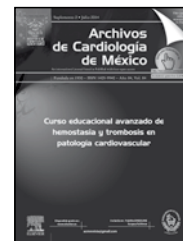




Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



Los nuevos anticoagulantes orales en la prevención del riesgo tromboembólico en la fibrilación auricular

Jesús Antonio González-Hermosillo González*

Subdirector Médico de Proyectos de Innovación y Desarrollo. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular;
Infarto cerebral;
Nuevos
anticoagulantes;
Tromboembolias;
México.

Resumen La fibrilación auricular y su complicación más devastadora, la enfermedad vascular cerebral de origen embólico representan una epidemia para los sistemas de salud del mundo. El riesgo individual de sufrir un infarto cerebral isquémico puede ser estimado con escalas de riesgo como el CHADS₂ y el CHA₂DS₂VASc, pero puede ser reducido con una anticoagulación efectiva. Los antagonistas de la vitamina K como la warfarina aunque útiles están subempleados y a menudo son mal manejados. El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina y los inhibidores del factor Xa, rivaroxabán y apixabán, son nuevos anticoagulantes orales que han demostrado ser más efectivos y seguros que la warfarina.

Entre sus principales ventajas destacan: un efecto anticoagulante predecible, baja propensión a interacciones medicamentosas o con alimentos y menos hemorragias intracraneales que con la warfarina. Como desventajas se señalan: la falta de un antídoto efectivo para revertir su efecto en presencia de hemorragias mayores y de pruebas de laboratorio estandarizadas que permitan la medición de las concentraciones plasmáticas y el efecto anticoagulante, así como su costo elevado. El uso de estos nuevos anticoagulantes orales debe incrementar el número de pacientes con fibrilación auricular y riesgo de ictus que estén óptimamente protegidos.

KEYWORDS

Atrial fibrillation;
Stroke; New
anticoagulants;
Thromboembolia;
México.

New Oral Anticoagulants to Prevent Thromboembolic Risk in Atrial Fibrillation

Abstract The World Health Systems face an epidemic of atrial fibrillation and atrial fibrillation-related stroke. An individual's risk of atrial fibrillation-related stroke can be estimated with the CHADS₂, or CHA₂DS₂VASc scores, and reduced by effective anticoagulation. Vitamin K antagonists, such as warfarin, are effective but they are underused and often poorly managed. The direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate and factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban, are new oral anticoagulants that are at least as efficacious and safe as warfarin. Their advantages are predictable anticoagulant effects, low propensity for drug interactions, and lower rates of intracranial hemorrhage than warfarin. A disadvantage is the continuing need of an

*Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No. 1 Sector XVI, Tlalpan. México D.F. México. Correo electrónico: sincope39@yahoo.com.mx (J. A. González-Hermosillo González).

effective antidote for major bleeding and standardized tests that accurately measure plasma concentrations and anticoagulant effects, together with greater expense than warfarin. The use of these new oral anticoagulants should increase the number of patients with atrial fibrillation at risk of stroke that are optimally anticoagulated.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Los infartos cerebrales isquémicos o eventos vasculares cerebrales (EVC) y las isquemias cerebrales transitorias (ICT), son causados por embolias que se originan en el corazón en el 15% de los casos. Las fuentes de embolias más frecuente son la aurícula izquierda y su orejuela, lo que ocurre en la fibrilación auricular (FA).

La FA ocurre en el 1% de la población y es la arritmia sostenida más común en el adulto.¹ La prevalencia de la FA incrementa con la edad, y es mayor en hombres que en mujeres.² La hipertensión arterial sistémica en la actualidad es el factor de riesgo más común para la FA (60% de los casos), seguido de la cardiopatía isquémica y de las enfermedades valvulares del corazón, (que son responsables del 22%). Se proyecta que debido al envejecimiento de la población y al concomitante incremento en las enfermedades crónicas degenerativas, para el 2050, la prevalencia de la FA aumentará 2,5 veces.

La FA aumenta cinco veces el riesgo de EVC, dos veces la mortalidad (debida un EVC e insuficiencia cardíaca), y el riesgo de alteraciones cerebrovasculares cognitivas, en comparación con controles aparejados por edad³.

Los EVC causados por FA son más incapacitantes y tienen una mayor mortalidad que los de otro origen, en parte porque son producidos por embolias de un trombo grande que ocluyen las arterias cerebrales de mayor calibre y en parte porque ocurren en sujetos de mayor edad con más comorbilidades³.

El riesgo de un EVC en pacientes con FA aumenta progresivamente con la edad, varía de 1.5% en individuos de 50-59 años a 23.5% en los que tienen de 80 a 89 años³.

Evaluación del riesgo de un EVC

El riesgo de un infarto cerebral embólico varía con la presencia de factores de riesgo (CHADS₂), identificados previamente en varios estudios clínicos: insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión arterial sistémica (HAS), edad avanzada (≥ 75 años) y diabetes mellitus (DM) (calificados con un punto) e ictus o ICT previa (dos puntos). La principal ventaja del CHADS₂ es su simplicidad. Los anticoagulantes orales (AO) están indicados con un CHADS₂ ≥ 2 puntos. El CHA₂DS₂-VAS_c⁴ mejora la estratificación del riesgo en pacientes con FA considerados \geq de riesgo bajo o intermedio para un EVC en base al CHADS₂, ya que se le da un mayor valor a factores como: la edad ≥ 75 años, el antecedente de infarto cerebral y de ICT o tromboembolia fuera del Sistema Nervioso Central (ambos con dos puntos) y agrega factores de riesgo recientemente conocidos como: una enfermedad vascular subyacente (infarto de miocardio previo, enfermedad aterosclerosa arterial periférica o placa de ateroma en la aorta), la edad de 65-74 años, el sexo femenino y la insuficiencia cardíaca o una fracción de expulsión ventricular izquierda

disminuida, además de los ya utilizados: HAS y DM (todos con un punto).

Esta puntuación tiene un mejor valor predictivo, identifica a los pacientes que tienen un bajo riesgo de sufrir una embolia y clasifica como con riesgo alto o moderado a un número de pacientes comparativamente mayor al CHADS₂, que de acuerdo a ella parecerían ser de bajo riesgo, por lo que hay que considerar el uso de AO con una puntuación CHA₂DS₂-VAS_c ≥ 1 y éstos están definitivamente indicados con una puntuación ≥ 2 .

Evaluación del riesgo de hemorragia

Idealmente el riesgo de hemorragia debe de ser valorado en todo individuo que se pretende anticoagular, y éste debe ser balanceado contra el riesgo de sufrir un EVC.

HAS-BLED⁵, es un esquema de puntuación que otorga un punto a cada uno de las siguientes condiciones: HAS descontrolada, función renal anormal, función hepática alterada, historia de EVC, historia de hemorragia o predisposición misma, un INR lábil, edad avanzada (>65 años), uso concomitante de fármacos antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y excesiva ingesta de alcohol. Un HAS-BLED de más de 3 puntos identifica a los pacientes con FA que tienen un riesgo alto de hemorragia, en los que cuando se emplean los anticoagulantes hay que ser muy cuidadosos y requieren de vigilancia estrecha. Es importante señalar que una puntuación alta no contraindica el uso de anticoagulantes, porque el riesgo de sufrir un EVC isquémico sin la anticoagulación a menudo es mayor que el riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal con estos fármacos, y un beneficio clínico netamente positivo es observado a menudo cuando la prevención de los EVC es correctamente balanceada contra el riesgo de una hemorragia intracraneal.

La tromboprolaxis en la fibrilación auricular (FA)

Desde hace 50 años los antagonistas de la vitamina K se usan para la prevención del ictus embólico en la FA, con una reducción del riesgo de 62%. El ácido acetilsalicílico (AAS) lo reduce solo en un 22%, sin estar exenta del riesgo de hemorragia. El estudio ACTIVE W, demostró que los antagonistas de la vitamina K reducen el infarto cerebral de origen embólico en 42%, comparados con la combinación de (AAS) y clopidogrel⁶. El efecto secundario más grave asociado con el uso de los antagonistas de la vitamina K es la hemorragia. La hemorragia intracraneal es la complicación más temida. Los antagonistas de la vitamina K tienen numerosas limitaciones: lentitud en el comienzo y eliminación de su efecto, variaciones en el contenido de vitamina K de la dieta y en su producción por la flora intestinal, que modifican su efecto

anticoagulante, estrechez de su ventana terapéutica y un metabolismo afectado por la dieta, drogas y polimorfismos genéticos, los que dificultan la respuesta anticoagulante y requieren de ajustes frecuentes de la dosis. El temor a la hemorragia iatrogénica es la principal causa por la que no se prescriben los antagonistas de la vitamina K en pacientes (ancianos) que podrían ser los más beneficiados. En contraposición con las guías actuales, sólo el 40%-50% de los pacientes son tratados con antagonistas de vitamina K. Otro problema es la calidad de la terapia anticoagulante. En los Estados Unidos de América (EUA), el INR es terapéutico en sólo 55% del tiempo⁷. En México, en RE-LY éste fue sólo del 47%⁸. La edad es un factor de riesgo para el infarto cerebral, incrementándose de 5.9% de los 55 a los 59 años, a 22.3% de los 80 a los 84 años en hombres, y de 3.0% a un 23.9% en las mujeres.

Los ancianos con FA son los que tienen menos probabilidades de recibir un AO, a pesar de que son los que obtienen el mayor beneficio y son quienes con frecuencia los discontinúan. Los anticoagulantes están subempleados, se indican y discontinúan inadecuadamente por el temor a la hemorragia.

Nuevos anticoagulantes orales (AO)

La eficacia y seguridad de dabigatrán, rivaroxabán, y apixabán en comparación con warfarina han quedado bien demostradas en tres grandes estudios clínicos multicéntricos: RELY⁹, ROCKET-AF¹², y ARISTOTLE¹⁵, respectivamente. Otro inhibidor Xa, edoxabán, está siendo estudiado en fase III y sus resultados son esperados en 2013. Todos estos estudios reclutaron poblaciones diferentes, por lo que no resulta posible establecer comparaciones directas en cuanto a sus resultados. En la tabla 1 se compara la eficacia para reducir los EVC o las embolias sistémicas con los nuevos AO.

Todos los nuevos AO son efectivos, seguros y fáciles de usar como una alternativa a los antagonistas de la vitamina K para la prevención (primaria y secundaria) de las embolias. Actúan selectivamente en un sólo factor de la coagulación (factor Xa o factor IIa, por lo que inhiben la formación o la actividad de la trombina, respectivamente) y su farmacodinámica y farmacocinética son muy predecibles, producen concentraciones plasmáticas estables, lo que permite administrarlos a dosis fijas para evitar las fluctuaciones de la anticoagulación, la necesidad de monitoreo de laboratorio para ajustar la dosis y las interacciones con otros medicamentos y la dieta.

Dabigatrán

El etexilato de dabigatrán es un inhibidor selectivo de la trombina (factor IIa) que después de su absorción intestinal es convertido a dabigatrán. La inhibición de la trombina depende de la dosis. En RE-LY⁹ se compararon 2 dosis de dabigatrán con warfarina (INR 2-3), en pacientes con FA no valvular con al menos un 1 factor de riesgo para infarto cerebral embólico. Con 150 mg dos veces al día, dabigatrán fue superior a la warfarina, al disminuir los infartos cerebrales isquémicos, hemorrágicos y las embolias sistémicas en un 34%, sin aumentar la hemorragia. A la dosis de 110 mg, dabigatrán no fue inferior a la warfarina con disminución del 20% en el riesgo de hemorragia mayor. A la dosis mayor,

se redujo el riesgo de hemorragia intracerebral en 74% y la mortalidad general en 12%. En pacientes que ya han tenido previamente un infarto cerebral embólico o un ICT, los efectos de dabigatrán son similares a los de la warfarina y consistentes con los de pacientes sin EVC previo. El metabolismo de dabigatrán es independiente del citocromo P-450, por lo que las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-dieta son pocas. Su administración con inhibidores e inductores de la glicoproteína-P sí produce interacciones. Con inhibidores como la amiodarona, verapamil, claritromicina y la hierba de San Juan, se aumenta su biodisponibilidad y hay riesgo de hemorragia. El uso con quinidina está contraindicado. Aunque la dieta no afecta su biodisponibilidad, un pH gástrico elevado la disminuye en un 20% a 30%, como se observa al administrarlo con pantoprazol. Su perfil farmacocinético se caracteriza por un incremento rápido en las concentraciones plasmáticas (75 a 90 minutos), alcanzando las concentraciones pico en 0.5-2.0 horas, con una vida media de 11 horas y de 12 a 17 horas después de dosis múltiples.

Como dabigatrán es predominantemente excretado por vía renal (80%), la vida media se prolonga si la función renal está disminuida (27.2 horas con depuración de ≥ 30 ml/min.). Por eso siempre es aconsejable evaluar la función renal con una depuración de creatinina antes de comenzar el tratamiento con dabigatrán- para seleccionar la dosis adecuada y excluir a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min.). Durante el tratamiento, la función renal debe ser revalorada periódicamente, sobre todo si se sospecha disminución por hipovolemia, deshidratación o el uso de medicamentos nefrotóxicos. Los pacientes de 80 años o mayores deben recibir 110 mg, porque en ellos la disfunción renal es frecuente y puede ocurrir incluso en presencia de creatinina normal. En pacientes con insuficiencia renal y una depuración de creatinina ≤ 30 ml/min, dabigatrán está contraindicado.

Aunque no hay necesidad de monitorizar la intensidad de la anticoagulación, en los casos en los que se sospeche sobredosis, como en urgencias o cuando hay dudas sobre la toma del AO, puede ser necesario evaluarla. Existe correlación entre las concentraciones de dabigatrán y el grado de anticoagulación, por lo que pruebas como el tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina y tiempo de coagulación de ecarina, se pueden emplear para determinar el riesgo de hemorragia o el efecto anticoagulante. Dabigatrán no debe ser usado si hay hemorragia y debe ser empleado con precaución si hay historia de sangrado o si se combina con fármacos antiplaquetarios o AINES. El principal efecto adverso observado con dabigatrán en RE-LY⁹ fue la dispepsia (11%), relacionada con la acidificación necesaria para su absorción. Sin embargo, el uso de antiácidos (inhibidores de la bomba de protones y de bloqueadores H2) reduce ligeramente la biodisponibilidad de la droga, sin efecto en su eficacia clínica.

Al igual que los otros AO de reciente aparición, dabigatrán no tiene un antídoto específico para revertir su acción. Una ventaja de estos anticoagulantes es su rapidez de eliminación, por lo que en caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento e investigar la fuente de hemorragia. Como dabigatrán se elimina por vía renal, debe promoverse una diuresis adecuada. En el caso de hemorragias mayores o con riesgo para la vida, es necesaria la hemostasia quirúrgica y el reemplazo del volumen sanguíneo.

Para neutralizar su efecto pueden utilizarse la hemodiálisis. La sangre fresca y el plasma fresco congelado no ayudan a revertir el efecto anticoagulante y sólo son usados para estabilizar la hemodinámica del paciente en caso de hemorragia, mientras que los concentrados de plaquetas están indicados si hay trombocitopenia. Los concentrados de factores protrombóticos activados, el factor VIIa recombinante, o los concentrados de factores de la coagulación II, IX o X pueden revertir la actividad del dabigatrán, pero su utilidad no ha sido demostrada sistemáticamente.

RE-LY⁸ mostró un número mayor de infartos de miocardio con dabigatrán sin significado estadístico, pero este número fue relativamente pequeño, por lo que el estudio tenía poco poder para detectar diferencias y los resultados pueden haber sido exagerados por azar. Un meta-análisis reciente¹⁰ sugirió que el dabigatrán se asocia con riesgo de infarto de miocardio o síndromes coronarios agudos. Sin embargo, Hohnloser et al¹¹, después de revisar los resultados de RE-LY⁸ concluyeron que el incremento en los infartos de miocardio con dabigatrán no fue significativo y que no se demostró que otros eventos isquémicos miocárdicos hubieran aumentado.

En comparación con los otros nuevos AO, el dabigatrán parece ser el único capaz de reducir el riesgo de sufrir un ictus cerebral isquémico.

Rivaroxabán

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, con una vida media de 5 a 9 horas que permite su administración, una o dos veces al día y con una farmacocinética predecible, por lo que no requiere de monitoreo de los tiempos de coagulación o de titulación de la dosis y con pocas interacciones con otras drogas. En el estudio ROCKET-AF en pacientes con FA no valvular y riesgo elevado de EVC, el rivaroxabán sólo se utilizó una vez al día¹², por lo que para esta indicación así debe ser administrado. La biodisponibilidad de este nuevo anticoagulante depende de la alimentación, por lo que si se administra en ayuno, ésta disminuye hasta un 39%. Rivaroxabán, al igual que otros anticoagulantes, incrementa el riesgo de hemorragia y no existe un antídoto para el caso de sobredosis. Por este motivo, este anticoagulante no debe ser usado con riesgo de hemorragia o hemorragia activo. Este agente es metabolizado por el hígado (2/3 de la droga) y parcialmente excretado en la orina (1/3 de la droga), por lo que está contraindicado en insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave. El rivaroxabán es capaz de interactuar con ciertas drogas, como las que inhiben el CYP3A4 o la glicoproteína-P que aumentan su biodisponibilidad e incrementan el riesgo de hemorragia: antiretrovirales, ciclosporina, claritromicina, diltiazem, dipiridamol, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, tamoxifén y verapamil. Debe emplearse cautelosamente con fármacos antiplaquetarios y/o con AINES. En ROCKET AF¹², rivaroxabán a la dosis de 20 mg diarios o 15 mg (en pacientes con una depuración de creatinina de 30 a 49 ml por minuto), fue comparado con warfarina en pacientes con FA no valvular, con un riesgo moderado a grave de un ictus cerebral (CHADS₂ de 2 o más).

La interpretación del estudio en cuanto a la prevención del ictus y embolias sistémicas varió con la forma de analizar los resultados; basado en el análisis de intención de tratar (que incluye a todos los pacientes asignados desde un

principio a rivaroxabán), las embolias se redujeron un 12%, demostrando la no inferioridad del rivaroxabán, pero si se analiza únicamente a los pacientes que recibieron rivaroxabán y que no abandonaron el protocolo, (el llamado análisis de acuerdo al protocolo) sí se demostró la superioridad del rivaroxabán sobre la warfarina. El número de hemorragia fue similar en el grupo tratado con rivaroxabán que en el de warfarina, pero con una reducción significativa de las hemorragias intracraneales y hemorragia fatales. El porqué de la reducción de hemorragias intracraneales observadas tanto en RE-LY⁸ en ROCKET AF¹¹ y en ARISTOTLE¹⁴ no está clara, pero una posible explicación es la de que estos nuevos agentes actúan en un sólo sitio en la coagulación en contraste a los múltiples sitios de la warfarina. La tabla 2 muestra en forma comparativa la reducción de la hemorragia intracranial con los nuevos AO en comparación con la warfarina.

El manejo de los síndromes coronarios agudos con inhibidores potentes de las plaquetas y otras estrategias terapéuticas, ha permitido disminuir la mortalidad y la recurrencia de eventos. Los antagonistas de la vitamina K son capaces de reducir los eventos isquémicos, tanto como monoterapia como en combinación con aspirina y clopidogrel al reducir la trombina, pero su uso está limitado por el riesgo de hemorragias. Aunque los nuevos AO han sido estudiados en comparación con placebo en estudios de fase II de pacientes con infarto de miocardio con y sin elevación del ST, únicamente rivaroxabán en el estudio ATLAS ACS-2 TIMI 51, ha demostrado que cuando se utiliza a dosis bajas 2.5 o 5 mg, cada 12 horas en combinación con aspirina y clopidogrel, pocos días después de un síndrome coronario agudo, es posible reducir significativamente la combinación de muertes cardiovasculares, infarto de miocardio, o ictus cerebral, aunque sí se incrementó la hemorragia mayor sin aumento de la mortalidad por el mismo¹³.

Apixabán

Es un inhibidor selectivo del factor Xa, que interfiere con la generación de trombina sin afectar significativamente la agregación plaquetaria. La concentración plasmática máxima ocurre entre 30 y 120 minutos y su vida media es de 12 horas. La eliminación renal del apixabán es de un 25% en contraste con un 66% en el caso de rivaroxabán. Este agente es parcialmente metabolizado por la vía del CYP3A4 y eliminado en 70% por las heces, por lo que se tiene menor riesgo con una función renal disminuida. AVERROES¹⁴, en pacientes con FA y al menos un factor de riesgo para embolias, quienes no eran candidatos para recibir warfarina, comparó apixabán 5 mg cada 12 horas contra AAS. En el grupo de apixabán se observaron 1.6% eventos embólicos cerebrales y sistémicos vs 3.5% con AAS, con número similar de hemorragias (1.4% vs 1.2% por año). En ARISTOTLE¹⁵, se comparó, apixabán 5 mg cada 12 horas contra warfarina en enfermos con FA y con al menos un factor de riesgo para embolia. En un subgrupo de pacientes con edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 Kg., o con una creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL, se utilizó una dosis reducida de apixabán de 2.5 mg cada 12 horas. El apixabán fue superior a la warfarina al disminuir el ictus cerebral y las embolias sistémicas en un 21%, causó menos hemorragia y una menor mortalidad.

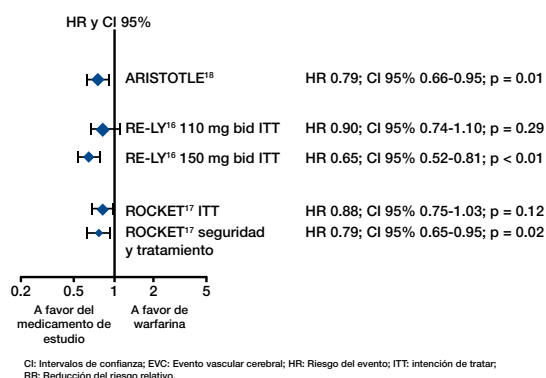


Tabla 1 Eficacia de los nuevos anticoagulantes orales para la reducción de EVC o embolias sistémicas.

El uso de los nuevos anticoagulantes orales en situaciones especiales

Todos los nuevos AO orales son en mayor o menor grado excretados por el riñón, y dabigatrán es el que más lo hace (80%), por lo que los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de los estudios clínicos mencionados y a aquellos con compromiso moderado se les administró una dosis reducida (rivaroxabán 15 mg, apixabán 2.5 mg). Aunque no existen estudios comparativos que analicen el riesgo de los nuevos AO en pacientes con daño renal, en los ya mencionados ha quedado demostrado que en los pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min.) no es necesario ajustar la dosis y su eficacia es similar a la observada en pacientes con función renal normal. En ausencia de datos clínicos, el uso de los nuevos AO debe evitarse en pacientes con hemodiálisis, (situación en la que los antagonistas de la vitamina K deben de ser preferidos) y están contraindicados cuando la depuración de creatinina es < 30 ml/min, por el mayor riesgo de hemorragia. Debido a que la vida media de estos nuevos AO se prolonga en los pacientes con daño renal, en ellos es necesario alargar los tiempos de interrupción del tratamiento antes de una cirugía electiva (2 a 4 días de acuerdo a la función renal)¹⁶. Finalmente, es importante recordar que la función renal puede no permanecer estática en los pacientes con FA, por lo que esta debe ser monitoreada al inicio del tratamiento y periódicamente, independientemente del tipo del anticoagulante seleccionado. A este respecto los AO que inhiben al factor Xa tienen un mejor perfil por su menor excreción renal y constituyen una mejor alternativa en pacientes con nefropatía, pero no hay que olvidar que aún los pacientes con insuficiencia renal ligera tienen un mayor riesgo de hemorragia que aquellos con riñón normal.

De acuerdo con la información disponible en la actualidad, *todos los nuevos AO están contraindicados en pacientes con prótesis valvulares mecánicas*. En el estudio RE-ALIGN, el uso de dabigatrán comparado con warfarina en pacientes con prótesis valvulares mecánicas se asoció con un mayor número de tromboembolias y de hemorragia¹⁷.

Las Guías de la Asociación Europea de Arritmias¹⁸, son de gran utilidad para utilizar correctamente los nuevos AO en situaciones especiales. En pacientes que toman estos

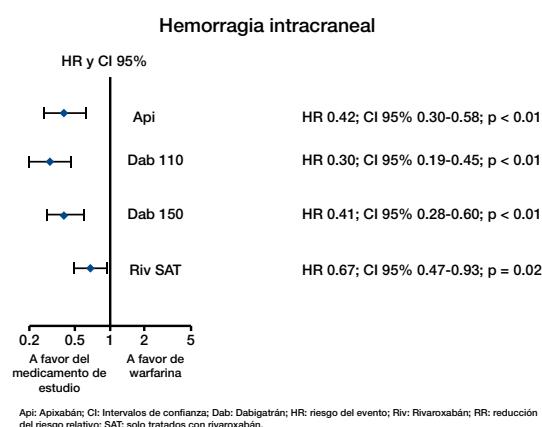


Tabla 2 Reducción de la Hemorragia Intracranial con los Nuevos Anticoagulantes Orales.

fármacos y van a ser sometidos a una cirugía con riesgo de hemorragia, es importante descontINUARLAS temporalmente antes de la misma, tomando en consideración una serie de factores relacionados con el paciente como: función renal, edad, historia de complicaciones hemorrágicas, medicación concomitante) y con la misma cirugía. Cuando la intervención no se acompaña de un riesgo importante de hemorragia y / o cuando una hemostasia adecuada es posible, como sucede en procedimientos dentales o para extirpación de catarata, la cirugía puede ser realizada cuando las concentraciones del AO están más bajas (18 a 24 horas después de la última dosis) y reanudarlo 6-8 horas después de la misma, con la hemorragia detenida. En procedimientos en los que el riesgo de hemorragia es menor, se aconseja descontINUAR el AO, 24 horas antes del procedimiento electivo, si la función renal es normal, y ≥ 48 horas si el riesgo es mayor. En ciertas cirugías, la reanudación del AO dentro de las primeras 24 a 48 horas del postoperatorio puede implicar un riesgo mayor de hemorragia que el de sufrir una tromboembolia.

Los pacientes con enfermedad coronaria estable que desarrollan FA deben recibir anticoagulación de acuerdo a la escala del CHA₂DS₂-VAS_c sin necesidad de fármacos del grupo de antiagregantes plaquetarios.

Los pacientes con un síndrome isquémico coronario agudo (SICA), FA, riesgo intermedio de sufrir una embolia y que no tienen un stent, deben ser protegidos con un AO + un antiagregante plaquetario (terapia dual), durante 12 meses. Los pacientes con SICA y FA que tienen un stent y riesgo bajo o intermedio de tromboembolias deben recibir terapia anti-trombótica dual durante 12 meses. Pero si el riesgo de embolias es alto, la conducta varía de acuerdo al tipo de stent. Así, cuando el stent no es medicado, se debe administrar triple terapia (AO + tienopiridina + AAS) durante 1 mes, seguido de doble terapia (AO + un antiagregante plaquetario) por 12 meses. Cuando se utiliza un stent medicado, la triple terapia debe mantenerse durante 3 a 6 meses, seguido de doble terapia durante un año¹⁸.

Implicaciones y conclusiones

En los últimos años se han desarrollado AO que pretenden reemplazar a los antagonistas de la vitamina K. Cuando se

comparan unos con otros, los primeros poseen varias de las características deseables para un “anticoagulante ideal:” igual o mejor perfil de eficacia y seguridad, menor riesgo de hemorragia principalmente intracraneal, dosificación fija, adecuada biodisponibilidad, innecesario monitoreo de la coagulación, rapidez de acción y pocas interacciones con alimentos y medicamentos, los que los hacen atractivos para la prevención de las embolias en la FA. Como resultado de estas ventajas y por su facilidad para la administración, se pueden incrementar los pacientes que reciben anticoagulación, principalmente los que en la actualidad no los reciben por los inconvenientes de los antagonistas de la vitamina K.

Sin embargo, por la falta de medios para controlar la intensidad del tratamiento, la seguridad y eficacia de estos medicamentos en pacientes con múltiples comorbilidades y medicamentos, requiere de grandes estudios observacionales. Dado que tanto la subanticoagulación como la sobreanticoagulación pueden causar problemas serios, es deseable poder monitorizar la intensidad de la anticoagulación, principalmente porque ninguno de estos nuevos AO tiene un antídoto específico, lo que complica su manejo sobre todo cuando hay un mayor riesgo de hemorragia. Actualmente está en proceso la elaboración de un antídoto para los anticoagulantes anti-Xa, que permitirá revertir su efecto en situaciones de urgencia.

La evidencia acumulada indica que un buen número de pacientes se beneficiarían si se les cambia de un antagonista de la vitamina K a uno de estos nuevos AO.

RE-LY⁸, demostró la consistencia de la eficacia y la seguridad del dabigatrán en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo ancianos, diferentes puntuaciones del CHADS₂, uso previo de warfarina o antecedente de ictus. En general es aceptado que los pacientes bien controlados (adecuado INR) con un antagonista de la vitamina K, no necesitan ser cambiados a uno de estos nuevos medicamentos. Sin embargo, aún estos pacientes podrían beneficiarse con los nuevos AO al reducirse la probabilidad de hemorragia intracraneal. Los pacientes con una pobre adherencia al uso de los antagonistas de la vitamina K, no son beneficiados con el cambio debido a que los nuevos AO tienen una vida media más corta y algunos requieren de dosificación dos veces al día, por lo que la omisión de una sola dosis dejaría al paciente en riesgo.

La principal desventaja de los nuevos AO es su elevado costo en comparación con el de los antagonistas de la vitamina K, aunque esta diferencia podría reducirse por su mayor beneficio clínico y por el ahorro derivado, ya que no hay necesidad de controles de laboratorio.

En el futuro, cuando se disponga de un mayor número de estos medicamentos la competencia entre los fabricantes obligará a disminuir el costo.

Financiamiento

Ninguno

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses

Bibliografía

1. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest* 2012;142:1489-1498.
2. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, et al. Screening versus routine practice for detection of atrial fibrillation in people aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:383-386.
3. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
4. Olesen JB, Torp-Pedersen, Hansen MI, et al. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a Nationwide cohort study. *Thromb Haemostasis* 2012;107:172-179.
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro-Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
6. Healey JS, Hart RG, Poue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk. The atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W). *Stroke* 2008;39:1482-1486.
7. Samsa G, Matchar D, Goldstein L, et al. Quality of anticoagulation Management among patients with atrial fibrillation: Results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.
8. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of International normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *The Lancet* 2010;376:975-983.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Olgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
10. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran is associated with higher risk of acute coronary events: a meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
11. 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;125:669-676.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
14. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
16. Hart R, Eikelboom J, Ingram A, et al. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:569-578.
17. Eikelboom J, Connolly S, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-1214.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.