

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN FIBRILACIÓN AURICULAR

NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION

DRA. E. MARIANELLA SEGUEL R. (1)

(1) Electrofisióloga. Departamento de Cardiología. Clínica Las Condes
Profesora Adjunta Facultad de Medicina, División Oriente, Universidad de Chile.

Email: mseguel@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente y se relaciona con una alta tasa de accidente cerebrovascular y embolia sistémica. La terapia establecida tanto para prevención primaria como secundaria es la anticoagulación con warfarina, antagonista de la vitamina K. Existen escalas que predicen el riesgo tromboembólico y la probabilidad de beneficiarse de terapia antitrombótica. El CHADS₂ ha sido la más simple y ampliamente utilizada, pero actualmente el CHA₂DS₂-VASc ha incorporado otros factores de riesgo, otorgando una mejor estratificación. El estrecho margen terapéutico de la warfarina y la interacción con fármacos y alimentos requiere controles seriados de la intensidad de la anticoagulación, limitando su uso clínico. Han aparecido nuevos anticoagulantes que ofrecen ventajas sobre los antagonistas de vitamina K. Estos actúan en dos sitios distintos de la cascada de la coagulación: inhibiendo directamente la trombina como el dabigatran, o el factor X activado como el rivaroxaban, apixaban, edoxaban y betrixaban. Estos nuevos fármacos han ido reemplazando a la warfarina y ya están incluidos en las guías de manejo de fibrilación auricular no valvular.

Palabras clave: Fibrilación auricular, anticoagulantes.

SUMMARY

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia and is a major risk factor for ischemic stroke and systemic embolism. The therapy

for primary and secondary prevention is the anticoagulation with warfarin; antagonist of vitamin K. There are scores to predict the risk of thromboembolism and the benefit of the antitrombotic therapy. The CHADS₂ score has been the easiest one and it has been used widely, but today the CHA₂DS₂-VASc score includes new risk factors and gives a better risk stratification. The narrow therapeutic margin and the interaction with food and drugs requires frequent tests of intensity of anticoagulation limiting usefulness in clinical practice. There are new anticoagulants that offer advantages compared with warfarin. These drugs act in two different points of the cascade of anticoagulation; directly inhibiting thrombin like dabigatran or factor X activated like rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban. These new agents are replacing warfarin and they are already included in the guidelines of atrial fibrillation.

Key words: Atrial fibrillation, anticoagulants.

INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es la alteración más frecuente del ritmo cardíaco; uno de cada cuatro personas mayores de 40 años desarrollará FA a lo largo de su vida (1). En el año 2007 se diagnosticó FA a 6,3 millones de personas en EE.UU., Japón, Alemania, Italia, España, Francia y el Reino Unido (2). Debido al envejecimiento progresivo de la población se espera que esta cifra se duplique en 30 años (3).

FIBRILACIÓN AURICULAR (FA) Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV)

Los pacientes con FA tienen cinco veces más riesgo de presentar un ACV (4). Aproximadamente 3 millones de personas sufren un ACV asociado a fibrilación auricular (FA) cada año en todo el mundo (4, 5). Un aspecto importante es que los pacientes con FA paroxística tienen el mismo riesgo de sufrir este evento que aquellos con FA permanente (5, 6). El ACV secundario a FA se asocia con una mortalidad de 25% a los 30 días (7) y de un 50% al cabo de un año (8). Afortunadamente dos tercios de estos ACV se pueden evitar con tratamiento anticoagulante adecuado.

Un meta-análisis de 29 estudios, publicado en JACC el año 2007 (9) con 28.044 pacientes mostró que la administración de dosis ajustadas de warfarina reducía los ACV isquémicos en un 64% y la mortalidad total en un 26%. La anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K (AVK) ha sido utilizada hace más de 60 años para prevenir accidentes cerebrovasculares asociados a fibrilación auricular en pacientes con riesgo moderado y alto. Los AVK son altamente eficaces cuando los pacientes se mantienen dentro de un rango terapéutico adecuado (INR 2 a 3) durante la mayor parte del tiempo (60 - 70%), sin embargo, este porcentaje de cumplimiento con frecuencia es difícil de obtener.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ACV EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

No todos los pacientes con FA tienen el mismo riesgo embólico, de tal manera que deben existir herramientas para diferenciarlos. El CHADS₂ (10) es un score de estratificación de riesgo de ACV isquémico que considera 5 parámetros. Su nombre deriva de las iniciales de estos parámetros en inglés (Tabla 1).

La probabilidad del score CHADS₂ de predecir tasas de ACV isquémicos fue determinada en un grupo seleccionado de 1.733

TABLA 1. SCORE CHADS₂

| ÍTEM | PUNTOS |
|-----------------------------------|--------|
| Insuficiencia Cardíaca Congestiva | 1 |
| Hipertensión arterial | 1 |
| Edad ≥75 años | 1 |
| Diabetes mellitus | 1 |
| ACV/CIT | 2 |

ACV/CIT : Accidente Cerebrovascular / Crisis isquémica transitoria
Traducida de Gage, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001 Jun 13; 285(22):2864-70.

pacientes, entre 65 y 95 años de edad, del Registro de FA, que fueron dados de alta sin tratamiento con Warfarina. El seguimiento de estos pacientes permitió determinar que, por cada punto que aumenta el score CHADS₂ el riesgo de ACV se incrementa en 1,5% (95% CI 1.3-1.7) (10) (Tabla 2).

Además del riesgo de embolia, en el tratamiento de estos pacientes también es importante estimar el riesgo de sangrado. Para esto, uno de los instrumentos más utilizados es el Score de Riesgo de Sangrado HAS BLED. En él 1 punto representa un riesgo de 1.02 %/año; 2 puntos: 1.88%/año y 3 puntos: 3.74 %/año (Tabla 3).

Si bien el CHADS₂ es una herramienta muy útil, ésta no incluye otros factores reconocidos de riesgo de ACV como son el sexo femenino, la enfermedad vascular (Infarto agudo al miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica) y la edad entre 65 y 75 años (ser mayor de 75 años no es un factor de riesgo dicotómico, sino más bien un factor continuo, aumentando el riesgo

TABLA 2. CHADS₂ E INCIDENCIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV)

| CHADS ₂ | TASA DE ACV |
|--------------------|------------------|
| 6 | 18.2 (10.5-27.4) |
| 5 | 12.5 (8.2-17.5) |
| 4 | 8.5 (6.3-11.1) |
| 3 | 5.9 (4.6-7.3) |
| 2 | 4.0 (3.1-5.1) |
| 1 | 2.8 (2.0-3.8) |
| 0 | 1.9 (1.2-3.0) |

Traducida de Gage, et al. JAMA 2001;285:2864-70

TABLA 3. SCORE DE SANGRADO HASBLED

| VARIABLE | PUNTOS |
|---------------------------------------|--------|
| H HIPERTENSIÓN ARTERIAL | 1 |
| A ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL O HEPÁTICA | 1 o 2 |
| S ACV | 1 |
| B HISTORIA DE SANGRADO | 1 |
| L INR LÁBIL | 1 |
| E EDAD MAYOR A 65 AÑOS | 1 |
| D DROGAS O ALCOHOL | 1 o 2 |

Traducida de The Euro Heart Survey. Chest 2010

desde los 65 años en adelante). Esto puede llevar a subestimar el riesgo en algunos pacientes de mayor riesgo que así no recibirán terapia antitrombótica adecuada. En base a las consideraciones de estos otros factores de riesgo embólico, se generó el score CHA₂DS₂-VASC que corresponde a una adaptación del CHADS₂ al que se han adicionado estos factores de riesgo y cuya validación fue efectuada con una cohorte de pacientes con FA, en la vida real, en Dinamarca (11, 12) (Tabla 4 y 5).

| VARIABLE | PUNTOS |
|---|--------|
| Insuficiencia Cardíaca Congestiva o FE \geq 35% | 1 |
| Hipertensión arterial | 1 |
| Edad \geq 75 años | 2 |
| Diabetes mellitus | 1 |
| AVE previo, CIT o TE | 2 |
| Enfermedad Vascular (enfermedad vascular, Infarto miocárdio, placa aórtica) | 1 |
| Edad 65-74 años | 1 |
| Sexo femenino | 1 |

Traducida de Olesen JB et al. BMJ 2011;342:d 124. Camm et al. Eur Heart J 2010, 31:2369-2429

| CHA ₂ DS ₂ -VASC | TASA DE EVENTOS 1 AÑO |
|--|-----------------------|
| 9 | 15,2% |
| 8 | 6,7% |
| 7 | 9,6% |
| 6 | 9,8% |
| 5 | 6,7% |
| 4 | 4% |
| 3 | 3,2% |
| 2 | 2,2% |
| 1 | 1,3% |
| 0 | 0% |

Traducida de Olesen JB et al. BMJ 2011;342: d 124. Camm et al. Eur Heart J 2010, 31:2369-2429.

Este score estratifica mejor el riesgo del paciente, generando sólo una pequeña proporción de pacientes que son categorizados como de riesgo intermedio, simplificando la selección de los pacientes para la anticoagulación. Comparado con el CHADS₂ clásico, la incorporación del CHA₂DS₂-VASC aumenta la proporción de los pacientes en los cuales es recomendable el uso de anticoagulantes orales (13).

LA PROBLEMÁTICA DE LA ANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA EN FA

El tratamiento con AVK tiene varias limitaciones que lo hacen difícil de usar en la práctica clínica: respuesta impredecible, frecuente ajuste de dosis, ventana terapéutica estrecha (INR 2-3), numerosas interacciones con alimentos y fármacos, necesidad de monitorización sistemática de la coagulación, lento comienzo y desaparición del efecto, resistencia a la warfarina, etc. Debido a todas estas limitaciones de los AVK, se ha estimado que hasta un 50% de los pacientes elegibles para ser tratados no reciben tratamiento anti-coagulante y de aquellos en tratamiento, sólo un 35% está en rango de INR terapéutico (2-3); un 15% tendría un INR inferior a 2 y un 10% sobre 3 (14). Por todo lo anterior se necesitaba un anticoagulante que ofreciera ventajas sobre los AVK como ser administración oral a dosis fija, rápido comienzo de acción, vida media corta, escasa interacción con fármacos o alimentos, eficacia y seguridad al menos como los AVK, efecto anticoagulante predecible y sin necesidad de monitorización sistemática.

Desde hace ya algunos años se están usando un grupo de anti-coagulantes no vitamina K dependientes que cumplirían las condiciones previamente señaladas; dosificación simple y fija, sin restricciones de dieta, anticoagulación predecible y sin necesidad de monitorización rutinaria de la coagulación, menor interacción con alimentos y drogas, todo lo cual implica menos seguimiento intensivo, menos impacto en la calidad de vida y mejoría del cumplimiento lo que determina una reducción de costos administrativos mejor calidad de vida y mejoría de la eficacia y seguridad.

TIPOS DE ANTICOAGULANTES Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

1. Antagonistas de la vitamina K

Estos fármacos, tales como la Warfarina o acenocumarol, actúan inhibiendo la carboxilación (dependiente de vitamina K) de los Factores II, VII, IX y X, produciendo una menor actividad coagulante (15).

2. Inhibidores del Factor X activado (Xa)

El factor Xa juega un rol clave en el proceso de la coagulación, ya que es un paso limitante tanto de la vía intrínseca como extrínseca, sin Factor Xa no se puede generar trombina. Serían como

formas "orales de heparina". Existen varios fármacos con este mecanismo de acción que ya están aprobados o en vías de desarrollo: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, darexaban, eribaxaban.

3. Inhibidores directos de la Trombina

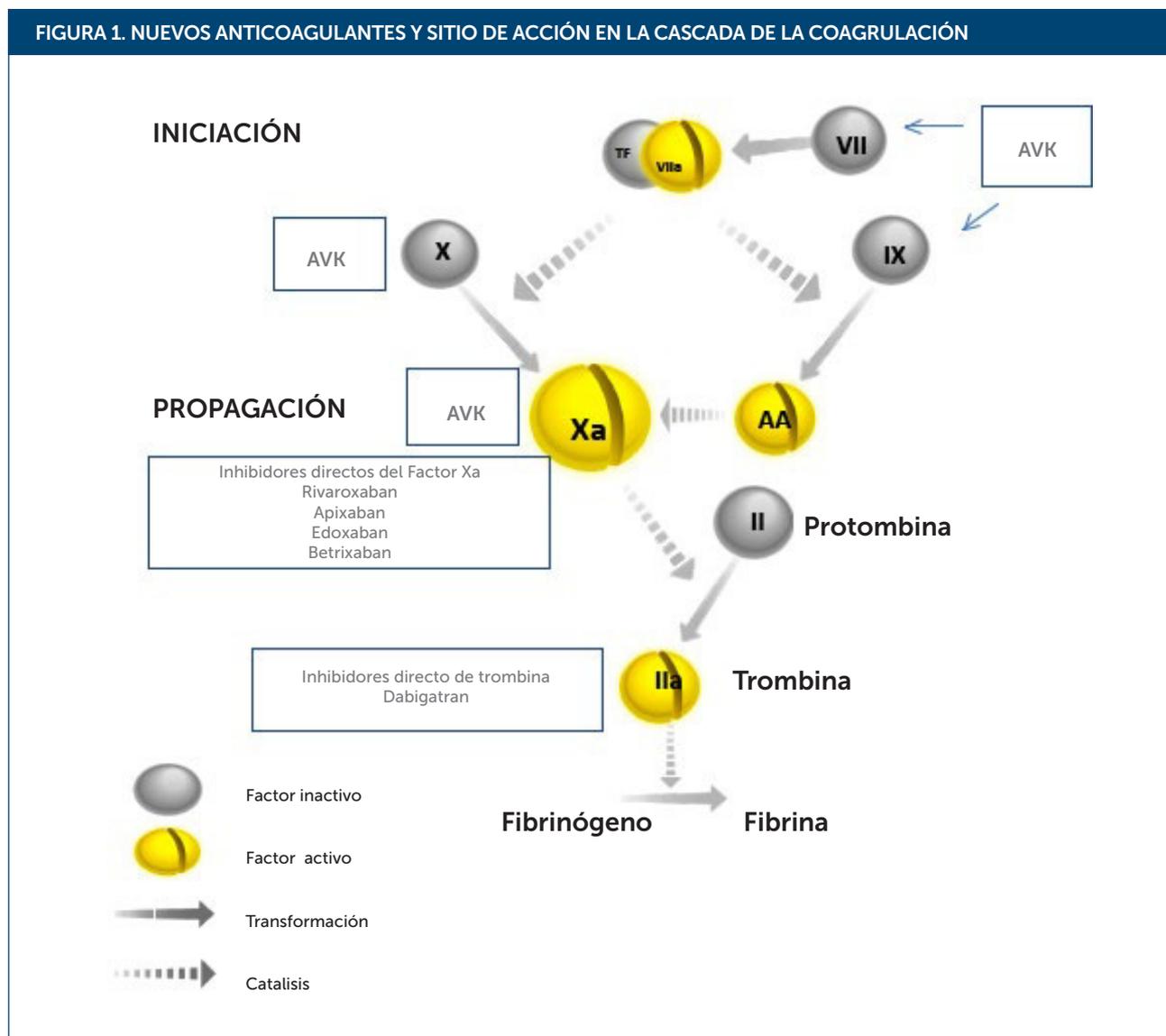
La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, por lo que es fundamental en la formación del coágulo. También es un potente inhibidor plaquetario. Estos fármacos pueden inhibir tanto la trombina libre como la unida al coágulo, bloqueando el paso final de la cascada. El Dabigatran es la única droga de este tipo actualmente disponible para la prevención de embolia sistémica en pacientes con FA. El ximelagatran (actualmente discontinuado por toxicidad hepática en uso prolongado) mostró ya que era no

inferior a warfarina en prevención de tromboembolismo (TE) en FA y además que no requerían monitoreo de rutina del efecto anticoagulante (16) (Figura 1).

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO)

Dabigatrán

Es una Prodroga que inhibe directamente la trombina, con acción reversible. Tiene un inicio de acción rápida y una vida media de 12-17 hrs. Tiene un 6,5% de biodisponibilidad y es excretado en un 80% por vía renal. Tiene un efecto anticoagulante predecible y consistente, bajo riesgo de interacción con drogas, sin interacción con comidas y no requiere monitoreo rutinario de la coagulación (17).



Traducido de Piccini JP et al. Curr Opin Cardiol 2010;25: 312-320; Spyropoulos AC et al. Expert Opin Investig Drugs 2007;16:431-440

El Estudio RELY (18) (*Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy*) comparó Dabigatrán versus Warfarina en 18000 pacientes con Fibrilación Auricular no valvular y con 1 o más factores de riesgo, promedio CHADS₂ de 2,1 randomizados a 3 ramas de 6000 pacientes cada una: warfarina (INR 2,0-3,0), dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día y dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día. Se siguieron por dos años en promedio. El objetivo principal del estudio fue establecer la no inferioridad de dabigatran frente a warfarina respecto de eficacia en la incidencia de ACV total (isquémico + hemorrágico) y embolia sistémica y respecto de seguridad con los eventos de hemorragia (mayor y menor). Los resultados de RELY mostraron que dabigatrán 110 mg vs. warfarina tuvo tasas comparables de AVE/embolia sistémica, comparado con warfarina, (1,53% vs 1,69%) (p < 0,01 para no inferioridad) pero, su perfil de seguridad mostró una reducción estadísticamente significativa del stroke hemorrágico (0,12% vs 0,38% para warfarina (p < 0,01), de las tasas de sangrado mayor (2,71 vs 3,36% para warfarina (p = 0,03), sangrados totales, sangrados potencialmente mortales (2,8% versus 3,57% (p=0,03) y sangrados intracraneales comparado con la AVK. La mortalidad fue de 3,75% versus 4,13% para warfarina (p =0,13). Con respecto a la dosis de dabigatrán 150 mg vs. warfarina, ésta tuvo una reducción estadísticamente significativa del AVE/embolia sistémica (1,11% vs 1,69% para warfarina (p < 0,01 para superioridad) del stroke hemorrágico (0,1% vs 0,38% para warfarina (p < 0,01) y mortalidad de 3,64% versus 4,13% para warfarina marginalmente significativa (p=0,051). Las tasas de sangrado grave fueron comparables (3,11% versus 3,36 % (p = 0,3), sin embargo con el medicamento en estudio se obtuvo una reducción significativa de los sangrados totales, los sangrados potencialmente mortales y los sangrados intracraneales. Dabigatrán no se asoció con anomalías en la función hepática más frecuente que warfarina, pero causó altas tasas de dispepsia (10%) que limitaron el tratamiento y se asoció con mayor tasa de sangrado gastrointestinal (posiblemente por circulación enterohepática de su metabolito). Los pacientes con dabigatrán tuvieron más infarto al miocardio, pero más que un efecto secundario del fármaco la explicación es que warfarina es mejor en reducir los eventos isquémicos coronarios que dabigatrán. El porcentaje promedio de INR en rango terapéutico (TTR) fue 64%.

En resumen este estudio mostró que dabigatrán 110 mg dos veces por día produjo menos sangrado con similar eficacia y dabigatrán 150 mg dos veces por día mostró eficacia superior con similar sangrado en el tratamiento de la prevención de TE en FA no valvular.

En consideración con esto las dosis menores beneficiarían a pacientes con mayor riesgo de sangrado, obviando la superioridad de la dosis más alta en la prevención de ACV y TE En Europa y Canadá las dosis disponibles son 110 y 150 mg y en EE.UU.

150 y 75 mg; esta última para pacientes con disfunción renal, pero no ha sido evaluada en trials.

Medición del efecto anticoagulante: Para esta droga no existe un test de laboratorio del efecto anticoagulante, pero se ve que el tiempo de protrombina, el TTPK, el tiempo de trombina (el más sensible) y el tiempo de coagulación con ecarina están prolongados. Actualmente no existe un antídoto probado, aunque los generadores de trombina como el concentrado de factor VII puede ser efectivo, así como su pobre unión a proteína lo hace fácilmente removible con diálisis. Está en estudio el Idarucizumab (BI 655075), anticuerpo para los inhibidores directos de trombina (Figuras 2 y 3).

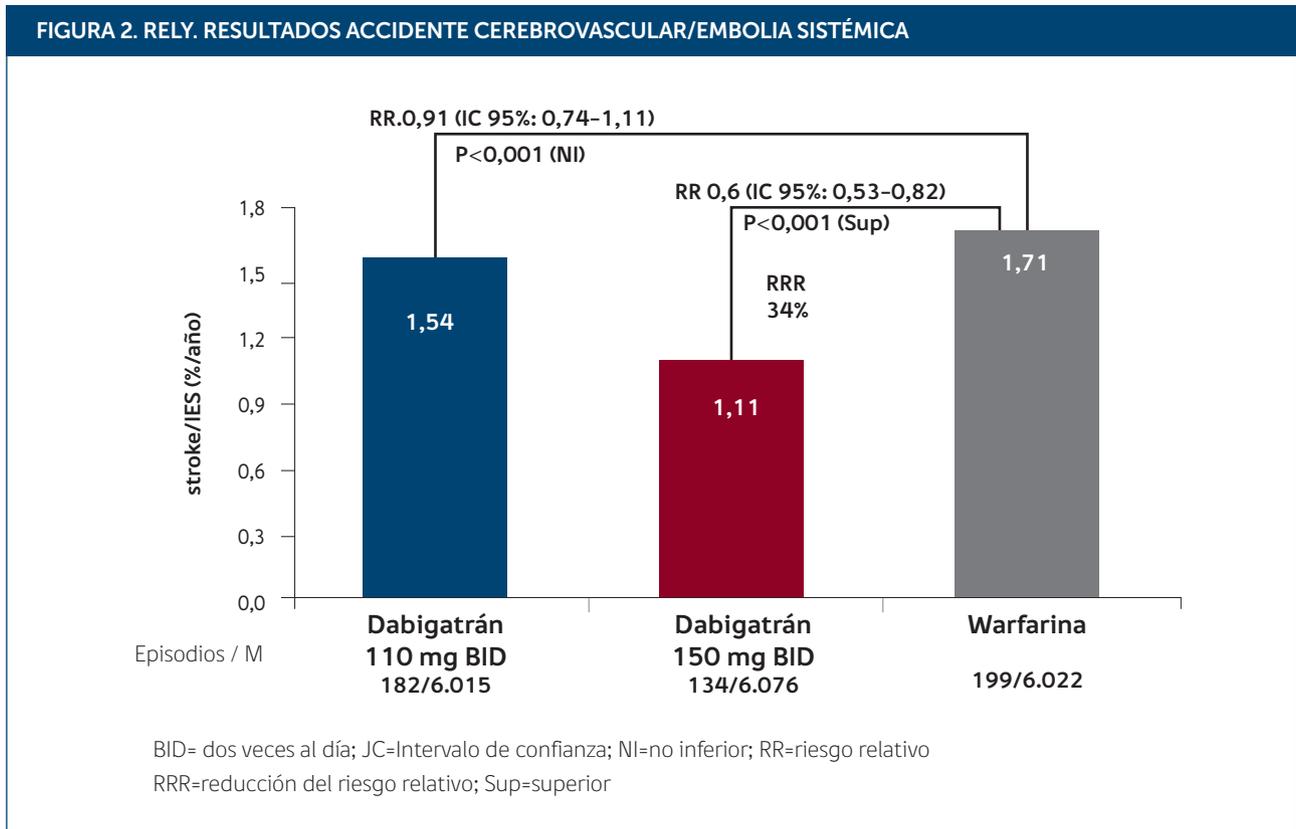
El Estudio RELY-ABLE (19) fue una extensión multicéntrica del tratamiento con dabigatrán en pacientes con FA que completaron el estudio RELY. El objetivo fue estudiar la seguridad a largo plazo de dabigatrán. Fueron 5851 pacientes con un seguimiento de 28 meses. La Tasa de ACV/embolia fue 1,46% con dabigatrán 150 mg y 1,6% con dabigatran 110 (HR 0,91). Las tasas de hemorragia mayor fueron 3,74 y 2,99% con dabigatrán 150 y 110 respectivamente (HR 1,26). Las tasas de ACV hemorrágico fueron 0,13 y 0,14% respectivamente y la tasa de mortalidad fue 3,02 y 3,1% (HR 0,97).

Rivaroxaban

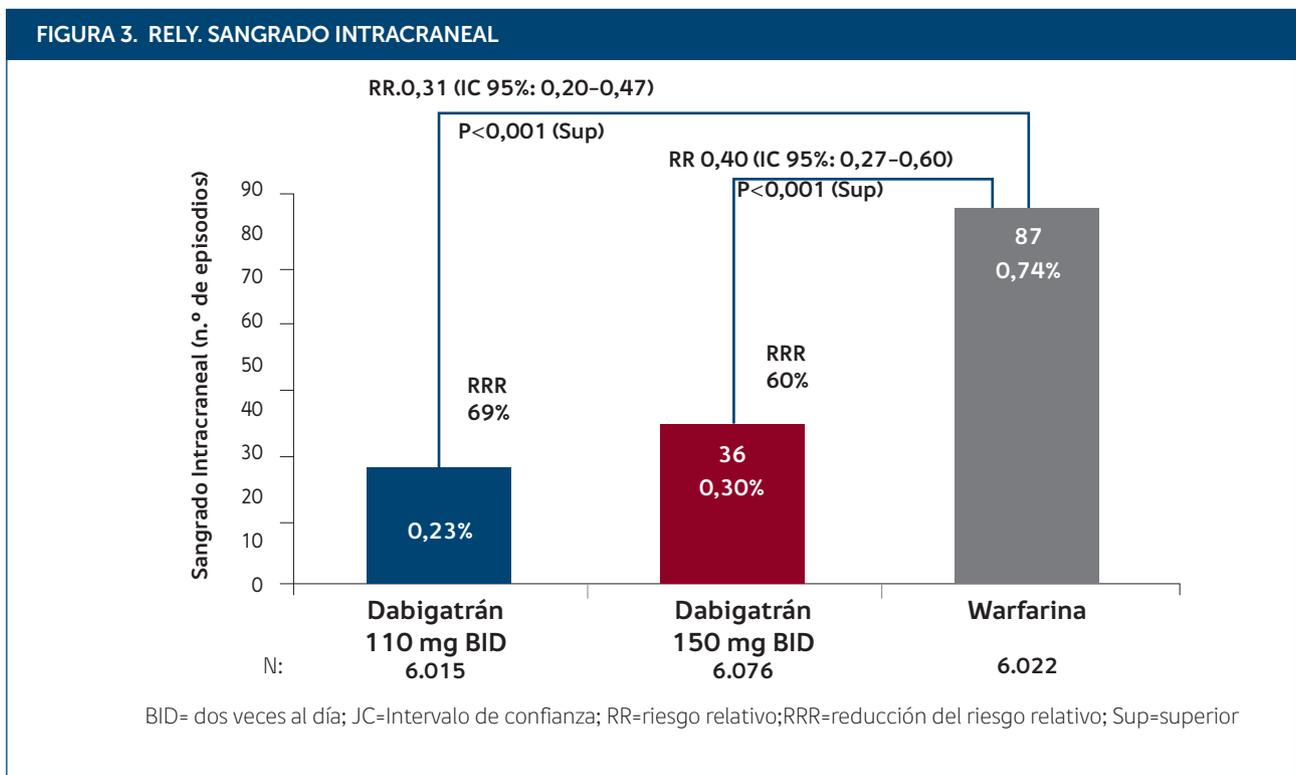
Es un inhibidor directo, específico, competitivo del factor Xa, con una vida media de 5-13 horas, 1/3 se excreta por vía renal directa y 2/3 se metabolizan vía CYP 450. Se administra vía oral, dosis única diaria, sin necesidad de monitorización de la coagulación (20, 21).

El estudio ROCKET AF (22) fue un estudio doble ciego con 14.000 pacientes con FA de alto riesgo con CHADS₂ promedio de 3,5 randomizados a Rivaroxaban 20 mg día (o 15 mg para clearance de Creatinina de 30-49 ml/min) o a Warfarina con INR 2,5 (2,0-3,0 inclusive) con monitorización mensual. Se siguieron por 1,9 años en promedio. El Endpoint primario fue el ACV o la embolia sistémica. Ambos grupos eran similares, especialmente destaca la proporción de pacientes con FA persistente. 5786 (81,1%) vs 5762 (80,8%), para rivaroxaban versus warfarina y antecedentes de stroke/accidente isquémico transitorio o embolia sistémica en 3916 (54,9%) vs 3895 (54,6%) para rivaroxaban versus warfarina.

En términos de eficacia rivaroxaban fue no inferior a warfarina para prevención de stroke y embolia periférica. Además hubo menos casos de stroke hemorrágico/año (0,3% vs 0,4%; p=0,02) respectivamente. La evaluación de seguridad mostró tasas similares de sangrado y eventos adversos, pero con rivaroxaban hubo menos sangrado intracerebral y sangrado fatal. La mortalidad fue de 1,9% versus 2,2% con warfarina (p=0,07). En este estudio el TTR fue 58% (Tablas 6 y 7).



Traducido de Connolly S J et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51



Traducido de Connolly S J et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51

TABLA 6. ROCKET AF. END POINT PRIMARIO. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR O EMBOLÍA SISTÉMICA

| | Rivaroxaban Tasa de eventos | Warfarina Tasa de eventos | HR (95% IC) | Valor p |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------|
| En tratamiento n=14143 | 1,7 | 2,15 | 0,79 | 0,015 |
| ITT n=14171 | 2,12 | 2,42 | 0,88 | 0,117 |

Traducida de Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365:883–891

TABLA 7. ROCKET AF. RESULTADOS PRIMARIOS DE SEGURIDAD

| Parámetro | Rivaroxaban n=7111 % año | Warfarina n=7125 % año | HR | Valor p |
|--|--------------------------------|------------------------------|-------------|--------------|
| End Point Primario de seguridad | 14,9 | 14,5 | 1,03 | 0,44 |
| Sangrado mayor | 3,6 | 3,4 | 1,04 | 0,58 |
| Tranfusión | 1,6 | 1,3 | 1,25 | 0,04 |
| Sangrado órgano crítico | 0,8 | 1,2 | 0,69 | 0,07 |
| Hemorragia intracraneal | 0,5 | 0,7 | 0,67 | 0,02 |
| Sangrado fatal | 0,2 | 0,5 | 0,5 | 0,003 |

Traducida de Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365:883–891

Apixaban

Es otro anticoagulante inhibidor del factor Xa (23–25). Se absorbe rápidamente vía oral, alcanzando concentraciones máximas 3 a 4 horas después. Se une a proteínas en un 87%, eliminación renal 27%, y la mayor parte digestiva, vida media de 12 horas.

El estudio AVERROES (26) comparó el uso de Apixaban versus Aspirina en pacientes con FA no valvular en 3 ramas: Apixaban 5 mg 2 veces al día, Apixaban 2,5 mg 2 veces al día y Aspirina 81–324 mgs/día. Se siguieron por 1,1 años en promedio. El objetivo primario de eficacia fue Stroke compuesto (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica. Entre los pacientes con FA, para los que el tratamiento con AVK era inadecuado, o no lo deseaban, apixaban redujo el riesgo de embolia sistémica frente a AAS (1,6% versus 3,7% $p < 0,01$). No aumentó el riesgo de hemorragia mayor (1,4% versus 1,2% ($p = 0,57$)) o hemorragia intracraneal (11 casos versus 13). El estudio fue terminado precozmente por la mayor eficacia de Apixaban.

El estudio ARISTOTLE (27, 28) comparó Apixaban vs warfarina en pacientes con Fibrilación Auricular y al menos un factor de riesgo. Incluyó 18.000 pacientes con características similares, CHADS₂ score promedio de 2.1 (+/- 1.1) en ambos grupos, randomizados a apixaban 5 mg oral dos veces al día vs Warfarina (INR 2–3). El *end point* de eficacia fue Stroke o embolia sistémica y como objetivo primario de seguridad el sangrado mayor (de acuerdo a la definición de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) (baja de 2g de hemoglobina o transfusión de glóbulos rojos).

Apixaban comparado con warfarina, en pacientes con FA y al menos un factor adicional de riesgo para ACV, redujo el ACV y la embolia sistémica en 21% ($p=0.01$), el sangrado mayor en 31% ($p<0.001$) y la mortalidad en 11% ($p=0.047$). En relación al sangrado, apixaban tuvo una incidencia significativamente menor, medido por diferentes escalas (GUSTO, TIMI) y localizaciones, excepto en el sangrado de origen gastrointestinal. La tasa de mortalidad total fue de 3,52% versus 3,94% para warfarina (0,047).

Estos resultados concluyen que el apixaban en pacientes con FA es superior a warfarina en prevenir el ACV o embolia, causando menos sangrado y resultando en menor mortalidad (Tablas 8 y 9).

TABLA 8. ARISTOTLE TRIAL. END POINT DE EFICACIA

| Evento | Apixaban n=9120 Tasa eventos % año | Warfarina n=9081 Tasa eventos % año | HR (95% IC) | Valor p |
|-----------------------------------|--|---|--------------------|------------------|
| ACV/Embolia sistémica (ES) | 1,27 | 1,6 | 0,70 | 0,011 |
| ACV | 1,19 | 1,51 | 0,79 | 0,012 |
| ACV isquémico o incierto | 0,97 | 1,05 | 0,92 | 0,42 |
| ACV hemorrágico | 0,24 | 0,47 | 0,51 | < 0,01 |
| Embolia Sistémica | 0,09 | 0,1 | 0,87 | 0,7 |
| Mortalidad total | 3,52 | 3,94 | 0,89 | 0,047 |
| ACV, ES o mortalidad total | 4,49 | 5,04 | 0,89 | 0,019 |
| Infarto Miocardio | 0,53 | 0,61 | 0,88 | 0,37 |

Traducida de Granger C et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2011; 365: 981-992

TABLA 9. ARIASTOTLE TRIAL. END POINT DE SEGURIDAD

| Parámetro | Apixabán n=9088 | Warfarina n=9052 | HR 95%IC | Valor p |
|--|--------------------|---------------------|-------------|------------------|
| EP primario de seguridad Sangrado mayor | 2,13 | 3,09 | 0,69 | < 0,01 |
| Intracraneal | 0,33 | 0,8 | 0,42 | < 0,01 |
| Gastrointestinal | 0,76 | 0,86 | 0,89 | 0,37 |
| Sangrado mayor o clínicamente relevante | 4,07 | 6,01 | 0,68 | < 0,01 |

Traducida de Granger C et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2011; 365: 981-992

Edoxaban

Es otro inhibidor del factor Xa (29, 30).

El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (31) evaluó Edoxaban versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular de moderado a alto riesgo (CHADS₂ de 2,8). Se randomizaron 21105 pacientes con FA a tres ramas: warfarina para INR de 2-3, edoxaban 30 mg/día y edoxaban 60 mg/día. Se siguieron por 2,8 años en promedio. Cada régimen de edoxaban fue testeado para no inferioridad del *end point* primario de ACV/embolia sistémica. El *end point* de seguridad fue el sangrado mayor. La tasa anual del *end point* primario fue 1,5% para warfarina, 1,18% para edoxaban alta dosis (p < 0,001 para no inferioridad) y 1,61% para edoxaban baja dosis (p = 0,05 para no inferioridad). La tasa de eventos cerebrales isquémicos fue similar con dosis de 60 mg, pero mayor con dosis de 30 mg en comparación con warfarina, aumentando el riesgo en 40%. La tasa de sangrado mayor fue de 3,43% para warfarina, 2,75% con alta dosis de edoxaban (p < 0,001) y 1,61 con baja dosis (p < 0,001) y las otras tasas de sangrado fueron menores, excepto el gastrointestinal que fue mayor con la dosis alta, pero menor que warfarina con la dosis baja. Las tasas de mortalidad cardiovascular fueron 3,17% para warfarina, versus 2,74 % para edoxaban 60 mg (p = 0,01) y 2,715 para edoxaban 30 mg (p = 0,008). En conclusión, ambos regímenes de edoxaban fueron no inferior a warfarina bien manejada (68,4% de INR en rango terapéutico) para la prevención del ACV/embolia sistémica. La tasa de ACV fue similar para warfarina y edoxaban 60 mg, pero fue más alta con la dosis baja de edoxaban. La incidencia de ACV hemorrágico y la muerte cardiovascular fueron significativamente más bajas con ambas dosis de edoxaban.

En relación a medición de actividad de los inhibidores de factor Xa, permiten una aproximación el TTPK y tiempo de protrombina y el Hep Test, siendo más específico la medición de la acti-

vidad anti factor Xa. Existen algunos antídotos específicos para los inhibidores del factor Xa que están en estudio, Andexanet (PRT064445) que es una proteína recombinante que se une al sitio inhibidor del factor Xa y Aripazine (PER977), que es una molécula sintética pequeña que se une directamente al anti-coagulante. Este sería un antídoto para inhibidores del factor Xa, y también de inhibidores directos de trombina y heparinas de bajo peso molecular.

Estos nuevos anticoagulantes están ya en uso clínico pero llevan poco tiempo en el mercado. Es así como RELY apareció en agosto 2009, Dabigatran fue aprobado en EE.UU. en agosto del 2010, AVERROES apareció en febrero del 2011, ROCKET AF en agosto del 2011, Dabigatran fue aprobado en Europa en agosto del 2011, ARISTOTLE apareció en agosto 2011, Apixaban fue aprobado en Europa y EE.UU. en noviembre del 2012, ENGAGE AF publicado en noviembre del 2013, Edoxaban aún no aprobado.

RECOMENDACIONES ACTUALES: GUÍAS CLÍNICAS

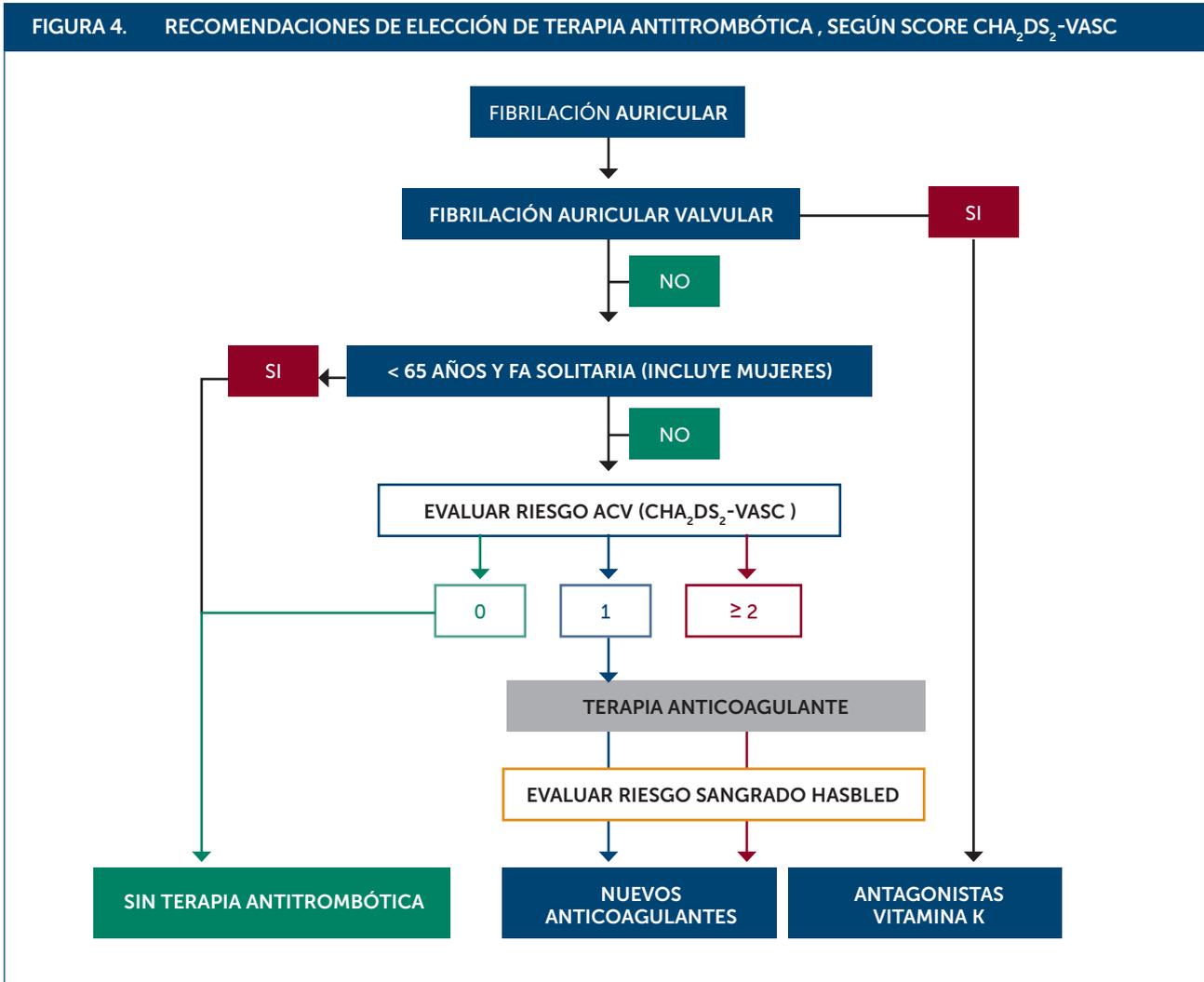
Considerando la evidencia aportada por estos estudios es que las sociedades científicas han incluido en sus guías para el manejo de la FA recomendaciones sobre la indicación de estos medicamentos.

En el año 2012 la Sociedad Europea de Cardiología realizó una actualización de las Guías del año 2010 para manejo de la fibrilación auricular, en que sugiere la utilización del CHA₂DS₂-VASc en vez de CHADS₂ para la estratificación de riesgo de estos pacientes, no usar terapia antitrombótica en CHA₂DS₂-VASc de 0 y usar terapia antitrombótica con anticoagulante en CHA₂DS₂-VASc de 1 y más mencionando a los nuevos anticoagulantes como alternativa equivalente a la warfarina (32) (Figura 4).

Las Guías canadienses también sugieren el uso de los nuevos anticoagulantes, recomendando preferirlos sobre la warfarina (33).

La *American Heart Association/Sociedad Americana de Stroke* (34) recomienda el uso de cualquiera de los nuevos anticoagulantes o warfarina como primera elección para la prevención de tromboembolismo en FA no valvular. En la actualización 2014 para prevención secundaria se recomienda con nivel de evidencia A warfarina y apixaban sobre dabigatrán.

La AHA /ACC/HRS (35) publicó en marzo del 2014 las nuevas Guías de Manejo de Fibrilación Auricular, que reemplazan a las del 2006 y actualizaciones del 2011. En ellas hay tres puntos importantes: 1) Recomiendan el uso del score de CHA₂DS₂-VASc en vez de CHADS₂ para la estratificación de riesgo (al igual que los europeos).



Traducido de Cam J et al. Focussed update on the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation European Heart Journal 2012; 33: 2719-274

- 2) A diferencia de los europeos para los pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 1 recomiendan nada o Aspirina o terapia anticoagulante.
- 3) Recomendación directa de uso de cualquiera de los nuevos anticoagulantes o warfarina (Tabla 10).

CONCLUSIONES

En resumen, podemos decir que dabigatran 150 mg dos veces al día disminuyó la tasa de ACV, incluyendo el isquémico o no especificado, con una tasa similar de sangrado, aunque la tasa de sangrado gastrointestinal aumentó. La dosis de 110 mg dos veces al día tuvo tasa de sangrado similar a warfarina pero con menor tasa de sangrado. Ambas dosis con menos sangrado intracraneal. Rivaroxaban fue no inferior a warfarina para prevenir ACV. Las tasas de hemorragia cerebral y fatal fueron menores, no así las otras. Apixaban mostró menos tasa de eventos y menos

TABLA 10. ELECCIÓN DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA SEGÚN SCORE CHA₂DS₂-VASC

| |
|--|
| <p>CHA₂DS₂-VASC > 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Warfarina (A) - Dabigatran (B) - Rivaroxaban (B) - Apixaban (B) |
| <p>CHA₂DS₂-VASC = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin terapia, aspirina o anticoagulante |
| <p>CHA₂DS₂-VASC = 0</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin terapia anticoagulante |

Traducido de January C, Wann S, Alpert J, Calkin H, Cleveland J, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation, 2014; march 28.

sangrado, además disminuyó el sangrado gastrointestinal, con menor tasa de infarto al miocardio y menor mortalidad. Edoxaban fue no inferior a warfarina, con menos tasa de sangrado y muerte cardiovascular.

Si bien todos los pacientes con FA no valvular se beneficiarían del uso de estos nuevos anticoagulante, los pacientes con FA no valvular en tratamiento con warfarina que se mantienen estables son los de baja prioridad en hacer el cambio a nuevos anticoagulantes, especialmente si el costo es una consideración. Sin embargo es importante no olvidar que los nuevos anticoagulantes tienen menor sangrado intracraneal. Existe un grupo sí con mayor beneficio potencial, que serían los pacientes que no

estén recibiendo anticoagulantes aún, los pacientes que hayan tenido un sangrado mayor y aquellos que hayan tenido un ACV isquémico estando en terapia anticoagulante con antagonistas de vitamina K en rango terapéutico.

Finalmente, los nuevos anticoagulantes han mostrado al menos igual eficacia y mayor seguridad en comparación con warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular. Su efecto predecible y la falta de monitorización rutinaria constituyen una gran ventaja. Hoy en día su uso se extiende cada vez más y habrá que esperar el paso del tiempo para saber si reemplazarán definitivamente a la warfarina.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donald M. Lloyd-Jones, Thomas J. Wang, Eric P. Leip, Martin G. Larson, Daniel Levy, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042-1046.
2. Samira Benyoucef, Ph.D. Michael Hughes, M.Sc., Ph.D. Nikhil Mehta, M.Eng. Decision Resources. Atrial Fibrillation Report. Dec 2008. Disponible en: <http://decisionresources.com/Products-and-Services/Report>.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9; 285(18):2370-5.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug; 22(8):983-8.
5. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008 Jan 29; 117(4):e25-146.
6. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan; 35(1):183-7.
7. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. *The Framingham Study*. 1996 Oct; 27(10):1760-4.
8. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005 Jun; 36(6):1115-9.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19; 146(12):857-67.
10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13; 285(22):2864-70.
11. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011 Jan 31; 342: d124.
12. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct.31 (19):2369-429.
13. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Redefining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb; 137 (2):263-72.
14. Rowan SB, Bailey DN, Bublitz CE, Anderson RJ. Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S.: an analysis of the national ambulatory medical care survey database. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 10;49 (14):1561-5.
15. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep; 126 (3 Suppl):204S-233S.
16. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 41-57.
17. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male

- subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Sep; 64(3):292-303.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. 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.
 19. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013 Jul 16; 128(3):237-43.
 20. Mueck W, Becka M, Kubitzka D, Voith B, Zuehlsdorf M. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jun; 45(6):335-44.
 21. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban--once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010 Mar; 159(3):340-347.
 22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365(10):883-91.
 23. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009 Jan; 37(1):74-81.
 24. Shantsila E, Lip GY. Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated Factor Xa. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008 Sep; 9(9):1020-33.
 25. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov; 76(5):776-86.
 26. Connolly S, Eikelboom M, Campbell J, Diener HC, Hart R, et al. Apixaban in Atrial Fibrillation. AVERROES Trial. *NEJM* 2011, 364:806-17.
 27. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010 Mar; 159(3):331-9.
 28. Granger C, Alexander J, Mc Murray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. ARISTOTLE Trial *NEJM* 2011; 365: 981-992.
 29. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jul; 50 (7):743-53.
 30. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective antticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010 Oct; 160(4):635-41.
 31. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, Murphy s, Wivioot S, Halperin J, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2013, 369: 2093-104.
 32. Camm J, Lip G, De Caterine R, Savelieva I, Atar D, et al. Focussed update on the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* 2012 ; 33: 2719-2747.
 33. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012 Mar-Apr; 28(2):125-36.
 34. Kernan W, et al. Stroke .Guidelines for the prevention of Stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. 2014, may 1, online.
 35. January C, Wann S, Alpert J, Calkin H, Cleveland DJ, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2014; march 28.