADS ₂ ≥ 1
Punto final 1	ACV (Isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica	ACV (Isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica	ACV (Isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica
Seguridad	Primario: Sangrado Mayor Secundario: Sangrado Mayor + SMCR*	Primario: Sangrado Mayor Secundario: Sangrado Mayor + SMCR*	Primario: Sangrado Mayor Secundario: Sangrado Mayor + SMCR*

*SMCR = sangrado menor clínicamente relevante

menos con ambas dosis de dabigatrán. La eficacia y la seguridad de dabigatrán concordaron en todos los estratos de riesgo CHADS₂.

La Food & Drug Administration (FDA) ha aprobado la dosis de 150 mg dos veces al día, y la dosis de 75 mg dos veces al día en pacientes con deterioro renal grave, mientras que la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) ha aprobado tanto la dosis de 110 mg dos veces al día como la de 150 mg dos veces al día.

Con respecto al rivaroxabán, este fue evaluado frente a warfarina en el estudio ROCKET. Más de 14 000 pacientes con FA no valvular y CHADS₂ ≥ 2 (mayor riesgo embólico comparado con los otros estudios) y no hubo diferencias significativas en el punto final primario. Hubo mayor requerimiento de transfusiones y mayor caída de hemoglobina en el grupo rivaroxabán pero menor sangrado de órgano crítico, de hemorragia intracraneal y de sangrado fatal. En este trabajo tampoco hubo diferencia significativa en mortalidad entre los dos grupos. El rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en el objetivo primario de ACV y embolia sistémica, y el análisis del tratamiento por protocolo consiguió superioridad estadística (reducción del riesgo relativo [RRR] del 21%; p = 0,015), pero, utilizando el más convencional análisis por intención de tratar, el rivaroxabán no fue superior (p = 0,12). No hubo reducción en las tasas de mortalidad o ACV isquémico, sino significativamente menos ACV hemorrágico e HIC. El objetivo primario de seguridad era el compuesto de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante, que no fue significativamente distinto entre el rivaroxabán y la warfarina, pero con rivaroxabán hubo un descenso significativo en hemorragias mortales y un aumento en las hemorragias gastrointestinales y las que requirieron transfusión.

Finalmente, en el trabajo ARSITOTLE, se comparó al apixabán (5 mg dos veces al día con ajuste de la dosis a 2,5 mg dos veces al día en pacientes de edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL) contra la warfarina. Se incluyeron más de 18 000 pacientes con FA no valvular y CHADS₂ ≥ 1. Hubo un descenso significativo en el resultado de eficacia primaria de ACV o embolia sistémica del 21% (0,79, IC 0,66-0,95; p = 0,01) con apixabán en comparación con warfarina, con un descenso del 31% en hemorragias graves y un descenso significativo del 11% en mortalidad por cualquier causa (0,89, IC 0,80-0,99; p = 0,047). Las tasas de ACV hemorrágico y hemorragia intracraneal, pero no la de ACV isquémico, fueron significativamente más bajas con apixabán que con warfarina. Las hemorragias gastrointestinales fueron similares en los grupos de tratamiento.

Es importante recordar que no se recomienda la utilización de estos nuevos fármacos en pacientes con deterioro significativo de la función renal.

RECOMENDACIONES ACTUALES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Tanto las guías europeas de 2012 como las estadounidenses de 2014 proponen utilizar antagonistas de la vitamina K en los pacientes con FA valvular, y en los pacientes con FA no valvular utilizar la puntuación de CHA₂DS₂VASC. En caso de ser 0 se recomienda no emplear terapia antitrombótica. Con un puntaje = 1, las guías dejan a disposición del médico tratante 3 posibilidades: pueden utilizarse aspirina, fármacos antitrombóticos o ninguna terapia. Con un resultado igual a 2 o mayor, se sugiere fuertemente anticoagulación con los nuevos anticoagulantes o con antagonistas de la vitamina K con un nivel de recomendación I y nivel de evidencia A. Las guías también remarcan la necesidad de evaluar rutinariamente el riesgo de sangrado por medio del puntaje HAS-BLED. Es necesario prestar especial atención a aquellos pacientes con un puntaje ≥ 3, porque presentan un riesgo incrementado de hemorragia. En estos individuos es muy importante optimizar los factores hemorrágicos corregibles, como presión arterial descontrolada, RIN lábil, fármacos concomitantes (aspirina, antiinflamatorios), alcohol, etcétera.

RECOMENDACIONES EN SITUACIONES ESPECIALES

Cardioversión eléctrica

El riesgo de un evento tromboembólico es aún mayor después de una cardioversión al ritmo sinusal, ya sea eléctrica, farmacológica o espontánea. El tiempo de permanencia de la arritmia también se relaciona con el riesgo tromboembólico. Los pacientes sometidos a cardioversión de la FA de más de 48 horas de duración representan un grupo de riesgo particularmente alto (en comparación con aquellos con FA de menor duración), con un riesgo embólico entre el 1 y el 5% en el primer mes, en ausencia de anticoagulación. Esta tasa es sustancialmente mayor que la tasa calculada para la población general que sufre FA, en los que la tasa anual de la gran mayoría de los pacientes se sitúa entre 1,3 y 5,1%.

Para lograr un adecuado manejo de la anticoagulación poscardioversión, se pueden dividir estos pacientes de manera esquemática en 2 grandes grupos:

1) Aquellos que presentan fibrilación auricular de ≥ 48 horas de evolución o de tiempo indeterminado

Según los estudios observacionales de cohortes, se debe administrar tratamiento con antagonistas de la vitamina K (con un RIN objetivo entre 2-3) al menos durante 3 semanas antes de la cardioversión o nuevos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) durante el mismo período de tiempo.

Para la mayoría de los pacientes, las guías sugieren –con mayor nivel de evidencia de anticoagulación– precordioversión con warfarina debido a los más extensos datos de eficacia y seguridad (nivel de recomendación I, evidencia

B). Sin embargo, también hay pruebas suficientes para utilizar un nuevo anticoagulante en esta circunstancia (nivel de recomendación IIa, evidencia C).

En este grupo de pacientes, independientemente de la forma en la cual se haya reinstaurado el ritmo sinusal, ya sea espontáneo, por cardioversión eléctrica o por cardioversión farmacológica, el tratamiento anticoagulante debe continuarse durante un período mínimo de 4 semanas luego de la intervención.

2) Aquellos que presentan fibrilación auricular ≤ 48 horas de evolución

El riesgo embólico parece ser muy bajo si la cardioversión se produce dentro de las 48 horas de la aparición de la fibrilación auricular. Según las últimas guías estadounidenses, se puede realizar una cardioversión sin ecografía transesofágica (ETE) o anticoagulación previa.

Manejo del sangrado en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes

Acercas del manejo de un paciente con sangrado asociado a la utilización de un nuevo anticoagulante, la recomendación de las guías 2012 es primeramente valorar el estado hemodinámico del paciente y realizar las pruebas básicas de coagulación para valorar el efecto anticoagulante. Si el sangrado es menor, retrasar la próxima dosis o suspender el tratamiento. Si el sangrado es moderado, realizar tratamiento de soporte y sintomático, compresión mecánica, reemplazo de fluidos, transfusión sanguínea y carbón activado si la ingesta fue reciente. Si el sangrado es severo, considerar el factor VII activado recombinante, concentrados de complejo protrombina, hemoperfusión con filtro de carbón activado y hemodiálisis (solamente con dabigatrán).

Errores con la dosis

- Dosis olvidada
 - En régimen cada 12 horas (apixabán-dabigatrán): si faltan más de 6 horas para la próxima dosis, tomar la olvidada.
 - En régimen de 24 horas (rivaroxabán): si faltan más de 12 horas para la próxima dosis, tomar la olvidada.
- Doble dosis
 - En régimen cada 12 horas (apixabán-dabigatrán): reiniciar luego de 24 horas
 - En régimen de 24 horas (rivaroxabán): continuar tomando la medicación de acuerdo con su régimen
- Dudas en tomar la medicación
 - En régimen cada 12 horas (apixabán-dabigatrán): reiniciar a las 12 horas
 - En régimen de 24 horas (rivaroxabán): tomar una dosis extra y luego continuar cada 24 horas

CONCLUSIÓN

Los nuevos ACO presentan una alternativa atractiva para la profilaxis tromboembólica en pacientes con FA no valvular. Han demostrado no ser inferiores a los AVK y en algunos casos presentaron mayor eficacia, menor sangrado, menor interacción con fármacos y alimentos, mejor adherencia, y además no requieren control. Como puntos débiles, presentan un precio muy elevado, no cuentan con antidotos (aunque se están realizando protocolos evaluando antidotos para cada uno de los nuevos anticoagulantes) y no son aptos para pacientes con FA valvular. Los AVK tienen vida media larga, requieren monitorización de rutina y presentan múltiples interacciones tanto alimentarias como farmacológicas. A favor de estos fármacos, son drogas que han sido utilizadas con gran eficacia por muchos años, tienen antidoto y un bajo costo.

Conflictos de interés: los autores no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2467-77.
2. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2478-86.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.