

Anticoagulation in atrial fibrillation

Benjamin A Steinberg,^{1 2} Jonathan P Piccini^{1 2}

BMJ 2014. 348 g2116.

♦ Traducción y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti (IntraMed)

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es el trastorno más común del ritmo cardíaco en los adultos, con una prevalencia que va en aumento. Los pacientes con FA tienen un aumento significativo del riesgo de ictus y eventos tromboembólicos, causas importantes de morbilidad y mortalidad.

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) causados por la FA afectan un área más grande del cerebro y por lo tanto son más propensos a ser fatales o dejar a los pacientes postrados en cama, más que los otros ACV tromboembólicos de origen extracardíaco.

La anticoagulación oral prolongada reduce el riesgo de ictus por embolia sistémica en pacientes con FA. Sin embargo, el tratamiento farmacológico puede ser difícil, ya que aumenta significativamente el riesgo de hemorragia, la cual puede ser fatal. La selección de los pacientes adecuados para el tratamiento representa un dilema clínico importante.

Antecedentes y justificación de la anticoagulación en la fibrilación auricular.

La asociación entre la FA y el ACV fue descrita por primera vez en el análisis de la cohorte del Framingham Heart Study. El estudio más antiguo detectó un riesgo 5 veces mayor de ACV en los pacientes con FA no reumática, y un riesgo 17 veces más elevado en los pacientes con FA de origen reumático.

Los estudios posteriores estuvieron dedicados a dilucidar la vía causal entre la FA y el ACV. Muchos pacientes con FA también tienen factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cerebrovascular aterosclerótica, de modo que algunos cuadros isquémicos son adjudicados a la estenosis carotídea.

Sin embargo, la relación clínica más frecuente es la elevada prevalencia de trombos en la orejuela de la aurícula izquierda de los pacientes con FA. Esto es atribuido principalmente a la estasis sanguínea que ocurre en la FA, aunque en los pacientes con FA, los estudios *in vitro* también han mostrado un estado de hipercoagulabilidad.

No obstante, el tromboembolismo cardíaco causa la mayoría de los ACV relacionados con la FA, de manera que los pacientes también tienen mayor riesgo de embolismo sistémico en el sistema nervioso periférico. La asociación entre FA y ACV motiva tratamientos que podrían reducir este riesgo.

Varios estudios aleatorizados establecieron la eficacia de los fármacos antitrombóticos para prevenir el ACV en pacientes con FA, mediante agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales. Al mismo tiempo, se identificaron factores de

riesgo que podrían clasificar a los pacientes con FA según el riesgo de ACV, como un modo de identificar con precisión a aquellos pacientes que se beneficiarían con el tratamiento anticoagulante, a pesar del mayor riesgo de hemorragia.

Clasificación del riesgo de ACV, hemorragia y beneficio clínico neto

El riesgo de ACV originado en la FA no es uniforme; las tasas de eventos varían según la población y subgrupos poblacionales. La primera observación en la cohorte de Framingham fue el aumento pronunciado del riesgo para los pacientes con cardiopatía reumática y FA. Esta asociación, predominantemente relacionada con la estenosis mitral reumática, ha llevado a distinguir la “FA valvular”.

Puntajes de riesgo

El algoritmo de uso más difundido para la estimación del riesgo de ACV en pacientes con FA no valvular ha sido el puntaje CHADS₂, el cual asigna 1 punto para cada una de las siguientes condiciones: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad >75 años y diabetes mellitus; y 2 puntos para el antecedente de ACV y accidente isquémico transitorio.

El puntaje CHADS₂ fue ampliado para incorporar otros factores de riesgo.

Por lo tanto, los comités encargados de elaborar las guías han modificado el puntaje CHADS₂-VASc, minimizando el riesgo calculado por el puntaje CHA₂DS₂-VASc a solo 1 punto cuando el único punto proviene del sexo femenino. Esto se debe a que los estudios han mostrado resultados conflictivos en cuanto el riesgo transmitido por el sexo femenino. En resumen, dicen los autores, la gravedad de los factores de riesgo puede variar; el mismo factor de riesgo puede no ser equivalente en diferentes poblaciones.

Riesgo de hemorragia.

Debido a que el riesgo de ACV necesita estar equilibrado con el riesgo de hemorragia se han desarrollado varios algoritmos de puntaje para identificar a los pacientes con un riesgo más elevado de hemorragia en el contexto de la anticoagulación oral.

Los algoritmos más comúnmente citados son el ATRIA, el HAS-BLED y el HEMOR-R₂HAGES. Cada uno combina varios marcadores potenciales de futuras hemorragias y se han realizado relativamente bien en grandes cohortes de derivación y validación. Sin embargo, en la práctica clínica no siempre esos puntajes se pueden hacer o calcular, y por otro lado, faltan estudios prospectivos importantes que muestren algún beneficio de suspender la anticoagulación ante un puntaje elevado de hemorragia.

Por otra parte, en conjunto, muchos datos de observación han logrado identificar a un grupo de pacientes cuyo riesgo de hemorragia intracraneana por la anticoagulación supera el riesgo de ACV si no están anticoagulados. Por lo tanto, es difícil identificar a los pacientes con FA cuyo riesgo de hemorragia representa una contraindicación verdadera de la terapia antitrombótica, y la decisión depende mucho del criterio de cada médico.

Las guías citan al puntaje de hemorragia como una herramienta potencial para reducir la subjetividad de la decisión pero enfatiza que esos puntajes no deben ser la única

b ase para no indicar el tratamiento anticoagulante al paciente. Aunque los factores de riesgo de ACV y hemorragia se superponen (por ej., la edad avanzada), la evidencia actual indica que el beneficio clínico neto se obtiene más en aquellos con mayor riesgo de hemorragia.

Agentes disponibles

Warfarina

Los antagonistas de la vitamina K han sido la piedra fundamental de la anticoagulación oral durante casi medio siglo, en particular para los pacientes con FA. Varios trabajos aleatorizados y controlados mostraron que para la prevención del ACV en los pacientes con FA la warfarina fue significativamente mejor que el placebo y los agentes antiplaquetarios (aspirina).

Los trabajos más importantes fueron SPAF-I, SPAF-II, SPINAF y AFASAK. En un metaanálisis de estos estudios y otros ensayos aleatorizados, la warfarina redujo el ACV en los pacientes no tratados con riesgo intermedio, de 4,3% al 1,1% (1,4% para la aspirina), y del 12% al 4% (10% para la aspirina) en los pacientes de alto riesgo. Un metaanálisis actualizado de 29 estudios comparativos confirmó estos hallazgos; las dosis de warfarina ajustadas se asociaron con un 64% de reducción del riesgo relativo de ACV comparado con el placebo y 39% (22% a 52%) de reducción del riesgo relativo comparado con los fármacos antiplaquetarios.

La warfarina también se comparó con regímenes antiplaquetarios más nuevos como la combinación con aspirina y clopidogrel, en el estudio ACTIVE. Para la prevención del ictus, la warfarina fue significativamente mejor que la terapia antiplaquetaria dual, sin un riesgo significativo de hemorragia mayor. Por lo tanto, en el cambio de siglo, a pesar del desarrollo de agentes antiplaquetarios orales muy potentes, la warfarina continuó siendo el estándar para la prevención del ictus en pacientes con FA.

Análisis posteriores del riesgo de hemorragia asociado a la warfarina demostraron un riesgo adicional mínimo en los pacientes tratados en la comunidad, fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Un estudio de observación de 11.526 pacientes ambulatorios con FA valvular no halló un beneficio importante de la warfarina para la prevención del ictus o de la embolia sistémica (reducción del 51% comparado con ningún tratamiento o con la aspirina). Además, , aunque el uso de warfarina se asoció con un riesgo pequeño pero significativo de hemorragia intracraneana (aumento de 0,46 vs. 0,23 eventos/100 persona-años), se asoció con menor mortalidad (0,69).

Dabigatran

En 2010, el **inhibidor directo de la trombina** exesilato de dabigatran se transformó en la primera alternativa a los antagonistas de la vitamina K aprobado para la prevención del ACV o el embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular.

El estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), un ensayo aleatorizado prospectivo abierto etiquetado comparó dosis ajustadas

de /warfarina con 150 mg de dabigatran, 2 veces/día o 110 mg/día en 18.113 pacientes con FA no valvular. El punto final primario de ACV o embolismo sistémico fue similar entre la warfarina y 110 mg/día de dabigatran (riesgo relativo 0,91 para 110 mg de dabigatran) y más bajo en los pacientes que recibieron 150 mg de dabigatran (0,66).

Las tasas de hemorragia mayor fueron más bajas en el grupo de 110 mg de dabigatran (2,71%) y equivalentes entre la warfarina (3,36%) y 150 mg de dabigatran (3,11 para la warfarina vs. 150 mg de dabigatran), mientras que la hemorragia intracraneana fue más elevada en el grupo warfarina (0,31 para 110 mg, de dabigatran; 0,4 parra 150 mg de dabigatran).

El riesgo de sangrado gastrointestinal fue significativamente superior en los pacientes que recibieron ambas dosis de dabigatran comparado con la warfarina (1,50 para 150 mg de dabigatran; 1,36 para 110 mg de dabigatran, respectivamente). Princiialmente sobre la base de este trabajo, el dabigatran fue aprobado en EE. UU. en dosis de 150 mg y 75 mg (para los pacientes con un clearance de creatinina de 15-30 mL/min/1,73 m² y en la Unión Europea, en dosis de 110 y 150 mg (dosis b asadas en el criterio clínico).

Una revisión a fondo de los episodios de hemorragia intracerebral en el ensayo RE-LY halló un espectro similar de gravedad de la hemorragia, al comparar la warfarina con el dabigatran. Los pacientes de este ensayo que necesitaron un procedimiento invasivo tuvieron tasas equivalentes de cuadros hemorrágicos periprocedimiento, (después de una discontinuación y restauración del anticoagulante cuidadosamente planificadas, aunque esto no ha sido un hallazgo regular a través de los procedimientos e indicaciones de la anticoagulación).

En una extensión observacional del estudio RE-LY, el estudio RELY-ABLE (Long-term Multicenter Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) mostró la eficacia del dabigatran hasta 28 meses después del periodo de seguimiento original del estudio RE-LY, con un riesgo de hemorragia consistente más bajo en los pacientes que recibieron 110 mg (vs. 150 mg).

Se destaca que los resultados primarios del estudio RE-LY indicaban una señal potencial de mayor riesgo de cuadros de isquemia miocárdica. Un metaanálisis posterior de estudios de dabigatran en diversos estados de enfermedad confirmó tal asociación, aunque el mecanismo no ha quedado establecido.

Hasta el momento, los estudios de observación de pacientes que reciben dabigatran, de cohortes del “mundo real”, han demostrado seguridad y efectividad consistentes con el estudio RE-LY, sin una señal de mayor riesgo de cuadros miocárdicos o de una hemorragia esperada. Se requieren más investigaciones sobre esta señal potencial de eventos miocárdicos.

Rivaroxaban

En 2011, el rivaroxaban oral se convirtió en el primer inhibidor del factor Xa aprobado para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular. El ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor X Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism: (Rivaroxaban Oral Una Vez al Día para la Inhibición Directa del Factor Xa en Comparación con el Antagonismo de la

Vitamina K para la Prevención del Ictus y el Embolismo) es un ensayo doble ciego con 14.246 pacientes aleatorizados con FA no valvular, que recibieron dosis ajustadas de warfarina (RIN 2-3) o rivaroxaban 20 mg/día (15 mg para un clearance de creatinina de 30-49 ml/min/1,73 m²).

Las hemorragias mayores y las clínicamente relevantes no mayores fueron similares con rivaroxaban y warfarina (14.9 vs. 14.5 eventos/100 pacientes-años), aunque las tasas de hemorragia intracerebral fueron significativamente menores con rivaroxaban (razón de riesgo 0,7). Por el contrario, las hemorragias gastrointestinales fueron significativamente más frecuentes en el grupo rivaroxaban (15,3% vs. 16,2%). Los efectos del tratamiento fueron consistentes en los pacientes con insuficiencia renal tratados con la dosis de 15 mg.

Cuando se interpretaron los datos del ROCKET AF, se comprobó que el tiempo en el rango terapéutico (un marcador bien conocido de la calidad de la anticoagulación) en aquellos elegidos al azar para recibir warfarina fue menor que en otros estudios aleatorizados (media, 55% de las veces). Sin embargo, el efecto terapéutico del rivaroxaban fue consistente en todo el espectro de duración baja y alta, del rango terapéutico.

Segundo, el número de ACV en el grupo rivaroxaban aumentó luego de la discontinuación obligada del rivaroxaban al final del estudio. Este aumento en los cuadros de ACV se atribuyó al retardo del efecto terapéutico de la transición a la warfarina (media, 13 días hasta alcanzar el RIN terapéutico con la transición con rivaroxaban vs. 3 días con la warfarina). Sobre la base de estos y otros datos, se justifica prestar mucha atención a la transición entre un anticoagulante de acción corta a la warfarina, independientemente del agente utilizado.

Los investigadores aleatorizaron a 1.280 pacientes para recibir 115 mg/día de rivaroxaban o una dosis ajustada de warfarina (RIN objetivo: 2-3 para los pacientes <70 años y de 1,6-2,6 para los >70 años). El rivaroxaban no fue inferior en el punto final de eficacia para el ACV o el embolismo sistémico (relación de riesgo 0,49 para el rivaroxaban), y para el punto final de la seguridad de la hemorragia mayor o hemorragia clínicamente relevante no mayor (1,11 para el rivaroxaban).

Por último, el rivaroxaban es el único anticoagulante nuevo que puede ser administrado 1 vez/día y que está disponible para la prevención del ACV en pacientes con FA.

Apixaban

En 2012, el apixaban fue el segundo **inhibidor del factor Xa** en ser aprobado para los pacientes con FA no valvular. Dos grandes estudios en fase III de pacientes con FA no valvular comprobaron que es seguro y eficaz: el AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) para Prevenir el Accidente Cerebrovascular en Pacientes con Fibrilación Auricular que han Fracasado o no son Adecuados para el Tratamiento un

Antagonista de la Vitamina K) y el ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (Apixaban para la Reducción del Accidente Cerebrovascular y Otros Eventos Tromboembólicos en la fibrilación Auricular).

En el estudio AVERROES se estudiaron 5.599 pacientes con FA no valvular que fueron considerados por sus médicos como no candidatos para recibir warfarina (el 40% había recibido warfarina previamente) y aleatorizados a ciegas para recibir aspirina diariamente o 5 mg de apixaban, 2 veces/día.

Las razones para no usar warfarina fueron. La dificultad para realizar el RIN (43%); la imposibilidad de mantener un rango terapéutico de RIN apropiado (42%); solo un riesgo moderado de ACV (CHADS2 puntaje 1, 21%) y, el rechazo al uso de la warfarina (37%; única razón, 15%).

El estudio fue detenido en forma prematura y al año del seguimiento se observó un resultado primario de ACV o embolismo sistémico significativamente favorable para el apixaban (1,6% vs. 3,7%). Las tasas de hemorragia fueron bajas pero estadísticamente equivalentes entre ambos grupos (relación de riesgo de apixaban 1,13), incluyendo la hemorragia gastrointestinal (0,86).

En el estudio ARISTOTLE, 18.201 pacientes con FA no valvular fueron aleatorizados a ciegas para recibir dosis ajustadas de warfarina (RIN 2-3) o 5 mg apixaban, 2 veces/día. Los pacientes con al menos 2 de 3 factores de riesgo seleccionados (edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg, creatinemia $\geq 1,5$ mg/dL) recibieron 2,5 mg, 2 veces/día.

Luego de un seguimiento medio de 1,8 años, el apixaban fue superior para disminuir el ACV o el embolismo sistémico. En el 2,13% de los casos de paciente que recibían anualmente apixaban se produjo una hemorragia mayor, versus 3,09% en los que tomaban warfarina); la hemorragia gastroin-testinal fue equivalente entre ambos grupos.

Por otra parte, el estudio ARISTOTLE fue el único estudio de un anticoagulante nuevo aprobado que mostró una tasa significativamente más baja de mortalidad global en el grupo de anticoagulantes nuevos (3,52% vs. 3,94%); sin embargo, también en otros ensayos de agentes nuevos se notó una tendencia no significativa. Los análisis adicionales del ARISTOTLE mostraron resultados positivos en los diferentes tipos de FA (paroxística vs. persistente), los grados de control de la anticoagulación con warfarina (tiempo en el rango terapéutico) y en los grupos de puntaje de riesgo de ACV y de hemorragia.

Tratamientos emergentes

Además de los agentes aprobados antes mencionados existen varios anticoagulantes que están en diversas etapas de desarrollo. El más avanzado es el edoxaban, otro inhibidor del factor Xa por vía oral. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction) es un ensayo aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, que comparó 2 dosis diferentes, administradas 1 vez/día (30 mg y 60 mg) con dosis ajustadas de warfarina.

Se eligieron al azar un total of 21.105 pacientes con riesgo moderado a elevado de FA no valvular. En los pacientes con alguno de los siguientes hallazgos, las dosis se

disminuyeron a la mitad: clearance de creatinina 30-50 mL/min; peso ≤ 60 kg o, uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona. Las tasas de ACV o de embolismo sistémico con 30 mg y 60 mg de edoxaban fueron similares a las de warfarina, con un aumento del riesgo de ACV isquémico en el grupo con la dosis baja de edoxaban, comparado con la warfarina.

Comparado con la warfarina, las tasas de hemorragia mayor fueron inferiores con ambas dosis, mientras que la mortalidad fue menor para los pacientes que recibieron la dosis baja de edoxaban, con una tendencia similar para las dosis elevadas.

Otros anticoagulantes orales nuevos están en las primeras etapas del desarrollo, como el betrisaban y el darexaban, inhibidores del factor Xa, y un inhibidor directo de la trombina, el AZD0837. También se están investigando intervenciones terapéuticas para prevenir el ACV, como los dispositivos oclusivos de la orejuela de la aurícula izquierda.

Farmacología comparativa y elección del agente farmacológico

La warfarina tiene propiedades anticoagulantes relativamente inespecíficas, inhibiendo la producción de los factores II, VII, IX y X. Aunque este mecanismo genera su característica tardanza para comenzar y terminar de actuar, la warfarina tiene un poder terapéutico importante en muchos estadios de la enfermedad.

Por otra parte, este perfil farmacodinámico protege relativamente en parte la pérdida de dosis o la poca adherencia al tratamiento—después de la suspensión de la warfarina, el efecto anticoagulante persiste durante días. Asimismo, la depuración de la warfarina no se ve afectada por la función renal, de manera que puede usarse en los pacientes con cualquier grado de enfermedad renal.

Por estas razones, la warfarina sigue siendo el anticoagulante preferido para varios grupos de pacientes específicos. Primero, los pacientes con valvulopatía, incluyendo el reemplazo valvular o la FA valvular (estenosis actual o previa) deben ser tratados solamente con warfarina.

En estos pacientes, los datos actuales no avalan el uso de los anticoagulantes nuevos. **El único trabajo aleatorizado de dabigatran en pacientes con válvulas mecánicas fue detenido prematuramente por un aumento del riesgo de trombosis y hemorragia en los pacientes asignados al dabigatran (vs. warfarina).** Segundo, los pacientes con una disfunción renal más grave (índice de filtrado glomerular estimado <30 mL/min/1,73 m²) no fueron incluidos en los estudios aleatorizados de anticoagulantes nuevos, de manera que en estos pacientes, esos agentes deben ser evitados.

Por último, los prestadores pueden elegir la warfarina para los pacientes en quienes es muy importante la capacidad para monitorear objetivamente y con facilidad el grado de anticoagulación (por razones de seguridad o adherencia).

Sin embargo, en el resto de los pacientes con FA, la elección del anticoagulante para la prevención del ACV puede ser personalizada, para los individuos que necesitan y pueden usar los fármacos nuevos. Independientemente de la elección final, la selección del anticoagulante siempre debe estar enfocada en el paciente—ningún enfoque es óptimo para todos los pacientes, y deben considerarse las sutiles preferencias y características de cada uno de ellos.

En conjunto, los anticoagulantes nuevos (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) han mostrado ser más seguros (evitan la hemorragia intracerebral) y más efectivos que la warfarina; es así que algunas guías los recomiendan en forma preferencial.

Sin embargo, estos fármacos tienen un lapso de comienzo y terminación mucho más corto comparado con la warfarina, y cada uno requiere cierto grado de depuración renal. Por otra parte, la mayoría de esos agentes no puede ser fácilmente monitoreada usando los ensayos de anticoagulación disponibles en el comercio.

Sin embargo, hay consideraciones adicionales específicas para cada uno de esos fármacos. Aunque algunas características pueden favorecer a un agente sobre otro, no se han hecho comparaciones directas aleatorizadas prospectivas, de manera que cualquier conclusión sobre la seguridad y efectividad comparativas son supuestas e inadecuadamente probadas.

Se han realizado comparaciones indirectas de esos agentes pero hay que ser precavido a la hora de interpretar los resultados. Las características de cada paciente o medicamento que pueden favorecer a un fármaco sobre otro quedan sujetas al criterio del médico tratante.

Riesgos competitivos

Todos los agentes aumentan el riesgo de hemorragia. Sin embargo, el apixaban es el único que demostró ser seguro y eficaz en un estudio aleatorizado de pacientes que no son candidatos para el tratamiento con warfarina (estudio AVERROES). En estos pacientes, comparado con la aspirina, el apixaban mostró mayor eficacia y una seguridad equivalente.

Por otra parte, el estudio ARISTOTLE mostró resultados similares con un régimen de dosis reducida de apixaban en pacientes con un riesgo de hemorragia particular (basado en la edad, el peso y la creatininemia). De modo que los pacientes con mayor riesgo de hemorragia y aquellos que no son candidatos para los antagonistas de la vitamina K, el apixaban puede tener varias ventajas, en particular con respecto a la hemorragia.

Por el contrario, para los pacientes con riesgo particular de ACV isquémico, el dabigatran puede ser el anticoagulante nuevo adecuado. Aunque el apixaban y el rivaroxaban previnieron más ACV que la warfarina, reduciendo el número de eventos hemorrágicos, el dabigatran fue el único de los 3 fármacos que también redujo significativamente los cuadros de ACV no hemorrágico (observado en el estudio RELY).

Sin embargo, los pacientes con alto riesgo de ACV no hemorrágico también pueden tener un riesgo elevado de síndromes coronarios agudos, y esos riesgos deben ser balanceados. Debido a la asociación entre el dabigatran y el aumento del riesgo de infarto de miocardio observado, algunos investigadores aconsejan evitar ese agente en los pacientes con riesgo de enfermedad coronaria.

Es importante destacar que la asociación entre el dabigatran y los cuadros coronarios deriva del análisis retrospectivo de estudios aleatorizados; los datos de observación posteriores han sido contradictorios.

Otras poblaciones

Los pacientes con nefropatía crónica representan una población problemática para la prescripción y el manejo de la anticoagulación. La nefropatía crónica aumenta los riesgos de ACV y hemorragia, y los pacientes con enfermedad avanzada suelen estar poco representados en los ensayos clínicos. Cada uno de los estudios de anticoagulantes nuevos excluyó a los pacientes con una disfunción renal más grave, aunque tanto el ROCKET AF como el ARISTOTLE probaron dosis reducidas de los fármacos que estaban investigando.

En los pacientes con un clearance de creatinina de 30-49 mL/min/1,73 m² (y que recibieron la aprobación regulatoria hasta 15 mL/min/1,73 m²), el estudio ROCKET AF redujo la dosis de rivaroxaban a 15 mg diarios. En el estudio t ARISTOTLE, la dosis de apixaban se redujo a 2,5 mg, 2 veces/día, para los pacientes con 2 o más de los siguientes hallazgos: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatininemia $\geq 1,50$ mg/dL. Aunque el uso de la creatininemia como medida de la función renal tiene limitaciones, brinda datos que avalan el uso del apixaban en tales pacientes.

Para el dabigatran, se hicieron estudios farmacocinéticos para identificar la mejor dosis para EE. UU (75 mg), como práctica común aconsejada por la Food and Drug Administration. Por lo tanto, aunque algunas dosis de los anticoagulantes nuevos han sido ajustadas de acuerdo a la disfunción renal, la evidencia base para tales recomendaciones varía, lo cual se debe tener cuenta para los pacientes con función renal límite.

Aunque un grupo de **agentes nuevos tiene menos interacciones con los alimentos y otros medicamentos que la warfarina**, existen interacciones específicas importantes que hay que tener en cuenta. **Casi todos los agentes antifúngicos tienen interacciones importantes con los anticoagulantes nuevos, como los inhibidores de la proteasa del VIH y la rifampicina.**

Por otra parte, tanto el rivaroxaban como el apixaban interactúan con medicamentos con fuerte efecto inhibidor o inductor del citocromo P450 3A4. Interacciones más específicas son las del **dabigatran con el verapamilo, la quinidina, la amiodarona y la dronedarona.**

Sin embargo, los datos sobre las interacciones con el rivaroxaban o el apixaban son más limitados, y muchos fármacos todavía tienen que ser rigurosamente probados para detectar sus interacciones con los anticoagulantes más nuevos. En algunos pacientes, el requerimiento de un tratamiento concomitante a largo plazo con un agente interactuante puede orientar la elección del anticoagulante.

Otras consideraciones

En general, los anticoagulantes orales nuevos son bien tolerados, y tienen pocos

efectos colaterales; sin embargo, casi el 10% de los pacientes tratados con dabigatran sufre dispepsia, la cual desaparece al cambiar el medicamento. Por lo tanto, es mejor evitar el dabigatran en los pacientes con dispepsia o trastornos gastrointestinales ya conocidos.

El apixaban es el único anticoagulante nuevo aprobado que no se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. La adherencia puede ser un problema para la anticoagulación de los pacientes. Aquellos que tienen dificultad para manejar varias dosis diarias o para el monitoreo, como alternativa de la warfarina se puede recurrir al rivaroxaban, el único agente de una sola toma diaria disponible en la actualidad.

Por último, en algunas regiones, el costo del medicamento puede influir en la elección de un agente nuevo, si es que está indicado. Hasta el momento, la relación costo efectividad favorece a los anticoagulantes nuevos (principalmente lo porque no necesitan ser monitoreados). Cuanto más disponibilidad haya de ellos más asequible será su precio.

Pacientes estables con warfarina

El manejo de los pacientes que están estables con warfarina es un desafío para los médicos. La decisión de cambiar la warfarina a un anticoagulante nuevo en un paciente estable (con el adecuado tiempo en el rango terapéutico) debe tener en cuenta las características individuales, pero hay que hacer varias consideraciones. Lo más importante es que hasta ahora, los datos clínicos muestran que los anticoagulantes nuevos son más eficaces y seguros que las dosis ajustadas de warfarina. Por otra parte, la estabilidad con la warfarina es altamente variable—muchos pacientes pueden tolerar el fármaco pero su tiempo en el rango terapéutico es insuficiente para conferir beneficios clínicos.

Los médicos deben considerar muy bien cómo se controla el RIN en estos pacientes, porque en los pacientes con mal control del RIN, los anticoagulantes nuevos pueden ser más eficaces que la warfarina: Sin embargo, el cambio trae implicancias adicionales individuales, ya que los pacientes pueden estar acostumbrados a la warfarina y ser renuentes a corregir “lo que no se rompió”.

Para algunos, será muy atractivo contar con un fármaco que no requiere extracciones de sangre repetidas o restricciones alimentarias. Sin embargo, los pacientes deben ser informados sobre la disponibilidad, los riesgos y los beneficios de estos fármacos y ofrecerlos cuando sea apropiado. Son muy importantes el compromiso y la adherencia del paciente.

Adherencia, interrupciones planificadas y transiciones entre fármacos

Un problema importante es la adherencia a los anticoagulantes orales, particularmente los antagonistas de la vitamina K, los que tienen una gran cantidad de interacciones medicamentosas y alimentarias que pueden modificar notablemente el efecto farmacológico, de manera que se hace necesaria la extracción regular de sangre y el monitoreo frecuente.

En cambio, los anticoagulantes nuevos no requieren monitoreo y tienen menos interacciones con otros fármacos y alimentos. Debido a la poca disponibilidad en el

comercio de pruebas que objetiven su actividad, no es fácil conseguir la adherencia ni medirla objetivamente.

El manejo de las interrupciones de la anticoagulación crónica, planeadas y no planeadas, puede ser difícil. Se ha comprobado que la suspensión del tratamiento durante 5 días o menos no aumenta el riesgo de eventos trombóticos y los ensayos no han mostrado que se obtenga algún beneficio cambiando a anticoagulantes de acción más corta. Sin embargo, las guías estadounidenses aconsejan hacer la transición con un anticoagulante de acción corta debido a que hay un subgrupo de pacientes que tiene un alto riesgo de eventos trombóticos a corto plazo en ausencia del anticoagulante.

También se aconseja la transición para los pacientes con riesgo moderado, como los que tienen un puntaje CHADS2 elevado pero sin características de riesgo. Sin embargo, puede haber riesgos al comenzar o suspender múltiples anticoagulantes con diversos grados de superposición.

El uso de la transición con un anticoagulante de acción corta es menos aplicable a los anticoagulantes nuevos. A diferencia de la warfarina, que tarda mucho tiempo en alcanzar el máximo de su acción y tienen una vida media larga, los agentes nuevos ejercen su acción en pocas horas, similar a los anticoagulantes usados para la transición, como la heparina de bajo peso molecular.

Por lo tanto, brinda poco beneficio sustituir a esta heparina por un anticoagulante nuevo. Por lo tanto, el uso precoz del anticoagulante nuevo puede poner al paciente en riesgo en el período posoperatorio—mientras que la warfarina puede ser suspendida poco antes de la cirugía con poco riesgo en la homeostasis durante varios días, los agentes nuevos provocan una hemorragia aguda dentro de las pocas horas. Por esta razón, las etiquetas advierten sobre el peligro de iniciar estos fármacos enseguida de los procedimientos invasivos, especialmente neuroquirúrgicos.

Los análisis retrospectivos de ensayos aleatorizados recientes muestran buenos resultados con el uso de estos fármacos nuevos, antes de los procedimientos invasivos si son manejados cuidadosamente, como se vio en la comparación del estudio RE-LY. Análisis similares están en marcha en los estudios ROCKET AF y ARISTOTLE y los resultados preliminares muestran hallazgos favorables.

Manejo de los cuadros hemorrágicos

Los prestadores tienen una amplia experiencia en contrarrestar los efectos anticoagulantes en los pacientes con trastornos hemorrágicos que están anticoagulados con warfarina, mediante la utilización de productos sanguíneos (en forma aguda y temporaria o de la vitamina K (en forma gradual y permanente).

Sin embargo, no hay mucha evidencia clínica para sustentar este enfoque. Aunque los marcadores de laboratorio para la anticoagulación sistémica pueden mejorar (por ej., el RIN), su impacto clínico duradero no ha sido establecido definitivamente. Sin embargo,

debido a la disponibilidad de los anticoagulantes y la experiencia adquirida, tales las estrategias de reversibilidad sirven de alivio para muchos médicos.

Por el contrario, no existe ninguna estrategia que contrarreste la acción de los anticoagulantes nuevos proveniente de datos prospectivos. Se han probado varias estrategias, como el uso de concentrados de factores hemostáticos y moléculas pequeñas. No obstante, los estudios son limitados por ser de observación, con muestras pequeñas y carencia de resultados duraderos a largo plazo.

Ninguno de estos compuestos está comercialmente disponible para esta indicación. Aunque hay planificados trabajos más sólidos, los datos recogidos hasta el momento no muestran un aumento de la morbimortalidad en los pacientes tratados con anticoagulantes nuevos y que sufren un cuadro hemorrágico, en comparación con la warfarina.

El análisis importante más reciente de hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes nuevos incluyó una población combinada de más de 1.000 pacientes con cuadros de sangrado, que estaban incluidos en estudios en fase III, de dabigatran versus warfarina.

Se comprobó que los pacientes que recibieron dabigatran requirieron más transfusiones de glóbulos rojos, aunque tuvieron tasas más bajas de transfusiones de plasma y menos días de internación en cuidados intensivos. La mortalidad a los 30 días fue menor en los pacientes que recibieron dabigatran y que habían sufrido hemorragia (9% vs. 13%).

Estos datos tienen la limitación de pertenecer a los resultados obtenidos en el contexto de una investigación clínica bien controlada. Aunque las tasas de sangrado en varios estudios de observación importantes de dabigatran no fueron superiores a las de la warfarina, las conclusiones en cuanto a los resultados en estos pacientes son tentativas.

Además, todavía no hay datos similares sobre los inhibidores del factor Xa. Por otra parte, aunque las guías incluyen a los antagonistas de la vitamina K en los pacientes con hemorragia, las recomendaciones para los pacientes que reciben anticoagulantes nuevos están mayormente confinadas a la atención de soporte (incluyendo volumen de reanimación, soporte hemodinámico e intervención primaria). La administración de plasma no es útil si el paciente no tiene una coagulopatía primaria. Los concentrados de factores han atraído el interés de los médicos pero no han sido probados y acarrear graves riesgos de procesos trombóticos (ACV) que contrarrestan sus propiedades antihemorrágicas.