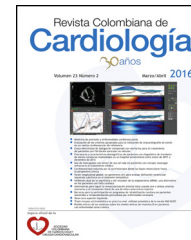




SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTÍCULO ESPECIAL

### Nuevos anticoagulantes orales ¿cuál elegir?

### New oral anticoagulants: which one to choose?



Andrés Federico Botero-Arango<sup>a,b</sup>, Mauricio Duque-Ramírez<sup>a,b,c,\*</sup>,  
Juan Carlos Díaz-Martínez<sup>a,b,c</sup>, Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal<sup>a,b,c,d</sup>,  
Jorge Enrique Velásquez-Vélez<sup>a,b,c,e,f</sup>, Jorge Eduardo Marín-Velásquez<sup>a,b,c</sup>  
y William Uribe-Arango<sup>a,b,c,f</sup>

<sup>a</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Electrofisiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

<sup>d</sup> Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

<sup>e</sup> Clínica Somer, Rionegro, Colombia

<sup>f</sup> Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

Los pacientes con fibrilación auricular presentan un riesgo mayor de tromboembolia sistémica y ataque cerebrovascular, lo cual ha hecho que la estrategia antitrombótica mediante el uso de anticoagulantes y antiplaquetarios, haya demostrado que puede disminuir dicho riesgo. Sin embargo, esta estrategia también se ha asociado con un riesgo incrementado de sangrado, de manera que al momento de decidir el inicio de estos fármacos, se deberá balancear este riesgo y definir cuál de las diferentes opciones muestra un mejor perfil de seguridad en un paciente con determinadas comorbilidades que condicionen su uso.

A la fecha, los estudios culminados han comparado diferentes medicamentos, algunos con dosis diferentes, como apixabán 2,5 mg y 5 mg cada 12 horas, dabigatrán 150 y 110 mg cada 12 horas, rivaroxabán 15 mg y 20 mg cada 24 horas, edoxabán 30 mg y 60 mg cada 24 horas, warfarina a dosis ajustadas de INR, ASA a dosis de menos de 100 mg,

100 mg a 300 mg y más de 300 mg, y la combinación de ASA 100 mg y clopidogrel 75 mg<sup>1</sup>. Por otra parte, no hay estudios que comparen directamente un nuevo anticoagulante con otro.

### Prevención de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares

Sólo dabigatrán 150 mg cada 12 horas y apixabán 5 mg cada 12 horas fueron superiores a warfarina. Al contrario, ASA y ASA más clopidogrel mostraron mayor frecuencia de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares respecto a warfarina. Dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 mg y 60 mg y rivaroxabán no mostraron diferencias comparados con warfarina (no inferioridad)<sup>2</sup>.

### Eventos hemorrágicos

En general, los estudios llevados a cabo han definido eventos hemorrágicos como sangrado intracraneano, gastrointestinal, mayor (sangrado evidente, que produce descenso de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mauricioduque@une.net.co](mailto:mauricioduque@une.net.co)  
(M. Duque-Ramírez).

2 g/ml o más de hemoglobina, que requiera transfusión de 2 o más unidades glóbulos rojos y que ocurra en sitios críticos -intracraneano, intraespinal, intraocular, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, pericárdico o retroperitoneal), o aquel que conduzca a la muerte<sup>3</sup>.

Edoxabán 30 mg y 60 mg cada 24 horas, apixabán 5 mg cada 12 horas, dabigatrán 110 mg cada 12 horas, se asociaron con reducción del riesgo de sangrado mayor comparados con dosis ajustadas de warfarina. Los demás, rivaroxabán 20 mg cada 24 horas, dabigatrán 150 mg cada 12 horas, ASA en todas sus dosis y ASA más clopidogrel, no mostraron diferencias respecto a warfarina<sup>2</sup>.

Al comparar entre los nuevos anticoagulantes, en cuanto a la prevención de ataque cerebro-vascular o eventos tromboembólicos sistémicos, dabigatrán 150 mg cada 12 horas se asoció con menos eventos comparado con dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 y 60 mg al día y rivaroxabán 20 mg al día. En cuanto a eventos hemorrágicos, apixabán 5 mg cada 12 horas y dabigatrán 110 mg cada 12 horas, se asociaron con menos eventos que el resto de los nuevos anticoagulantes, excepto edoxabán 30 mg/día.

Por último, si se comparan todos los tratamientos anticoagulantes, incluyendo warfarina, frente a ASA y ASA más clopidogrel, el uso de los nuevos anticoagulantes muestra mejor balance riesgo/beneficio (disminución del riesgo tromboembólico con menor tasa de sangrados)<sup>4,5</sup>.

Pero ¿qué sucede si se analizan las diferencias entre los nuevos anticoagulantes?

Aunque al día de hoy no hay estudios cabeza a cabeza entre los nuevos anticoagulantes, limitando con esto el verdadero peso de la evidencia, las aproximaciones estadísticas realizadas ayudan a aclarar este punto.

### Eficacia relativa de dabigatrán, apixabán y rivaroxabán

El riesgo de ataque cerebro-vascular isquémico o hemorrágico y embolia sistémica, fue significativamente más bajo con dabigatrán 150 mg cada 12 horas comparado con rivaroxabán, pero entre apixabán vs. dabigatrán (ambas dosis) o rivaroxabán y dabigatrán 110 mg vs. rivaroxabán, las diferencias no fueron significativas.

### Seguridad relativa de dabigatrán, apixabán y rivaroxabán

El sangrado mayor fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán, pero no hubo diferencias con dabigatrán 110 mg cada 12 horas. El sangrado gastrointestinal y extracraneano también fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán.

El balance de eficacia y seguridad puede estar a favor de dabigatrán 150 mg o apixabán cuando el riesgo de ataque cerebro-vascular es alto y dabigatrán 110 mg o apixabán cuando el riesgo de sangrado es alto. A la fecha y de acuerdo con los resultados de todos los estudios clínicos, los nuevos anticoagulantes orales, como alternativa a la warfarina o como terapia inicial para la prevención de tromboembolia

en pacientes con fibrilación auricular no valvular, son una excelente opción<sup>6,7</sup>.

Debido a que las diferencias en los resultados clínicos entre los nuevos anticoagulantes son pequeñas, ¿qué otras condiciones hacen que se deba preferir uno u otro? Veamos algunas.

### Edad avanzada

Dada la prevalencia aumentada de fibrilación auricular con la edad, la reducción del riesgo absoluto de ataque cerebro-vascular es significativamente mayor con el uso de nuevos anticoagulantes sin diferencias significativas en el sangrado mayor cuando se compara con warfarina o ASA. De los nuevos anticoagulantes, dabigatrán a la dosis de 150 mg cada 12 horas mostró mayor tasa de sangrado en los pacientes mayores de 75 años, en tanto que la dosis de 110 mg en este mismo grupo de pacientes, no mostró diferencias significativas respecto a warfarina. En cuanto a apixabán y rivaroxabán la eficacia en la prevención de ataque cerebro-vascular y la seguridad para evitar sangrado mayor, no se vieron influenciadas por la edad. Por lo tanto, al elegir qué opción es mejor en pacientes de edad avanzada, el uso de apixabán y rivaroxabán puede ser lo más adecuado<sup>4,8,9</sup>.

### Falla renal

Quizás este es el punto más debatido, no solo en la literatura, sino en la práctica clínica diaria. Cada uno de los nuevos anticoagulante posee diferentes características de eliminación renal y esto afecta la decisión para escoger cuál de ellos utilizar. Dabigatrán es el que tiene mayor eliminación renal (80%), seguido por edoxabán (50%), rivaroxabán (35%) y apixabán (25%). La frecuencia de sangrado aumenta acorde con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hasta ahora, el uso de los nuevos anticoagulantes ha sido autorizado para TFG > 15 ml/min, y se recomienda así:

- *Dabigatrán*: la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), aprobó dosis de 75 mg cada 12 horas para TFG < 30 ml/min. Entre 30 y 49 ml/min se pueden usar 150 mg cada 12 horas, excepto si hay alto riesgo de sangrado, razón por la cual la dosis deberá ser de 110 mg cada 12 horas.
- *Rivaroxabán*: se aprobó la dosis de 15 mg una vez al día para TFG entre 15 y 49 ml/min.
- *Apixabán*: se debe ajustar la dosis a 2,5 mg cada 12 horas si cumple dos de los siguientes criterios: creatinina > 1,5 mg/dl, edad > 80 años, peso < 60 kg.
- *Edoxabán*: estudios preliminares recomiendan disminuir en un 50% la dosis en aquellos pacientes con TFG entre 30 a 50 ml/min, peso < 60 kg y uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P<sup>10</sup>.

### Disfunción hepática

A la fecha, los estudios realizados en pacientes con disfunción hepática, usando la clasificación Child-Pugh, han demostrado que rivaroxabán no debe usarse en pacientes con disfunción hepática y coagulopatía, incluyendo aquellos

pacientes Child–Pugh B y c. Apixabán puede usarse con precaución en pacientes Child–Pugh A y B, y en aquellos con valores de AST y ALT mayores a dos veces el límite superior de lo normal o bilirrubinas mayores a 1,5 veces, pero no debe usarse en presencia de compromiso hepático severo o coagulopatía. Dabigatrán puede usarse en pacientes con Child–Pugh B, mas no en aquellos con valores de AST y ALT mayores a dos veces el límite superior de lo normal ni en presencia de compromiso hepático. Edoxabán no debe usarse en pacientes con compromiso hepático severo<sup>11</sup>.

## Enfermedad coronaria

El uso de Aspirina y clopidogrel en conjunto con warfarina, incrementa dos veces el riesgo de sangrado comparado con warfarina sola. La suspensión de la Aspirina reduce en un 60% este riesgo sin incrementar los eventos isquémicos. Aunque a la fecha no hay estudios con suficiente poder estadístico, el uso de los nuevos anticoagulantes más clopidogrel parece ser la mejor opción en este tipo de pacientes<sup>12</sup>.

Respecto al uso de dabigatrán e infarto agudo de miocardio, los estudios son contradictorios. Desde la publicación del RELY, en el que se demostró una frecuencia elevada de eventos coronarios en comparación con la warfarina, los análisis posteriores no corroboraron dichas diferencias<sup>13,14</sup>. Dadas las divergencias encontradas, las recomendaciones actuales apuntan a usarlo con precaución en pacientes de alto riesgo de eventos coronarios. Por otro lado, rivaroxabán ha mostrado una menor tasa de infartos comparado con los otros anticoagulantes, resultados que deberán ser confirmados por más estudios<sup>15</sup>.

## Ataque cerebro-vascular isquémico previo

Un ataque cerebrovascular previo, confiere 2,5 más riesgo de un nuevo episodio comparado con no presentarlo<sup>16</sup>. La eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes comparados con warfarina o aspirina son consecuentes en pacientes con o sin ataque cerebro-vascular o isquemia cerebral transitoria (ICT) previo. A la fecha no hay estudios que hagan comparaciones directas entre los nuevos anticoagulantes, y los diferentes subanálisis no han demostrado la superioridad de alguno en particular. De hecho, análisis de subgrupos del RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE, muestran reducción relativa del riesgo de un nuevo ataque cerebro-vascular pero sin significancia estadística, siendo estas reducciones un poco mayores para dabigatrán 150 mg cada 12 horas, apixabán 5 mg cada 12 horas y por último para rivaroxabán 20 mg/día<sup>17–19</sup>.

## Riesgo de sangrado

HAS-BLED continúa siendo la mejor herramienta para predecir el riesgo de sangrado, siendo un puntaje mayor a 3, alto riesgo<sup>20</sup>. Los nuevos anticoagulantes disminuyen el riesgo de ataque cerebro-vascular pero aumentan el de sangrado gastrointestinal cuando se comparan con warfarina. Al evaluar el riesgo de sangrado de cada uno de los nuevos anticoagulantes, dabigatrán 150 mg cada 12 horas es igual a warfarina pero 110 mg cada 12 horas, reduce la frecuencia de hemorra-

gia mayor<sup>21</sup>. Con rivaroxabán 20 mg/día la frecuencia de sangrado mayor y no mayor no fue diferente comparado con warfarina, pero los sangrados fatales sí fueron menores<sup>8</sup>. La frecuencia de sangrado mayor con apixabán 5 mg cada 12 horas, fue menor comparada con warfarina<sup>4</sup> y por último, para edoxabán 30 mg y 60 mg/día, la diferencia fue significativamente menor comparada con warfarina<sup>22</sup> siendo este último a la dosis de 30 mg/día el más seguro de todos los nuevos anticoagulantes en cuanto a reducción del riesgo de sangrado, diferencia que, no obstante, se ve opacada por su baja eficacia en prevención de eventos tromboembólicos<sup>23</sup>.

## Enfermedades valvulares y prótesis valvulares

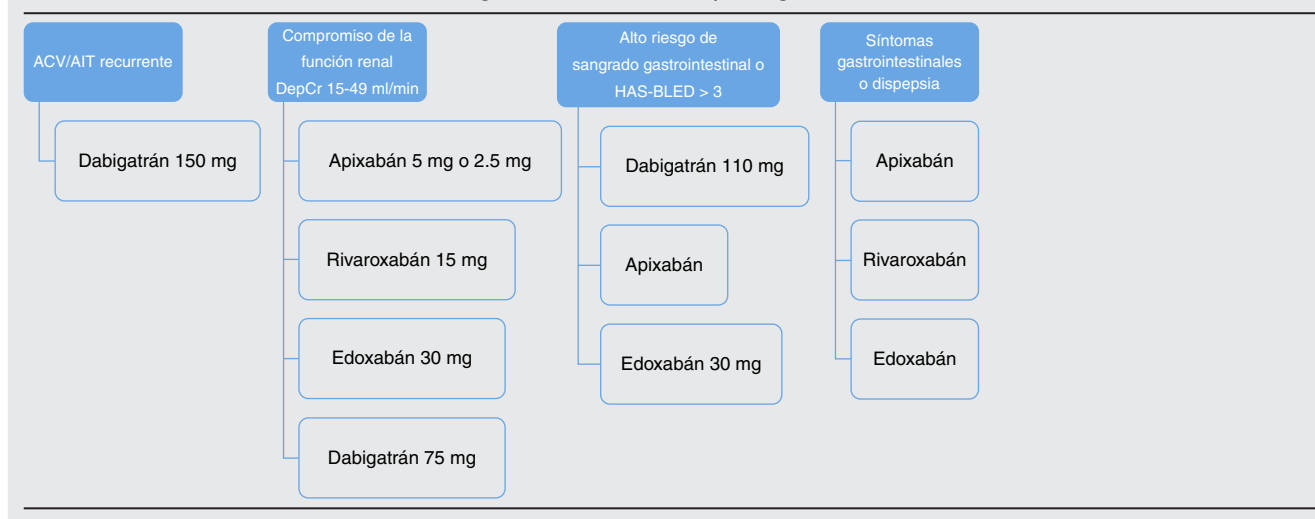
Los pacientes con estenosis valvular mitral y prótesis mecánicas fueron excluidos de todos los estudios y por lo tanto no son candidatos al uso de ninguno de los nuevos anticoagulantes. La insuficiencia mitral o el compromiso de otras válvulas no contraindican su uso y por ende es segura su administración. Los pacientes con bioprótesis valvulares fueron incluidos en algunos de los estudios y se demostró su seguridad, de modo que este escenario es viable para el uso de los nuevos anticoagulantes<sup>24</sup>.

## Enfermedad tromboembólica venosa

Diferentes estudios han evaluado la eficacia de los nuevos anticoagulantes en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP)<sup>25–28</sup>. Todos los nuevos anticoagulantes son no inferiores a la terapia médica convencional (warfarina), pero tienen menor tasa de sangrados mayores, diferencia que fue estadísticamente significativa solo para rivaroxabán y apixabán. Es importante recordar que solo rivaroxabán y apixabán están indicados como terapia médica de inicio y a largo plazo, esto es, no se requiere de administración previa de heparinas. Dabigatrán y edoxabán requieren un régimen inicial de heparina antes de considerar su uso (5 días). Otro grupo de pacientes que no se beneficia del manejo inicial con nuevos anticoagulantes son aquellos candidatos a terapia trombolítica o mecánica, como son quienes cursen con TEP masivas inestables o TVP proximal. Por último, en aquellos pacientes con TVP o TEP asociada a cáncer o síndrome antifosfolípido, aunque fueron incluidos en algunos de los estudios, su número es muy bajo como para emitir un grado de recomendación adecuado. Por tanto, estos pacientes deberán ser tratados con heparinas de bajo peso molecular o warfarina respectivamente.

## Conclusión

Muchos pacientes con fibrilación auricular son candidatos a terapia anticoagulante con el objetivo de disminuir el riesgo de ataque cerebro-vascular y tromboembolia sistémica. Independiente del riesgo de sangrado, esta terapia tiene mayor beneficio que riesgo. El uso de los nuevos anticoagulantes proporciona una gran ventaja en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos con una menor tasa de eventos hemorrágicos. Aunque las diferencias estadísticas entre los anticoagulantes son estrechas y en algunos casos no significativas, se podría recomendar que la elección

**Tabla 1** Resumen de uso de nuevos anticoagulantes en diferentes patologías

de uno u otro en determinados casos, se haga con base en la edad y la presencia o ausencia de ciertas comorbilidades como falla renal severa, enfermedad coronaria, embolias previas, riesgo de sangrado y compromiso valvular mitral.

A continuación se plantea un algoritmo que ayuda en la toma de decisiones del uso de los nuevos anticoagulantes (tabla 1).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4:e004301.
- Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4.
- Coyle D, Coyle K, Cameron C, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2013;16:498-506.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al., ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2006;367:1903-12.
- Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738-46.
- Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;108:476-84.
- Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2334-5, author reply 2335.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
- Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. marzo de. 2014;25:431-42.
- Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:243-54.
- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:1107-15.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6.
- Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015;178:8-9.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-54.
- Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and

- previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:1157–63.
18. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11:315–22.
  19. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:503–11.
  20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093–100.
  21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
  22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–104.
  23. Verdecchia P, Angeli F, Lip GYH, Reboldi G. Edoxaban in the evolving scenario of non vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PloS One.* 2014;9:e100478.
  24. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:268–72.
  25. Liakishev AA. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. Results of the RE-COVER study. *Kardiologija.* 2010;50:80–1.
  26. García-Bragado Dalmau F, Grupo de Enfermedad Tromboembólica de la SEMI. Rivaroxaban oral para el tratamiento de la embolia pulmonar sintomática. *Rev Clin Esp (Barc).* 2013;213:256–7.
  27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808.
  28. Investigators Hokusai-VTE, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406–15.