

Serie

Tratamiento con Anticoagulantes

Anticoagulantes Orales Directos en la Fibrilación Auricular no Valvular: Consideraciones Prácticas para su Elección y Dosificación

Cardiology
140:126–132, 2018

Comentario crítico
Dr. Gastón Procopio

Anticoagulantes Orales Directos en la Fibrilación Auricular no Valvular: Consideraciones Prácticas para su Elección y Dosificación

Un enfoque práctico para la elección del tratamiento y la dosis adecuada de los anticoagulantes orales directos en diferentes escenarios clínicos, considerando los resultados de los estudios clínicos controlados y datos de registros de pacientes de la vida real.

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han revolucionado el tratamiento antitrombótico por su eficacia, mejorado perfil de seguridad e incomparable facilidad de uso en un amplio espectro de indicaciones clínicas, incluyendo la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular (FANV), y la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. En pacientes con FANV los ACOD, como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, han demostrado al menos eficacia comparable frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) asociada con un perfil de seguridad superior, principalmente en lo que respecta al riesgo de hemorragia intracraneal.

En la actualidad se cuenta con numerosos estudios controlados y aleatorizados que ponen de manifiesto la eficacia y la seguridad de los ACOD, en comparación con los AVK, en la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV. Los resultados de dichos estudios suscitaron la recomendación del uso de los ACOD como fármacos anticoagulantes de primera línea para los pacientes con FANV que presentan ≥ 1 factores de riesgo de ACV o embolia sistémica.

El uso cada vez más frecuente de los ACOD generó la creación de algoritmos terapéuticos destinados a mejorar la elección del mejor anticoagulante para cada paciente con FANV. Estos algoritmos pueden resultar complicados y difíciles de seguir, por lo que es necesario contar con recomendaciones prácticas para el uso de ACOD en pacientes con FANV, en las cuales se incorporan no solo los datos de los estudios clínicos sino también los provenientes de la práctica clínica.

Eficacia y seguridad

Los datos disponibles indican que los 4 ACOD tienen una eficacia, al menos, similar en comparación con la warfarina para

la prevención del ACV y la embolia sistémica, mientras que el dabigatrán (150 mg dos veces por día) y el apixabán demostraron eficacia superior. En términos de seguridad, los 4 ACOD se asociaron con riesgo menor de hemorragia intracraneal, en comparación con la warfarina. Con respecto a la mortalidad, no hubo diferencia entre la warfarina y el rivaroxabán o el edoxabán, mientras que el apixabán y el dabigatrán se asociaron con reducción de la mortalidad.

La seguridad de los ACOD mejoró recientemente gracias a la creación de fármacos que proporcionan una reversión rápida de la acción anticoagulante, ya sea en caso de procedimientos invasivos o en presencia de hemorragias potencialmente fatales o descontroladas. Concretamente, el idarucizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado específico contra dabigatrán, neutraliza el efecto anticoagulante del fármaco en minutos, y fue aprobado tanto en Europa como en Estados Unidos. Asimismo, el andexanet alfa es un factor Xa recombinante modificado que se une en forma competitiva con los inhibidores del factor Xa. Si bien los datos clínicos son alentadores, aún no se cuenta con aprobación para su uso (Tabla 1).

Uso de ACOD en la práctica clínica

En los estudios aleatorizados más importantes sobre la eficacia y la seguridad de los ACOD, se comparó su uso frente a la warfarina. Por lo tanto, los datos sobre la comparación directa entre los diferentes ACOD son limitados y se obtuvieron en forma indirecta, mediante estudios observacionales o registros clínicos. Aunque estos trabajos tienen limitaciones y sus resultados deben ser interpretados con precaución, los datos que proporcionan pertenecen a la vida real, algunos con la evaluación de grandes cohortes de pacientes, y pueden ser más representativos de la práctica clínica. En un metanálisis reciente que incluyó la información obtenida en 17 estudios observacionales, se comparó la

Tabla 1. Eficacia y seguridad de los ACOD en comparación con warfarina.

	Eficacia	Seguridad			Mortalidad
	ACV y embolismo sistémico	Sangrado grave	Sangrado gastrointestinal	Hemorragia intracraneal	
Dabigatrán 110 mg	No inferior	Disminuido	Comparable	Disminuido	Comparable
Dabigatrán 150 mg	Superior	Comparable	Aumentado	Disminuido	Comparable
Dabigatrán agrupado EU	Superior	Disminuido	Comparable	Disminuido	Disminuido
Rivaroxabán	No inferior	Comparable	Aumentado	Disminuido	Comparable
Apixabán	Superior	Disminuido	Comparable	Disminuido	Disminuido
Edoxabán 30 mg	No inferior	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Comparable
Edoxabán 60 mg	No inferior	Disminuido	Aumentado	Disminuido	Comparable

eficacia de rivaroxabán, dabigatrán y warfarina. Los resultados indicaron que el rivaroxabán fue tan eficaz como el dabigatrán para la prevención del ACV o la embolia sistémica, pero se asoció con mayor riesgo de hemorragia grave, gastrointestinal y mortalidad por cualquier causa, en comparación con el dabigatrán. Sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos fármacos al evaluar el riesgo de infarto agudo de miocardio o hemorragia intracraneal.

En un análisis prospectivo de los datos incluidos en 3 registros nacionales daneses, correspondientes a 61 678 pacientes con FANV tratados con algún ACOD o warfarina, se halló que el dabigatrán y el apixabán se asociaban con un riesgo significativamente menor de hemorragias, en comparación con el rivaroxabán o la warfarina, luego de un año de seguimiento. Además, el tratamiento con dabigatrán y apixabán se vinculó con un riesgo inferior de mortalidad por cualquier causa.

En un estudio realizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) se analizaron retrospectivamente los datos correspondientes a 118 891 ancianos (> 65 años) con FANV tratados con 150 mg 2 veces por día de dabigatrán o 20 mg diarios de rivaroxabán. Los resultados indicaron que el uso de dabigatrán se asoció con un riesgo significativamente menor de hemorragia grave extracraneal, gastrointestinal e intracraneal a los 4 meses de seguimiento. Sin embargo, no se hallaron diferencias entre ambos fármacos al evaluar el riesgo de ACV tromboembólico o muerte por cualquier causa.

Selección del anticoagulante según las características del paciente

La selección de los anticoagulantes puede individualizarse en función de las características del paciente.

En sujetos que reciben diferentes fármacos, deben tenerse en cuenta las interacciones farmacológicas potenciales. Los AVK deberían emplearse con precaución en presencia de fármacos que aumentan o disminuyen el tiempo de protrombina. En cuanto a los ACOD, las interacciones farmacológicas son menores y se vinculan con el uso de sustancias que afectan el sistema enzimático citocromo P450 3A4 (CYP3A4) o la glucoproteína P (Tabla 2).

Consideraciones prácticas para la dosificación

En registros de la práctica clínica, 1 de cada 8 pacientes con FANV que reciben tratamiento con ACOD recibe dosis por fuera de las recomendadas en el prospecto aprobado por la FDA.

En este sentido, el apixabán es el ACOD que se emplea en dosis subterapéuticas con mayor frecuencia. Los pacientes que recibieron dosis menores que las recomendadas tuvieron mayor riesgo de internación por causas cardiovasculares, mientras que aquellos que recibieron dosis mayores que las recomendadas presentaron aumento de la mortalidad por cualquier causa.

En cuanto al dabigatrán, la información disponible indica que el uso de dos tomas diarias de 150 mg es más eficaz, en comparación con el uso de warfarina, en la prevención del ACV y la embolia sistémica, con similar riesgo de hemorragias graves. En cambio, las dosis de 110 mg se asociaron con disminución del riesgo de hemorragias graves, en comparación con la warfarina, manteniendo la misma eficacia.

El esquema a administrar en pacientes que requieren anticoagulación oral puede definirse según la edad y la medicación concomitante. Los individuos mayores de 80 años o aquellos tratados con antiagregantes plaquetarios o verapamilo deberían recibir dos tomas diarias de 110 mg, en tanto que los pacientes

Tabla 2. Recomendaciones de anticoagulantes orales directos para los diferentes perfiles de pacientes.

RIN lábil, incapacidad para verificar RIN regularmente	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán • Rivaroxabán • Apixabán • Edoxabán
Antecedentes o alto riesgo de hemorragia intracraneal	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán • Rivaroxabán • Apixabán • Edoxabán
ACV o embolia sistémica mientras utiliza AVK	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán 150 mg, dos veces al día • Apixabán
Deterioro de la función renal TFGe < 15 ml/min/1.73 m ² TFGe 15-30 ml/min/1.73 m ² TFGe 30-50 ml/min/1.73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> • AVK • Rivaroxabán 15 mg/día, apixabán 2.5 mg dos veces al día, edoxabán 30 mg/día • Dabigatrán 110 mg dos veces al día*, rivaroxabán 15 mg/día, apixabán, • Edoxabán 30 mg/día
Antecedentes o alto riesgo de sangrado	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán 110 mg dos veces al día • Apixabán • Edoxabán 30 mg/día
Puntaje HAS-BLED ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán 110 mg dos veces al día • Apixabán • Edoxabán 30 mg/día
Paciente > 80 años	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán 110 mg dos veces al día** • Rivaroxabán • Apixabán
Sonda nasogástrica por disfagia	<ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxabán
Necesidad de un fármaco de reversión	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán

* 150 mg dos veces al día si no hay otros factores de riesgo de sangrado.

** 150 mg dos veces al día no está contraindicado.

RIN, rango internacional normalizado; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; ACV, accidente cerebrovascular; AVK, antagonista de la vitamina K.

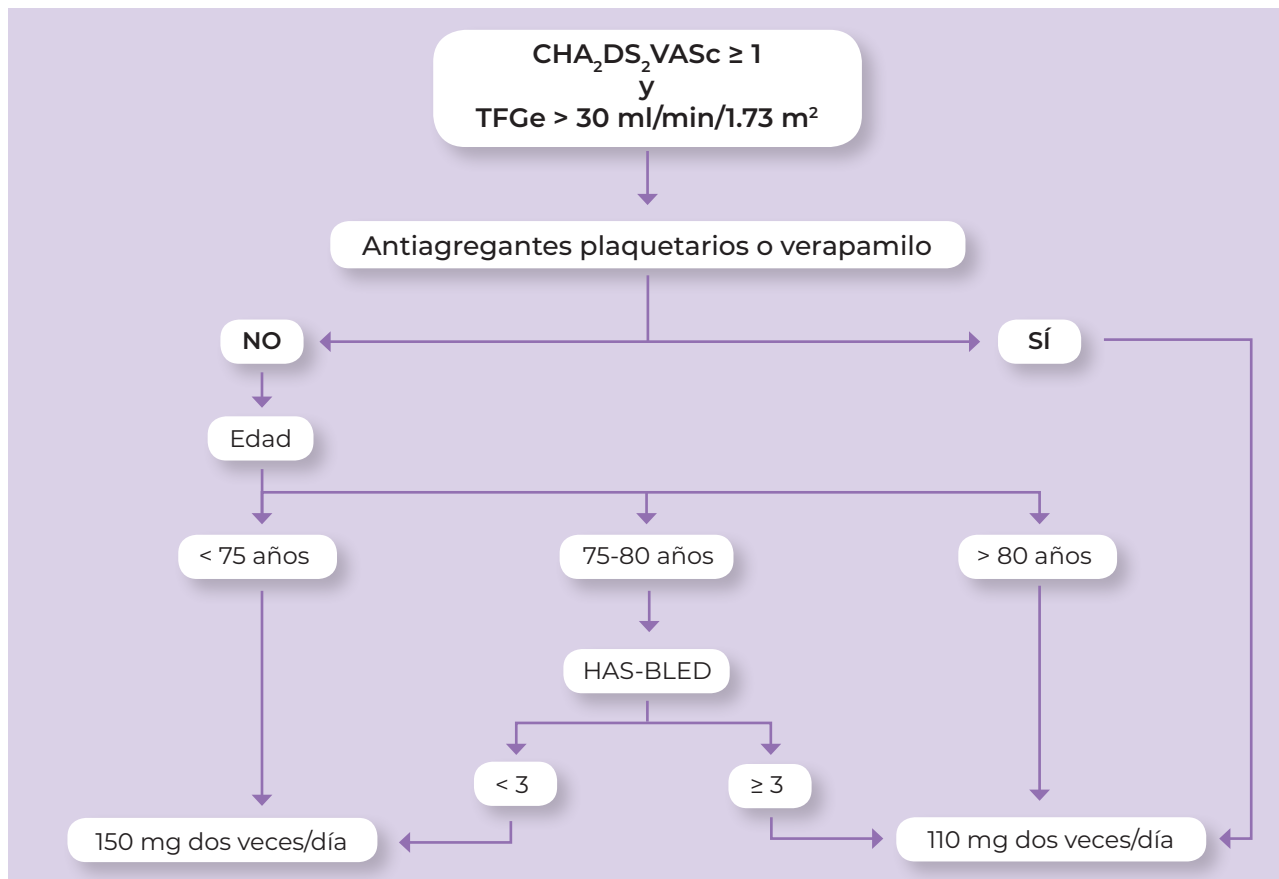


Figura 1. Algoritmo de dosificación del dabigatrán.

menores de 75 años que no utilizan dichos fármacos deberían recibir dos tomas diarias de 150 mg. En sujetos de 75 a 80 años, la dosis se definirá de acuerdo con el riesgo de hemorragias (Figura 1).

La dosis estándar de rivaroxabán es de 20 mg por día, en tanto que para el apixabán es de dos tomas diarias de 5 mg. El uso de rivaroxabán en dosis de 15 mg es adecuado en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 15 y 50 ml/min/1.73 m². Si la función renal es normal, pero coexisten factores como edad avanzada, uso concomitante de antiagre-

gantes plaquetarios o claritromicina, los pacientes deben ser tratados con la dosis reducida.

La disminución de la dosis de apixabán a dos tomas diarias de 2.5 mg se recomienda en pacientes que presentan 2 de los siguientes 3 factores: edad > 80 años, creatinina > 1.5 mg/dl y peso < 60 kg.

Por último, el edoxabán debe emplearse en dosis estándar de 60 mg diarios, aunque se recomienda el uso de 30 mg en pacientes con disfunción renal, peso menor de 60 kg o tratamiento concomitante con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siic.salud.com

Título original: Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Practical Considerations on the Choice of Agent and Dosing

Autores: Farmakis D, Davlouros P, Parissis J y colaboradores

Institución: National and Kapodistrian University of Athens, Atenas; Patras University Hospital, Rion, Grecia

Fuente: Cardiology 140(2):126-132, 2018



➔ Anticoagulantes orales directos: primera línea para la prevención del ACV y la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular

Los estudios demuestran que los anticoagulantes orales directos (ACOD) tienen una eficacia comparable frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK), pero con mejor perfil de seguridad. La recomendación es la administración de ACOD como fármacos de primera línea para los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que presentan ≥ 1 factor de riesgo de ACV o embolia sistémica.

➔ Seguridad de los anticoagulantes orales directos

Los ACOD se asocian con menor riesgo de hemorragia intracraneal que los AVK como la warfarina. Al comparar la mortalidad, el dabigatrán se asoció con menor número de fallecimientos, mientras que no se encontraron diferencias entre warfarina, rivaroxabán o edoxabán. Además, el dabigatrán es el único de los ACOD que cuenta con un agente de reversión aprobado, idarucizumab, que neutraliza y revierte su efecto anticoagulante en minutos.

➔ Eficacia del dabigatrán

En un metanálisis de 17 estudios que comparó la eficacia de rivaroxabán, dabigatrán y warfarina, el dabigatrán presentó la misma eficacia que el rivaroxabán en la prevención del ACV o la embolia sistémica, pero con menor riesgo de hemorragias graves. Además, el dabigatrán demostró superioridad en la reducción de la mortalidad, en comparación con el rivaroxabán o la warfarina.

➔ Indicaciones del dabigatrán

En la FANV puede utilizarse en individuos con antecedentes o riesgo alto de hemorragia intracraneal, con antecedentes de ACV o embolia sistémica durante el tratamiento con AVK, en pacientes con disfunción renal moderada, en individuos con antecedentes o riesgo elevado de sangrado, y en ancianos > 80 años. Además, el dabigatrán presenta menos interacciones farmacológicas que los AVK, por lo que puede ser utilizado en pacientes polimedicados.

Dabigatrán: Abordaje clínico

Dr. Gastón Procopio

Médico Cardiólogo; Coordinador de la Unidad Coronaria, Fundación Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más frecuente y su prevalencia aumenta con la edad. En Europa y EE.UU., 1 de cada 4 adultos presentará FA en el año 2030, y esto se debe a la mejor detección de la FA silente y a la mayor expectativa de vida. La prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) es la prioridad en el abordaje de la FA; en presencia de factores de riesgo, se recomiendan anticoagulantes orales (ACO) para reducir el riesgo de ACV. Los antagonistas de la vitamina K han sido el tratamiento estándar por varias décadas; sin embargo, se observó mayor tasa de sangrado grave (SG) en pacientes con FA, en comparación con placebo. Además, tienen rango terapéutico estrecho; las interacciones con otros medicamentos y alimentos hacen que se requieran controles periódicos de laboratorio y frecuentes cambios en las dosis, por lo que existen dificultades para mantener su ventana terapéutica.

En los últimos 8 años, las principales agencias sanitarias del mundo han aprobado cuatro ACO directos (ACOD), dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, para la prevención del ACV en función de, al menos, la no inferioridad en eficacia y con seguridad superior, particularmente en la hemorragia intracerebral, en comparación con la warfarina. Los ACOD presentan otras ventajas: rápido inicio de acción, no requieren monitorización, escasas interacciones farmacológicas y ninguna influencia con los alimentos. El dabigatrán es un profármaco que inhibe la trombina, alcanza el pico máximo en sangre a las 2 h de su administración, su vida media es de 14 a 17 h y el 80% se elimina por vía renal. La dosis de 150 mg dos veces al día es superior a la warfarina en la prevención del ACV y del embolismo sistémico (ES), sin aumentar las complicaciones hemorrágicas. Estos resultados son respaldados por el estudio RE-LY, un ensayo aleatorizado con 18 113 pacientes con FA y riesgo de ACV que comparó warfarina con 2 dosis de dabigatrán, en el que se demostró una reducción del 35% del riesgo de ACV y ES, con dosis de 150 mg 2 veces al día (riesgo relativo [RR]: 0.66; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.53 a 0.82; p para superioridad < 0.001); con dosis de 110 mg 2 veces al día el riesgo

de ACV y ES fue menor, sin significación estadística (RR: 0.91; IC 95%: 0.74 a 1.11; p para no inferioridad < 0.001 y p para superioridad = 0.29), durante 2 años de seguimiento, incluso en comparación con controles satisfactorios de warfarina (rango internacional normalizado [RIN]: 2.0 a 3.0; tiempo en rango terapéutico: 64%).

En conclusión, el dabigatrán 110 mg se asoció con eventos similares de ACV y ES que la warfarina y menos SG, mientras que el dabigatrán 150 mg se vinculó con menos ACV y ES, pero SG similar. Estos resultados son confirmados en el *Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation* (GLORIA-AF Registry).

La seguridad del dabigatrán ha sido mejorada por el desarrollo de un agente de reversión rápida de su acción anticoagulante, en caso de procedimientos invasivos emergentes o de sangrado mortal o descontrolado, el idarucizumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza el efecto anticoagulante del dabigatrán en minutos y ha sido aprobado en Argentina en el 2017.

El dabigatrán está contraindicado en paciente con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina [ClCr] < 30 ml/min) o terminal (diálisis); se recomienda evaluar la función renal antes de comenzar y en forma periódica. No altera la función hepática pero se desaconseja su uso en pacientes con puntaje Child-Pugh > B. Los inhibidores de la glucoproteína P aumentan la disponibilidad de dabigatrán, con el consecuente incremento del efecto anticoagulante. Se recomienda precaución con amiodarona, quinidina o verapamilo (darlo 2 horas antes) y está contraindicado el uso con ketoconazol, itraconazol, ciclosporina y tacrolimus. Los inductores de la glucoproteína P reducen la disponibilidad de dabigatrán. Se recomienda precaución con el uso de carbamazepina y no administrarlo con rifampicina o hierba de San Juan.

Los fármacos que elevan el pH gástrico durante la administración de dabigatrán pueden disminuir su absorción, por lo que se recomienda utilizar dabigatrán unas dos horas antes de tomar un antiácido. En el estudio RE-LY, la dispepsia fue uno de los síntomas más frecuentes, leves y pasajeros del dabigatrán.

El cambio de otros anticoagulantes a dabigatrán es muy sencillo; al suspender un antagonista de la vitamina K se debe iniciar tratamiento con dabigatrán cuando el RIN sea inferior a 2.0; en el caso de la heparina no fraccionada, a las 2 horas de suspendida, y con heparinas de bajo peso molecular, a las 12 horas de la última dosis. Si olvida una dosis, tomar la dosis olvidada dentro de las 6 horas; si no es posible, omitir esa dosis y tomar la siguiente a la hora programada.

En paciente con FA y angioplastia coronaria o síndrome coronario agudo, la dosis apropiada es de 150 mg cada 12 horas, con excepción de pacientes con alto riesgo de sangrado, en los que se aconseja 110 mg cada 12 horas con clopidogrel en ambos casos, y sin uso de aspirina. En un subanálisis del RE-LY, en 1983 pacientes que recibieron cardioversión eléctrica, el dabigatrán fue tan seguro y eficaz como la warfarina, con o sin ecografía transesofágica. Por último, en pacientes sometidos a ablación por FA, la anticoagulación ininterrumpida con dabigatrán se asoció con menos complicaciones hemorrágicas que con el uso de warfarina.

Tabla 1. Comparación de las dos dosis de dabigatrán con warfarina.

	Warfarina	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg
Sangrado grave	3.36%	2.71% (p = 0.003)	3.11% (p = 0.31)
Accidente cerebrovascular	0.38%	0.12% (p < 0.001)	0.10% (p < 0.001)
Mortalidad	4.13%	3.75% (p = 0.13)	3.64% (p = 0.051)

Tasas en porcentajes anuales.

Bibliografía recomendada

Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. RE-CIRCUIT Investigators. N Engl J Med 376:1627-1636, 2017. | Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. RE-DUAL-PCI. N Engl J Med 377:1513-1524, 2017. | Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 361(12):1139-1151, Sep 2009. | Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. Am Heart J 198:55-63, Apr 2018. | January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the

Heart Rhythm Society. Circulation 140:e125- e151, 2019. | Lip GYA, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the EHRA, EAPCI, and ACCA, endorsed by the HRS, APHRS, LAHRS, and CASSA. Europace 21(2):192-193, Feb 2019. | Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Cherrick M, Aikens TH, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. Circulation 123:131-136, 2011. | Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal-Full Cohort Analysis. N Engl J Med 377:431-441, 2017. | Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 39(16):1330-1393, Apr 2018.