

Colección

Conferencias Relevantes

Serie

Terapia Anticoagulante



María Jesús Hernández Sánchez, «Medusa», técnica mixta sobre tabla, 2013.

Simposio Xarelto: Un anticoagulante de amplio espectro de indicaciones

Dr. Ricardo Iglesias

American College of Cardiology, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, pág. 3

Nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular

Dr. Ramón Corbalán

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, pág. 5

Rivaroxabán en el tratamiento de la embolia pulmonar

Dr. Fernando Pálizas

Clínica Bazterrica y Clínica Santa Isabel, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, pág. 9

Caso clínico: La vida pasa rápidamente – De abril de 2008 a abril de 2013

Dr. Jorge Korín

Sanatorio Los Arcos; Ciudad de Buenos Aires, Argentina, pág. 12



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Simposio Xarelto: Un anticoagulante de amplio espectro de indicaciones



Presentación realizada por

Dr. Ricardo Iglesias

En el marco del Simposio Xarelto celebrado en la Ciudad de Buenos Aires el 23 de abril de 2013

Dr. Ricardo Iglesias

Ex Presidente Sociedad Argentina de Cardiología;

Ex Presidente Fundación Cardiológica Argentina;

Fellow American College of Cardiology, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Estamos ante la presencia de un nuevo concepto, un cambio de paradigma; no es una droga gatopardista, es decir una nueva droga que no cambia nada o que aporta muy poco al arsenal terapéutico existente.

Éste es un pensamiento distinto, es más revolucionario y, por tal motivo, puede generar inicialmente inseguridad o temores ante lo nuevo.

En este sentido, es importante apostar a la educación, ya que sembrar educación es cosechar salud.

Éste es el principal motivo de este simposio, poder transmitir nuestra experiencia con la utilización de esta novedosa droga.

La primera causa de muerte en el mundo es debido a problemas cardiovasculares. En nuestro país, también las enfermedades cardiovasculares generan casi el doble de los fallecimientos ocasionados por el cáncer.

¿Y de qué se muere la gente? Se muere por un fenómeno trombótico. En la mayoría de las muertes por causas cardiovasculares, el trombo está involucrado. Éste puede estar alojado dentro de la cavidad cardíaca y ser una potencial fuente embolígena cerebral, o en el interior de una arteria coronaria ocasionando los síndromes coronarios agudos (SCA), o a nivel pulmonar en los cuadros clínicos de tromboembolismo pulmonar.

Justamente, la gravedad de estas enfermedades jerarquiza el impacto terapéutico de las nuevas drogas anticoagulantes.

Para comenzar con los grandes temas que se desarrollarán, hablaremos en primer lugar del accidente cerebrovascular (ACV). El ACV es una epidemia: 15 millones de personas en el mundo lo padecen anualmente, con una mortalidad cercana al 10%, y si bien causan 3 veces menos fallecimientos que el infarto agudo de miocardio, son 3 veces más incapacitantes. En el 20% de los casos, la fibrilación auricular (FA) es la causa productora (Figura 1).

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en la población general; se presenta en el 1% al 2%, aunque la cifra se encuentra vinculada con diferentes afecciones y, principalmente, con la edad. En los mayores de 80 años, la prevalencia es cercana al 10%.

En 2012 se llegó a 7 000 millones de habitantes en el mundo. La incidencia de FA es, aproximadamente, del 1%, lo que significa 70 millones de personas.

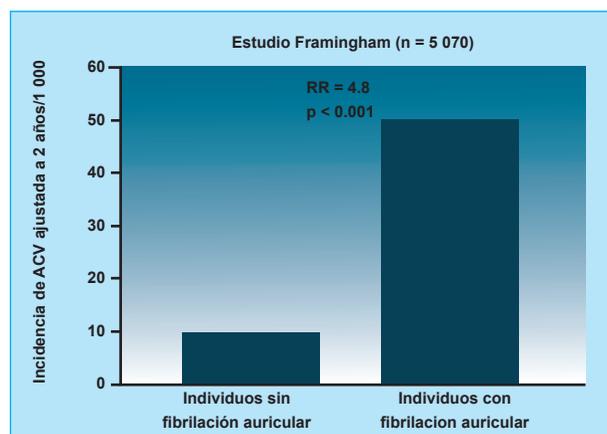


Figura 1. Los pacientes con fibrilación auricular tienen riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumentado (5 veces).

ACV: accidente cerebrovascular.

Aquellos que no están bajo tratamiento anticoagulante tienen un riesgo potencial anual del 5% de presentar un ACV. Si consideramos este 5% de los 70 millones de pacientes con FA, se estima que hay 3.5 millones de ACV anualmente que deberían haberse prevenido.

En Latinoamérica, con 600 millones de habitantes, se calcula que hay más de 3 millones de pacientes con FA, de los cuales el 80% tendrían que estar con anticoagulación, pero sabemos que sólo lo están un poco más de 1 millón.

Los accidentes isquémicos asociados con la FA son frecuentemente fatales, y los pacientes que sobreviven tienen mayor riesgo de sufrir un evento embólico recurrente que aquellos con otras causas de ACV.

El ACV generado por una embolia como punto de partida de una FA es más invalidante que aquel ACV de otra etiología, posiblemente por ser producidos por trombos de mayor tamaño, con mucha fibrina, y por tal motivo con menos posibilidades de degradación por la trombólisis primaria o por fármacos trombolíticos (Figura 2).

La FA es por lo general consecuencia de una cardiopatía establecida; no obstante, los factores que participan en la iniciación y el mantenimiento son muy variados, desde anomalías morfológicas en el corazón hasta alteraciones transitorias hormonales, autonómicas o tóxicas.

Los antitrombóticos inhibidores de la vitamina K demostraron una reducción del riesgo del 64%, con un descenso en todas las causas de mortalidad del 26%.

A pesar de estos impactantes resultados y de los consensos y normativas que recomiendan el tratamiento anticoagulante a pacientes con FA y factores de riesgo, su indicación permanece en niveles subóptimos.

En diferentes registros internacionales, la tasa de utilización oscila entre 30% y 60%; en nuestro país, la tasa de anticoagulación no alcanza el 50% en todos aquellos pacientes que tienen clara indicación y que no presentan contraindicaciones.

Probablemente, la falta de conocimientos de la enfermedad y sus nefastas consecuencias y el temor al sangrado son las causas más probables de esta situación.

Además, la anticoagulación con dicumarínicos dista de ser un tratamiento perfecto. Múltiples drogas y algunos alimentos alteran la biodisponibilidad de estos fármacos y, por lo tanto, generan la necesidad de controles muy estrictos del nivel de coagulación.

Otro tema interesante que se analizará es la trombosis venosa, que afecta a más de 500 000 personas en Europa y a unas 300 000 en Estados Unidos (Figura 3).

En la mayoría de los casos, los trombos se localizan en los miembros inferiores y frecuentemente pasan desapercibidos.

El tromboembolismo de pulmón es la complicación más temida, la cual ocasiona mayor mortalidad que el cáncer de mama y el de próstata.

Otras consecuencias son la hipertensión pulmonar, con un fuerte impacto negativo en el pronóstico a largo plazo, los síndromes venosos posttrombóticos y las recurrencias frecuentes.

El diagnóstico precoz y la rápida implementación de la terapia anticoagulante es el primer paso para cambiar la historia natural de esta nefasta enfermedad.

La investigación científica es uno de los actos en los que se manifiesta esa capacidad inacabable que tiene el ser humano de explorar nuevos territorios, de buscar nuevas realidades, de plantearse nuevos objetivos y de vencer los escollos que se presentan en su devenir histórico.

Esa incesante búsqueda del anticoagulante ideal, se convirtió en una realidad con esta nueva camada de anticoagulantes de administración por vía oral.

En 2008, a partir de investigaciones profundas, se comprobó la eficacia y la seguridad en la inhibición de un factor de la coagulación clave en este proceso: el factor Xa.

El objetivo terapéutico más importante es ofrecerles a nuestros pacientes eficacia con el tratamiento pero

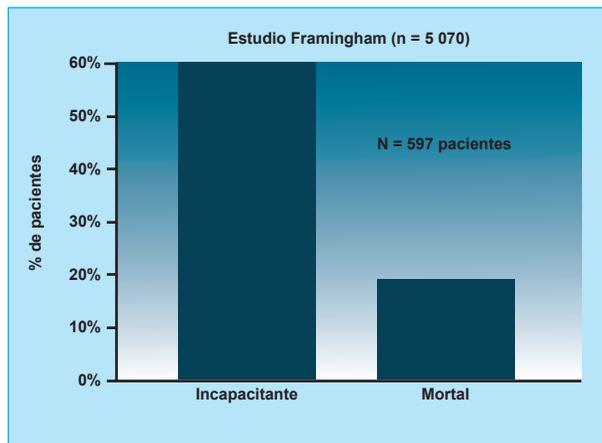


Figura 2. Intensidad del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular.

ACV: accidente cerebrovascular.

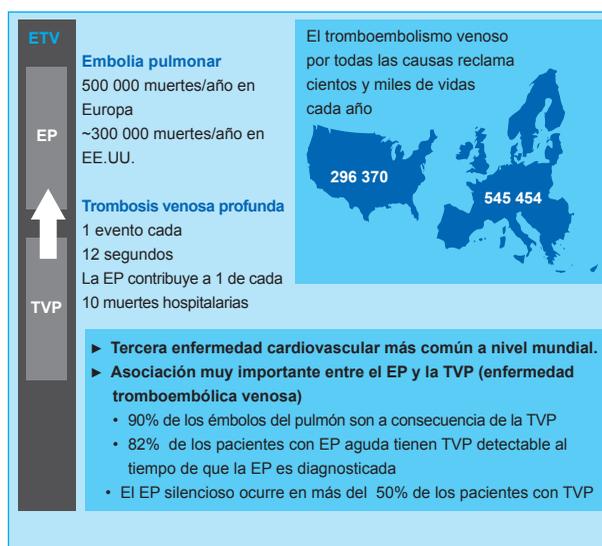


Figura 3. Impacto de la enfermedad tromboembólica venosa
EP: enfermedad pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

fundamentalmente eficiencia y seguridad; justamente estos nuevos fármacos nos permiten a los cardiólogos y a los terapeutas trabajar con mucha más seguridad, en comparación con los viejos anticoagulantes.

El fármaco que nos convoca hoy es el rivaroxabán, que ha demostrado en importantes ensayos clínicos resultados beneficiosos en la prevención del ACV y en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.

Nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular



Conferencia dictada por

Dr. Ramón Corbalán

En el marco del Simposio Xarelto celebrado en la Ciudad de Buenos Aires el 23 de abril de 2013

Dr. Ramón Corbalán

Prof. Titular, Facultad de Medicina; Director del Centro de Investigación, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Comenzamos este tema presentando un caso clínico. Una paciente de 90 años de edad se presenta un mes después del comienzo de su enfermedad, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y diabetes bien tratadas; se trata de una mujer autovalente y lúcida. A comienzos de año, mientras caminaba se sintió mareada, regresó a su casa y se quedó en reposo. Por la tarde sintió un malestar general y notó dificultad para mover el lado izquierdo del cuerpo. Se miró al espejo y tenía la cara desviada, por lo que fue llevada al servicio de urgencias. Al ingreso tenía una hemiplejía braquiocrural izquierda y signo de Babinski. El examen cardíaco y el electrocardiograma eran normales; se le practicó una resonancia y una angiografía de vasos cervicales cerebrales y se encontró una oclusión de la arteria cerebral media derecha. El electrocardiograma de ingreso mostraba ritmo sinusal, o sea, sin mayores complicaciones, no había trastorno de la conducción ni extrasístole. La paciente fue investigada y tratada, se le brindó neuroprotección, primero aspirina, y luego heparina intravenosa y atorvastatina. Regresó parcialmente a la normalidad aunque quedó con una hemiparesia. En ningún momento presentó afasia. Se le efectuó una investigación de la fuente cardioembólica, un Holter, y se comprobaron extrasístoles supraventriculares aisladas. En el ecocardiograma se verificó una leve dilatación de la aurícula izquierda. Dos días después de su ingreso, estando todavía internada en la unidad intermedia neurológica, presentó un episodio de fibrilación auricular (FA) de 130 lpm que cedió al cabo de un par de horas con amiodarona y digitálicos por vía intravenosa. En la FA, el electrocardiograma tenía una frecuencia de poco más de 110 a 120 lpm, que posteriormente se convirtió a ritmo sinusal.

De alguna manera, este caso grafica el problema de la FA, el llegar a un diagnóstico y la manera de inicio. Alrededor del 20% de la primera manifestación clínica de una fibrilación paroxística es una embolia sistémica, y en el 90% de los casos al cerebro. A muchos de estos pacientes ya se les encuentra a veces la secuela de un infarto cerebral que pasó desapercibido, y son dados de alta a veces con el diagnóstico de accidente vascular (AV) criptogénico, y lo que en realidad tiene son episodios de FA.

A esta paciente se le hizo un control, mostró recanalización de la arteria cerebral media y se fue de alta con anticoagulantes orales: acenocumarol (el más usado en Chile) y amiodarona. Para el seguimiento a largo plazo

fue referida al laboratorio correspondiente para el manejo de la anticoagulación, y se observó que tenía valores de la Razón Internacional Normalizada (RIN) muy fluctuantes, de 1.3 a 6.2, a pesar que la paciente llevaba muy bien su tratamiento y contaba con el apoyo de su familia.

Esto es lo importante con respecto a la FA: el riesgo que implica, la repercusión que tiene, el grado de invalidez que deja y lo difícil que a veces es hacer el diagnóstico. Con el agregado que esta paciente tenía 90 años.

De acuerdo con los datos de distintos registros de poblaciones de pacientes no cardiovasculares en los que se detecta FA, se observa que pasados los 65 años de edad su incidencia empieza a aumentar, a los 75 años ya es del 60% y a los 80 años, de alrededor del 80%. Pero en los que tienen enfermedad coronaria o enfermedad aterotrombótica, la incidencia de FA es del 12%, según el registro REACH. En los sujetos mayores de 75 años con síndrome coronario agudo que son dados de alta, la incidencia es del 20% (estudio TRILOGY). Es decir, cuando se empieza a investigar, se encuentra que, en la medida que el paciente tiene un sustrato profibrilatorio, una enfermedad cardiovascular (ECV), la prevalencia de FA aumenta. Las causas por las que se llega a ella son muchas. No es un accidente puramente eléctrico como muchas veces estimamos, sino que, en general, es la consecuencia de una enfermedad de base. Entre éstas, por lejos, el antecedente de HTA de larga evolución está presente en alrededor del 80% de los casos. Sólo basta ver cualquier registro, cualquier serie clínica. A esto se le agrega la enfermedad coronaria, la diabetes y la enfermedad pulmonar o vascular. También, muchas veces los fenómenos inflamatorios son los que disparan el episodio de FA. Esto hace que sea un continuo a lo largo de la vida: en la medida en que aumentan los factores de riesgo, existe enfermedad del corazón, hay dilatación de las cavidades cardíacas y fibrosis se llega a la FA. Ésta a su vez favorece la embolia cerebral o en cualquier otro territorio del organismo.

Todavía no sabemos por qué algunos pacientes con FA embolizan y por qué otros no. Se acepta esta teoría que es muy antigua: estasis circulatoria, daño endotelial, activación de la coagulación. Pero todos los marcadores de activación de la coagulación que conocemos están presentes en la FA y no podemos distinguir cuáles de ellos son los que van a provocar la embolización. Sólo

sabemos que si un paciente emboliza una vez, tiene un alto riesgo de volverlo a hacer. La mayoría de las veces, cuando se llega a identificar un trombo intracavitario, éste se encuentra en la orejuela de la aurícula izquierda. Por eso, existen distintos trabajos en los que se busca ocluir con un dispositivo la orejuela de la aurícula izquierda, lo que implicaría no tener que anticoagular. Si han tenido la oportunidad de ver el implante de uno de estos dispositivos en sujetos con aurículas dilatadas, habrán comprobado que no es nada fácil y tampoco seguro. De ahí que se debiera mirar con cautela el progreso de dispositivos enfocados únicamente en la orejuela.

Así, esta arritmia, que repito, es parte del continuo cardiovascular, no es un fenómeno aislado; las idopáticas representan sólo alrededor de un 10%. Sin embargo, es la principal causa de AV embólico, y en EE.UU. y en el mundo es, por lejos, la principal causa. El riesgo aumenta 3 a 5 veces en pacientes con FA.

El estudio LIFE marcó un cambio en el manejo de la HTA, el primero con losartán. En el seguimiento de más de 8 000 pacientes se encontró que había un porcentaje que tenía FA. En ellos la mortalidad era mayor y tenían 3 veces más accidente cerebrovascular (ACV) que una persona hipertensa sin arritmia. O sea, ésta es una arritmia grave y común, especialmente en el hipertenso. Desde hace mucho tiempo se conocen los riesgos de la FA en las embolias, desde la época en que había una alta incidencia de enfermedades valvulares. Mucho tiempo atrás, cuando yo era joven, veíamos muchas enfermedades valvulares: estenosis mitrales, prótesis valvulares, etc., y éstas eran las principales causas de embolia en el contexto de una FA. Cuando el paciente caía en FA, caía en insuficiencia cardíaca (IC), cambiaba la capacidad funcional y embolizaba. El otro gran factor de riesgo es el antecedente de AV, y repito, el enfermo que ha tenido un AV o una embolia sistémica tiene riesgo de volverla a hacer, incluso bajo tratamiento.

Se consideran como de riesgo moderado sujetos con más de 75 años de edad, hipertensos, diabéticos o que tengan IC por ecocardiograma o por clínica. A finales de los '90, después de los estudios con warfarina, se ha considerado de riesgo menos validado la edad de entre 65 y 75 años, la EC, el sexo femenino y la tirotoxicosis. A comienzos del siglo XXI, entre 2001 y 2002, se construyó un puntaje de riesgo, el CHADS, que por primera vez agrupó todos estos factores y le otorgó un puntaje a la IC, a la HTA, a la edad mayor, a la diabetes y un puntaje más alto al AV previo. Se estableció como bajo un puntaje de 0, moderado de 0 a 3 y alto de 4 a 6. Existe una correlación, ya que cuanto más alto el puntaje más alto el riesgo de embolizar.

Diez años después, se construyó, sobre la base de un registro europeo, el CHADS VASc, que le agregó lo que mencionábamos antes, aquellos factores que todavía no estaban bien identificados: edad de 65 a 75 años, sexo femenino y el tener enfermedad vascular aterosclerótica. Con eso el puntaje llegó a 9, con 2 puntos para la edad

avanzada y 2 puntos para el AV previo. Este puntaje ha ido reemplazando al inicial.

Pero por otro lado, si se trata a estos pacientes con anticoagulantes, existe mayor riesgo de hemorragia. O sea que los mismos factores que representan el riesgo de embolizar, representan el riesgo de hemorragia: edad mayor, insuficiencia renal, bajo peso, diabetes y, sobre todo, la cantidad de tratamientos que los pacientes con FA tienen, para la IC, para la HTA, para la EC o para cualquier enfermedad inflamatoria, por lo que estarán utilizando de 5 a 7 medicamentos que pueden influir en la respuesta a la anticoagulación. Por ello, se creó un puntaje de riesgo que, si se mira con calma, es muy parecido al puntaje de riesgo de embolizar o de riesgo de sangrar: HTA, insuficiencia renal, AV, RIN fluctuante, drogas o efectos del alcohol. Esto es un poco lo mismo que desencadena la FA, que favorece la embolia y que también puede favorecer las hemorragias cuando se lleva a cabo un tratamiento con anticoagulantes.

En los años '90 se efectuaron estudios del uso de warfarina en comparación con placebo que mostraron una reducción del riesgo de AV del 60%; trabajos con aspirina, con la que el riesgo se redujo mucho menos, un 19%, y con warfarina en comparación con aspirina, con una disminución del riesgo del 40% a favor de la warfarina. Esto confirmó a la warfarina o el acenocumarol, antagonistas de la vitamina K (VKA), como tratamiento de elección para prevenir la FA. Entonces se llevó a cabo un estudio que pretendió comparar la terapia antiagregante plaquetaria dual con la warfarina, en el que se demostró, además de que la anticoagulación era mejor, que era necesario mantener el RIN dentro de un rango terapéutico adecuado la mayor parte del tiempo, para que el tratamiento fuera efectivo. El paciente con un RIN no satisfactorio, inferior al 60%, en un año tenía la misma incidencia de embolias que si estuviera tratado con antiagregantes plaquetarios. Estos son datos presentados el año pasado en el congreso de la *American Heart Society*, de un registro que ya lleva 15 000 pacientes en todo el mundo. De acuerdo con los datos de la primera cohorte de 10 000 pacientes, el uso de VKA en los distintos grupos de riesgo no sobrepasa el 50%. Éste es un registro internacional, con pacientes de Europa, Asia, Norteamérica, México y Brasil. En la segunda cohorte se incluyen pacientes de Argentina y Chile. Esto nos muestra que existe algo que hace que los médicos no recetemos este tipo de fármacos a todos los pacientes, a pesar de que sabemos que los necesitan. Cuando se analizan los eventos en esta cohorte al primer año, se observa que los sujetos tratados con anticoagulantes tienen menos AV y mortalidad pero tienen mayor incidencia de sangrado. Aquellos con un rango terapéutico adecuado que reciben VKA tienen muchos menos accidentes embólicos, sangrado y mortalidad. Los pacientes que no tienen un RIN satisfactorio, se asemejan bastante, en cuanto al AV y al sangrado, a aquellos que no reciben VKA. Es decir, el tratamiento anticoagulante es importante y debe ser bien implementado, de lo contrario implica muchos

riesgos. En el estudio ACTIVE, sobre el uso de clopidogrel más aspirina, se verificaron muchos menos eventos en los pacientes anticoagulados. Sin embargo, cuando el rango terapéutico no era el adecuado, los valores se igualaban. De esta manera, actualmente las normativas recomiendan, con un puntaje CHADS VASc o CHADS 2 de 1 o más, el uso de warfarina, y en los individuos sin factores de riesgo, el uso de aspirina o ninguna terapia. Los VKA tienen como desventaja un rango terapéutico estrecho, de entre 2 y 3, por lo que si el médico se pasa, existe riesgo de hemorragia, pero si se queda corto, existe riesgo de embolia.

Se han introducido ya en nuestro medio nuevos anticoagulantes, los inhibidores de la trombina o del factor Xa, en dosis simple o doble, sin necesidad de estar monitorizando el RIN, que presentan un impacto estable con mucha menos interacción con fármacos o con la dieta. Entre estos nuevos anticoagulantes podemos mencionar 4, de los cuales 3 ya están aprobados, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, y edoxabán que está todavía en estudio y con toda probabilidad de ser positivo también. El factor Xa es inhibido por rivaroxabán, apixabán y edoxabán, mientras que la trombina, o factor IIa, lo es por el dabigatrán.

En las investigaciones se aprecian diferencias farmacocinéticas entre estos nuevos anticoagulantes con respecto a la warfarina. La warfarina va unida a proteínas, por lo que tiene un efecto muy estable, al igual que el rivaroxabán. Tal vez eso explique que la administración de una dosis única de rivaroxabán alcance para producir un buen efecto anticoagulante sostenido.

Por otra parte, el dabigatrán se excreta en su mayor parte por el riñón, en tanto que el apixabán y rivaroxabán lo hacen en menor proporción. Entonces, al indicar estos anticoagulantes se debe efectuar una evaluación de la función renal para ajustar la dosis o, en última instancia, para no utilizarlos. Si consideramos los diferentes estudios clínicos: RE-LY (dabigatrán), AVERROES y ARISTOTLE (apixabán) y ROCKET (rivaroxabán), observamos que este último analizó individuos de alto riesgo, con un puntaje promedio de 3.5. Estos son los pacientes que no nos atrevemos a anticoagular con VKA, pero que en la mencionada investigación fueron anticoagulados con rivaroxabán. Si bien los otros tres estudios son muy buenos, tuvieron en cuenta pacientes con un puntaje de riesgo moderado. En el estudio ROCKET en cambio, se escogieron pacientes de alto riesgo y más del 50% de ellos tenía AV previo.

El estudio AVERROES comparó apixabán con aspirina y mostró lo mismo que los trabajos con VKA (warfarina) de los años '90. El apixabán se comportó como un anticoagulante y la aspirina se comportó como la aspirina. El estudio se interrumpió porque hubo más eventos en la rama de aspirina y no hubo más sangrado en los pacientes asignados a apixabán.

El estudio RE-LY fue el primero en llegar a puerto, y comparó dabigatrán en dos dosis de 110 a 150 mg con warfarina. Fue un estudio abierto, ciego en cuanto a las dosis de dabigatrán, y mostró la clara superioridad de la

administración de 150 mg dos veces al día de este fármaco y la no inferioridad de la dosis de 110 mg dos veces al día. Otro resultado interesante, y el primer hallazgo en este sentido con los nuevos anticoagulantes, fue la menor incidencia de hemorragia intracerebral, complicación que representa el mayor temor al tratar a pacientes con VKA, más todavía si han tenido AV previo.

Luego se presentó el estudio ARISTOTLE, en el que se comparó el uso de apixabán dos veces al día con warfarina, y se verificó al finalizar el seguimiento la superioridad del apixabán con respecto a la warfarina en cuanto a eventos embólicos, ya sean isquémicos o hemorrágicos.

En el medio se llevó a cabo el estudio ROCKET, con dosis de rivaroxabán de 20 mg una vez al día, para pacientes que tuvieran por lo menos dos o tres factores de riesgo o que hubieran tenido un AV previo. Esta investigación fue a doble ciego, con una rama que comparó rivaroxabán con warfarina y otra que consideró una dosis más baja de rivaroxabán, en individuos con función renal deprimida. No fue fácil implementar un estudio a doble ciego, pero se destaca que eran pacientes con puntajes de alto riesgo, con IC, el 90% hipertenso y el 55% con AV previo. Mientras los participantes estuvieron en tratamiento hubo superioridad del rivaroxabán con respecto a la warfarina, algo similar a lo observado con el apixabán. Pero hubo una trampa en el sentido de que los pacientes siguieron el estudio y, aquellos que estaban recibiendo rivaroxabán fueron pasados a warfarina, por lo que en ese período de 6 semanas la diferencia se perdió y se convirtió en un estudio de no inferioridad.

En el estudio ENGAGE se buscó asegurar una buena anticoagulación una vez que la terapia se interrumpía. El estudio se cerró cuando los pacientes estaban finalizando el ensayo, por eso el apixabán mantuvo su superioridad. El año pasado se presentó el estudio de seguimiento y los resultados fueron similares a los del ROCKET. Un hallazgo interesante es el hecho de que los sujetos con AV previo, tratados con warfarina o con rivaroxabán, tienen más eventos embólicos que aquellos que no han tenido un evento embólico. Al respecto, se observa una diferencia en los enfermos que nunca presentaron un evento embólico a favor del rivaroxabán. Por otro lado, en los pacientes con insuficiencia renal (1 500 individuos por rama) no se verificaron diferencias en cuanto al uso de warfarina o rivaroxabán, lo cual brinda bastante tranquilidad al empleo de este último en ese contexto.

En un metanálisis de estudios de este tipo: warfarina frente a placebo, warfarina en dosis fija, warfarina frente a aspirina, warfarina frente a aspirina y clopidogrel, se comprobó que la warfarina siempre fue superior. Al compararla con un fármaco similar al dabigatrán, el ximelagatrán, un inhibidor de la trombina, los resultados fueron similares para ambos, mientras que con rivaroxabán en pacientes de alto riesgo, se verificó una ligera superioridad de este último. Al comparar warfarina con dabigatrán en pacientes de riesgo moderado, los resultados fueron a favor del empleo de una dosis.

Con respecto al riesgo embólico, los hallazgos son similares: los 3 anticoagulantes brindan resultados eficaces, si bien la incidencia de nuevos ACV hemorrágicos, y esto es muy importante, con todos los tratamientos ha sido menor con warfarina. Sucede algo parecido con relación a los sangrados graves de otro tipo.

En resumen, todos estos estudios muestran que los nuevos anticoagulantes son buenos, tan efectivos como la warfarina o mejores debido a que provocan menos incidencia de hemorragia intracerebral. El estudio RE-LY fue el primero en mostrar este impacto con el uso de dosis altas de dabigatrán. El estudio AVERROES, mostró que el apixabán es superior a la aspirina. En el ROCKET se comprobó la mayor ventaja de una dosis única de rivaroxabán con respecto a los otros anticoagulantes, y también que éste es tan eficaz o mejor que la warfarina en pacientes de alto riesgo. Finalmente, el estudio ARISTOTEL confirmó que el apixabán también tiene impacto positivo en la prevención de eventos embólicos y menor incidencia de hemorragias. Así, creo que estos anticoagulantes llegaron para quedarse. Pero su utilización supone un impacto cultural, un cambio en nuestra cultura de médicos y en la de nuestros pacientes, ya que tanto ellos como nosotros estamos acostumbrados a considerar un valor de RIN, y el hecho de no tener este valor nos descoloca y descoloca a los pacientes que nos llaman para decirnos: "Doctor, este fármaco no me sirve porque mi RIN es 1.2, no estoy anticoagulado". Por su parte, el médico no sabe qué solicitarle

al paciente para evaluar el impacto en la coagulación. Por lo tanto, éste es un problema que va a requerir tiempo hasta que nos adaptemos a algo que es mejor.

Otro factor importante podría ser la adhesión al tratamiento. Sabemos que cuando un enfermo se olvida de tomar sus fármacos con warfarina o acenocumarol probablemente no le suceda nada, o ingiera una dosis más alta al día siguiente. En el caso de los nuevos anticoagulantes no sabemos exactamente qué implica suspender un día el medicamento u olvidarse de tomarlo. Por ejemplo, cuando los pacientes los utilizan dos veces al día, con frecuencia olvida la dosis de la noche o lo ingiere a cualquier hora. Por ello, esto requerirá una educación diferente, tanto para los médicos como para nuestros pacientes. Creo que éste es un cambio que debemos afrontar.

Asimismo, un aspecto importante en este sentido es que todavía no hay antídoto. El antídoto para los VKA es precisamente la vitamina K, que demora alrededor de 12 a 24 horas en surtir efecto. El efecto de los nuevos anticoagulantes demora de 12 a 24 horas en desaparecer. Pienso que a fin de este año vamos a tener nuevos antídotos para cada uno de estos anticoagulantes; por lo menos hay seguridad con respecto a rivaroxabán y, con mucha probabilidad, a edoxabán.

De esta forma, esto que hoy consideramos una desventaja puede ser una gran ventaja, por lo que tenemos que afrontar este cambio cultural. Primero diagnosticar la FA, y segundo, atrevernos a tratarla con anticoagulación efectiva.

Rivaroxabán en el tratamiento de la embolia pulmonar



Conferencia dictada por

Dr. Fernando Pálizas

En el marco del Simposio Xarelto celebrado en la Ciudad de Buenos Aires el 23 de abril de 2013

Dr. Fernando Pálizas

Especialista en Terapia Intensiva; Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva; Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Clínica Bazterrica y Clínica Santa Isabel, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Cuando nos acercamos a nuevos fármacos, surgen muchos pensamientos en la cabeza del médico: ¿Van a cambiar lo que estamos haciendo? ¿Será mejor esto realmente? En mi especialidad, terapia intensiva, la aparición de nuevos fármacos que cambien los protocolos terapéuticos vigentes es mucho más lenta que en otras especialidades. Pero siempre que surge una nueva droga que puede cambiar un paradigma terapéutico, en realidad, filosóficamente hablando, tendríamos que alegrarnos, ya que tenemos una nueva arma para tratar a los pacientes. Lo que debemos verificar es si las propiedades de este nuevo fármaco o grupo de fármacos van a constituirse en una contribución o serán sólo una distracción que no nos ayuden en el momento de indicarlos a nuestros pacientes.

El embolismo pulmonar es una enfermedad muy frecuente, y tanto en cardiología como en terapia intensiva es una causa de muerte muy frecuente en sus distintas formas de presentación, ya que la embolia de pulmón forma parte del síndrome de enfermedad tromboembólica venosa. La trombosis venosa profunda (TVP) por un lado y la embolia de pulmón por otro son cuadros clínicos de la misma enfermedad. Es frecuente, sin embargo, que en la evolución de los fármacos que se utilizan para tratarlas suela abordarse primero la TVP, que es la afección de menor gravedad, y luego efectuarse las pruebas terapéuticas en el tratamiento de la embolia de pulmón.

En un trabajo de 1975, casi histórico, se brinda el corazón de la evolución de la enfermedad tromboembólica. En dicho estudio se comunicó que, de 630 000 pacientes con embolia de pulmón, el 10% fallece sin tener opción terapéutica en el transcurso de la primera hora de llegada al hospital. ¿Podemos hacer algo con estos pacientes? No cuando nos enfrentamos con ellos, pero estos enfermos podrían no haber fallecido si hubieran tenido diagnóstico y profilaxis de la TVP, la cual condicionó la muerte súbita por embolia de pulmón. Es decir, lo importante en este grupo de pacientes es prevenir, ya que estos no se benefician con el tratamiento cuando la enfermedad ya está instituida. De los individuos que sobreviven, el 70% no tiene diagnóstico de embolia de pulmón. El problema de estos pacientes sin diagnóstico consiste en que no serán tratados y tendrán una mortalidad de aproximadamente el 30 %, lo que representa la evolución espontánea de la enfermedad sin tratamiento, en aquellos pacientes diagnosticados

como portadores de una embolia de pulmón y tratados adecuadamente. Por lo tanto, debemos esforzarnos en pensar y tratar de diagnosticar esta enfermedad. Como conclusión, hay tres cosas muy importantes: prevenir para evitar la muerte súbita, diagnosticar para evitar la evolución espontánea de la enfermedad y tratar a los pacientes diagnosticados correctamente para disminuir claramente la mortalidad.

En los últimos años han aparecido, en forma secuencial, distintos consensos, fundamentalmente en la publicación del *American College of Chest Physicians (Chest)*, que fueron cambiando algunas de las características del tratamiento. En forma resumida podríamos recomendar:

- Cuando hay diagnóstico de TVP o embolia pulmonar se comienza con una dosis parenteral de heparina de bajo peso molecular (o heparina sódica, aunque todos los consensos aconsejan las primeras) y simultáneamente con antagonistas de la vitamina K (VKA).
- Los VKA que reemplazarán a la heparina usada por vía parenteral cuando el valor de la Razón Internacional Normalizada (RIN) esté entre 2 y 3.

En fase inicial del manejo de la etapa aguda de la enfermedad, el tratamiento consistiría, según lo recomendado hasta el presente, en la administración parenteral, con heparina de bajo peso como fármaco más utilizado o fondaparinux en aquellos casos en los que se detecte alergia a la heparina con plaquetopenia secundaria. En algunas circunstancias especiales, especialmente en casos de mala perfusión cutánea, se utiliza heparina sódica por vía intravenosa continua.

Luego se debe administrar un tratamiento para prevenir la reaparición de episodios tromboembólicos venosos; en estos casos se emplea profilaxis secundaria con alguno de los VKA, que han sido los fármacos de elección desde hace muchos años, eficaces, baratos y que se han usado en todo el mundo. Presentan como inconvenientes los siguientes:

- Requieren controles frecuentes.
- Presentan interacciones frecuentes con la alimentación y con otros medicamentos.
- Una gran parte de los pacientes está fuera de rango terapéutico. Se calcula que en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV), sólo alrededor del 60% de los pacientes seguidos tienen un RIN dentro del rango terapéutico.

Uno de los problemas es cuánto tiempo prolongar este tratamiento de acuerdo con las recomendaciones actuales. Esto depende de muchos factores: si el TEV se produjo por una causa que ya no está presente, como por ejemplo por una operación de reemplazo de cadera; si el paciente tiene una enfermedad activa como el cáncer todavía en tratamiento, o si el sujeto ha tenido episodios reiterados de TEV que requieren tratamiento indefinido.

Entonces, con todos estos esquemas bien establecidos, se produce un cambio en lo que aprendimos después de tantos años. Y estos cambios de paradigma siempre cuestan mucho. Se afirma que cuando a un auditorio, acostumbrado a una actitud o actividad determinada, se le formula un cambio, un 10% reacciona positivamente (Entusiastas): "Qué interesante, me voy a sumar a esto; voy a estudiar bien el caso y voy a aplicar esta nueva técnica." Otro 10% dice: "De ninguna manera, no me van a enseñar a mí después de tantos años de experiencia; además, con lo bien que nos va con los pacientes no hay motivo para cambiar." Este sería el caso de los llamados negadores. El 80% restante son aquellos que dudan: "Qué interesante; podría ser." Estos son los que terminan cambiando su actitud si los líderes de su grupo la cambian.

Estos cambios, por los menos en medicina y en algunas otras disciplinas, dependen de que un grupo se seduzca por un nuevo conocimiento. Uno de sus miembros lo analiza y, si tiene condiciones de líder en su grupo, va a impulsar el cambio de actitud o de paradigma.

Pero, ¿es necesario cambiar lo que estamos haciendo? El problema es que creemos que lo que hacemos nunca cambió. La realidad es que adquirimos el conocimiento en un momento determinado, es decir, tuvimos que pasar de la heparina intravenosa continua a la subcutánea. Después tuvimos que cambiar nuevamente y administrar acenocumarol y heparina juntos en vez de acenocumarol solo para el tratamiento inicial, cuando se comprobó que este último fármaco puede aumentar la coagulación en los primeros días de uso. Es decir, incorporamos todo esto hace muchos años, cambiamos el paradigma. Recuerdo mis primeros años de residente, cuando el tratamiento inicial de la embolia de pulmón o de la TVP consistía en un goteo continuo de heparina durante por lo menos 10 días, con el paciente en unidad de cuidados intensivos porque el goteo era difícil de regular. Luego surgió la heparina de bajo peso molecular y después el acenocumarol + heparina; entonces, la estadía de un paciente con TVP se reducía a 5 días.

Hoy, la investigación y el desarrollo nos proponen cambiar el paradigma o seguir igual que hasta ahora.

Veremos ahora algunos aspectos de los nuevos fármacos que estamos utilizando, es decir, los inhibidores directos del factor X.

En los estudios experimentales realizados para verificar la tasa de regresión del trombo venoso, se comprobó que, si bien una o dos dosis diarias de rivaroxabán son efectivas en comparación con enoxaparina y VKA, en los casos en los que se usaron dos dosis diarias el resultado fue

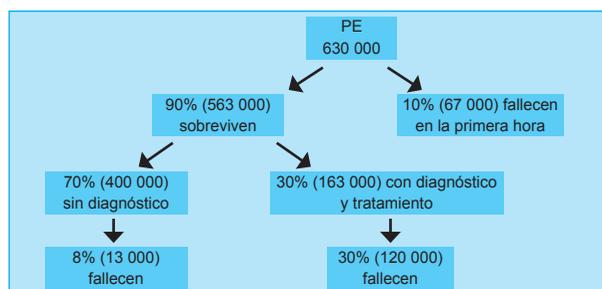


Figura 1. Epidemiología de la embolia de pulmón.

significativamente más efectivo en cuanto a la regresión del tamaño del trombo.

Esto se debe a que cuando se usaban dos dosis diarias, por ejemplo, de 10 mg, la concentración de la droga antes de administrar la segunda dosis, es decir a las 12 horas, era de 66 µg/l. En cambio, si se empleaba una sola dosis por día, pero de 20 µg, la concentración antes de la segunda dosis, es decir a las 24 horas, era mucho menor, de 26 µg/l. Es decir, utilizando la misma dosis total diaria, pero administrada dos veces por día, se logra mantener una concentración máxima total más alta de la droga durante todo el tratamiento. Por eso, se aconseja como tratamiento inicial de la TVP y de la embolia de pulmón un esquema transitorio de 3 semanas con 2 dosis diarias, la cual es mayor inclusive que la dosis de mantenimiento.

¿Y por qué hay que aumentar la dosis? A partir de las experiencias con otros anticoagulantes, se observó que existe una disociación en la tasa de eventos cuando no se refuerza la dosis en los primeros días de tratamiento; es decir, hay un fracaso inicial de estos fármacos cuando no se administra una dosis diferenciada y aumentada. Por lo tanto, cuando se requiere un buen efecto inicial, momento en el que hay más probabilidades de complicaciones y, especialmente, de la tasa de retrombosis, se debe usar una dosis diferenciada. De esta forma, para el tratamiento de la TVP se debería utilizar una dosis de 15 mg dos veces/día de rivaroxabán durante 3 semanas, seguida, en forma prolongada, por 20 mg/día en una sola toma del fármaco.

Lo que resta definir es durante cuánto tiempo se debe suministrar esta última dosis, según las características del paciente y lo que se sugiere en los distintos consensos.

En los estudios efectuados sobre TVP se observó que el rivaroxabán es igualmente efectivo que el esquema clásico, con un sangrado similar, y que además se puede utilizar con mayor margen de seguridad en los individuos de alto riesgo, como aquellos con insuficiencia renal, y en los llamados pacientes frágiles: añosos y con algunas comorbilidades.

Así, parece que, cuando abordamos la TVP, esta terapia es igualmente efectiva que el tratamiento clásico; se usa por vía oral, no requiere controles y no interfiere con la alimentación.

Al estudiar la TVP surge el interrogante acerca de cuánto tiempo debe continuarse con la medicación. Para esto se llevó a cabo un segundo estudio, el EXTENSION (1 197

pacientes). Luego de finalizado el tratamiento de la TVP, los pacientes se siguen durante 6 a 12 meses más allá de convencional la terapéutica convencional, tiempo durante el cual nadie hubiera seguido usando el anticoagulante. Se observó que al extender el tratamiento había una gran diferencia en la incidencia de eventos. Esto permitió comprobar que el fármaco es más eficaz que el placebo en la prevención de eventos, ya que, en un período de tratamiento no convencional, disminuía la incidencia de dichos eventos. Esto también se verifica con los anticoagulantes clásicos: si se continúa el tratamiento con VKA más allá del período convencional, también disminuyen los eventos.

Esto, además de indicar que el rivaroxabán es mejor que el placebo, nos señala que no está claro cuánto tiempo se debe continuar el tratamiento. ¿Se debe interrumpir a los 6 meses, a los 3 meses, al año? ¿Se debe continuar?

Entonces, si afirmamos que la embolia de pulmón es uno de los cuadros clínicos de presentación del TEV, porqué no llevar a cabo un estudio sobre la embolia de pulmón. Uno de los problemas es que esta última presenta riesgo de muerte y está muy internalizado el tratamiento parenteral en los primeros días. Uno de los aspectos a investigar es si con este nuevo esquema terapéutico se logran resultados similares.

En el trabajo publicado en *New England Journal of Medicine* (NEJM), a una rama de pacientes, que denominaremos "clásica", se le suministró enoxaparina 1 mg/kg dos veces/día durante 5 días y VKA. Cuando el rango del RIN se ubica entre 2 y 3 se suspendía la enoxaparina. A la otra rama de enfermos, "grupo de tratamiento activo", se le administraban 15 mg de enoxaparina dos veces/día durante 3 semanas y luego 20 mg/día de rivaroxabán en una sola dosis. Los pacientes con las siguientes características no se incluyeron en el estudio:

- Pacientes que tenían colocado un filtro de vena cava.
- Pacientes a los que se les realizaba una trombectomía o se indicaban trombolíticos.
- Pacientes con contraindicación de anticoagulación.
- Pacientes con otras complicaciones generales, como endocarditis bacteriana, hipertensión arterial grave, etcétera.

Se comprobó que el rivaroxabán no era inferior, es decir, era igualmente efectivo que el tratamiento clásico. O sea, se utilizó un tratamiento oral desde el comienzo de la embolia de pulmón y se lograron resultados similares que en los pacientes con tratamiento clásico. Se comprobó además menor incidencia de sangrado mayor. Esto era extraño. ¿Por qué si usamos un mismo esquema terapéutico que con la TVP en el que el sangrado mayor era similar en los dos grupos de estudio, rivaroxabán frente a VKA, en esta investigación en pacientes con embolismo pulmonar, el grupo tratado con VKA tenía significativamente más sangrado que el grupo con rivaroxabán? Siempre que se busca mejorar el efecto de un fármaco que inhibe la coagulación, cuanto más efectiva es la droga es casi lógico que provoque mayor sangrado. Por ejemplo, es lo que sucede al usar ácido tranexámico o factor VII recombinante: cuanto más se inhiben los

TEV: Fases de la enfermedad y del tratamiento anticoagulante		
Fases de la enfermedad		
Aguda	Intermedia	Alejada
Tipos e intensidad de anticoagulación		
Tratamiento parental inicial	Profilaxis secundaria	Anticoagulación a largo plazo
HNF, HBPM, Fondaparinux	VKA RIN 2.0-3.0	VKA RIN 2.0-3.0 o 1.5-1.9, AAS
Al menos 5 días	Al menos 3 meses	> 3 meses/años/o indefinida*

* Con reevaluación del riesgo individual a intervalos periódicos.
Kearon C, et al. Chest 2008;133:454-545

Figura 2. Tratamiento "actual" o "clásico".

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; RIN: Razón Internacional Normalizada; VKA: antagonistas de la vitamina K.

sangrados más trombosis producen. Es como jugar con un arma de doble filo. Lo que habría sucedido en este estudio es que, en el grupo de embolia de pulmón tratado con heparina y VKA, el 63% de los pacientes tuvieron un RIN en rango terapéutico, que fue del 58% en los sujetos con TVP. Es decir, la única diferencia que encontramos es que, probablemente, los pacientes con embolia de pulmón tuvieron un control más estricto del RIN y el hecho de obtener un valor más ajustado provocó más sangrado que en el estudio anterior en el que sólo en el 58% de los pacientes el RIN estuvo dentro del rango terapéutico.

¿Qué pasaría si con los VKA el 90% de los pacientes tuviera un RIN dentro del rango de 2 a 3? ¿La eficacia sería mayor? ¿Habría más sangrado? No lo sabemos.

En general entre el 60% y el 65% de los pacientes están dentro del rango terapéutico. Cuando se les administra rivaroxabán o los otros fármacos antagonistas del factor X, casi el 90% de los sujetos sigue la indicación. Es decir que el cumplimiento es mejor, porque éste depende de tomar sólo un comprimido y no tener que presentarse a incómodos controles ni privarse de un grupo relativamente amplio de alimentos. En el caso de los VKA, además se debe alcanzar también un rango terapéutico.

Esto también se verificó en los pacientes frágiles, con más de 75 años de edad, peso muy bajo o depuración de creatinina menor de 50.

En conclusión, en el trabajo del NEJM publicado recientemente, se demostró que se puede tratar a los pacientes con embolia de pulmón desde el comienzo con una medicación oral. No obstante, se trataba de sujetos sin uso de trombolíticos y sin trombectomía, es decir, individuos no tan graves. Los pacientes en *shock* son los que van a tener mala absorción digestiva y, seguramente, mala absorción subcutánea. Son aquellos en los que a veces, en la unidad de cuidados intensivos, iniciamos la anticoagulación con heparina sódica por goteo intravenoso hasta regularizar la situación hemodinámica.

Lo que debemos responder ahora es: ¿estamos ante un cambio de paradigma? ¿Debemos continuar con la manera en que estamos aplicando el tratamiento? O entramos en el mundo de los nuevos fármacos que están surgiendo.

Caso clínico: La vida pasa rápidamente – De abril de 2008 a abril de 2013



Conferencia dictada por

Dr. Jorge Korín

En el marco del Simposio Xarelto celebrado en la Ciudad de Buenos Aires el 23 de abril de 2013

Dr. Jorge Korín

Hematólogo, Sanatorio Los Arcos; Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Hematología; Ex Presidente del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Análisis de un caso clínico

Éste es un caso para ejemplificar los cambios en los últimos 5 años en la profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso y en la prevención de la embolia cerebral y sistémica en la fibrilación auricular (FA).

En abril de 2008 consulta el paciente JT, de 76 años, obeso, diabético e hipertenso, con una depuración de creatinina de 1.5 mg/dl, antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica en 2004 y de sangrado por hernia hiatal gigante. Es operado por reemplazo electivo de cadera derecha por artrosis grave, que le impide deambular 200 m. A solicitud del ortopedista, suspende por 7 días el uso de aspirina (AAS) en el preoperatorio. La cirugía se realiza sin complicaciones intrahospitalarias, y egresa en 5 días con tratamiento con 40 mg/día de enoxaparina subcutánea, que recibe desde las 12 h de la intervención hasta completar 14 días en su domicilio.

En la evolución se omiten a partir del día +10 dos dosis de enoxaparina. En el día +13 nota mayor dolor en el miembro operado al deambular y en el día +15, disnea y sensación de síncope inminente durante la madrugada, al movilizarse.

Reingresa al sanatorio donde había sido operado, con una frecuencia cardíaca (FC) de 100 latidos por minuto y tensión arterial normal, y se constata tromboembolismo profundo (TEP) submasivo, sin disfunción del ventrículo derecho.

Recibe 100 mg/kg de enoxaparina cada 12 horas y acenocumarol, con lo que se consigue una Razón Internacional Normalizada (RIN) > 2 al día +21. Egresado con tratamiento con dicumarínicos y AAS. Al día +30 presenta palpitations y diarrea. Se procede a internación (por tercera vez en un mes), donde se constata FA de alta respuesta ventricular. Ante la sospecha de una nueva embolia pulmonar, se realiza una nueva angiografía por tomografía. No se observaron cambios, por lo que sólo se trataba de una arritmia, con un RIN de 1.8. Se lleva a cabo una cardioversión ineficaz bajo 100 mg de enoxaparina cada 12 h y AAS. Vuelve a impregnarse con dicumarínicos y egresa en el día +36 con indicación de acenocumarol, con un RIN de 2.4 y AAS.

El año 2008 nos ha quedado grabado por distintas acontecimientos, como la crisis en el campo, la presencia de humo en Buenos Aires por la quema de campos en el

sur de Entre Ríos y los grandes apagones. Uno de estos apagones fue el que motivó que el paciente, que estaba recibiendo tratamiento domiciliario por parte de un enfermero que iba a aplicarle la enoxaparina diariamente, ante la imposibilidad de éste de subir 12 pisos por la escalera, perdiera dos dosis consecutivas de enoxaparina.

A partir de julio de ese mismo año, se publican sucesivamente los estudios RECORD, en los que se comparó el uso de rivaroxabán durante 35 días con enoxaparina durante 14 días, el régimen que podría considerarse de rutina, como el que utilizó nuestro paciente, para la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) después de artroplastia de cadera.

Profilaxis del TEV

Cinco años más tarde, en 2013, el rivaroxabán ya tiene evaluación de fase IV, el estudio XAMOS, un registro multicéntrico en todo el mundo de todos los tipos de cirugía ortopédica de rodilla y cadera, en comparación con enoxaparina en la práctica diaria.

Los estudios con los nuevos anticoagulantes orales, en comparación con la enoxaparina 40 mg/día en la cirugía de cadera, muestran similar efectividad para el dabigatrán, ya sea en dosis de 220 o 150 mg/día, una clara superioridad del rivaroxabán, ya sea en el estudio RECORD 1 (ambos agentes administrados por 35 días) o en el RECORD 2, con el uso de rivaroxabán durante 35 días en comparación con una dosis de enoxaparina durante 10 a 14 días. También se demostró la superioridad del apixabán, siempre frente a enoxaparina, como comparador, durante 40 días (Tabla 1).

Sobre la base de estos datos, el rivaroxabán es el primero y por ahora el único de estos nuevos agentes antitrombóticos aprobados por la *Food and Drug Administration* para cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores en EE.UU.

Recordemos que, en cuanto a los estudios RECORD, el RECORD 1 muestra un 71% de reducción de riesgo relativo (RR) con rivaroxabán, como criterio primario de valoración, mientras que para el criterio secundario, tromboembolismo mayor, hay un 91% de reducción en el RR. El sangrado mayor fue similar en ambas ramas.

En el RECORD 2, hubo una reducción del RR del 76% en el TEV total, y del 87% en el TEV mayor, con un sangrado también similar en ambas ramas.

En los estudios recientes, como el XAMOS, se observó que el rivaroxabán continúa teniendo un perfil más favorable que la heparina de bajo peso molecular. Se observa la perfecta similitud entre parámetros como el TEV sintomático y el sangrado mayor para los estudios RECORD, es decir los de registro de la droga para profilaxis, y lo que se observa en la práctica diaria (XAMOS). El sangrado mayor ha sido criticado por su discreto aumento con el uso de rivaroxabán, pero puede apreciarse su similitud de acuerdo con los criterios en los estudios RECORD y XAMOS (Figura 1).

Sobre esta base, al año siguiente de su aprobación se adoptó el rivaroxabán en el servicio donde me desempeño, para ser administrado al paciente internado, con una primera dosis 8 a 12 h después de la artroplastia de cadera y de rodilla. Si no hay signos de sangrado se continúa con 10 mg/día hasta el alta y, luego de ésta, se entrega un kit de profilaxis para completar 35 días de tratamiento en el caso de cirugía de cadera, y de dos semanas en la de rodilla. A los 35 días, algunos pacientes continúan sin deambular, y en este caso la institución determina pasarlos a dicumarínicos, mientras que si el sujeto ya deambula, se suspende la profilaxis.

Tratamiento del TEV

En 2008, las evidencias que teníamos para el tratamiento del TEV con enoxaparina eran sorprendentemente ligeras. Había solamente tres estudios, de alrededor de 200 a 300 pacientes cada uno, que mostraban que el uso de enoxaparina subcutánea era similar al uso de heparina no fraccionada intravenosa.

Esto representaba la base de la conveniencia del cambio de un fármaco que exigía monitorización constante de laboratorio, donde se confiaba en el efecto terapéutico.

En cuanto al sangrado mayor, había para las heparinas de bajo peso molecular una discreta ventaja no significativa, tal como lo muestra un metanálisis de 2005. Esta era la evidencia de por qué, en 2008, se trataba con enoxaparina un TEV establecido, con TEP o sin él.

En 2013, el análisis conjunto de los estudio EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, con 4 150 pacientes, en los que se comparó el rivaroxabán administrado por vía oral desde el primer día con el tratamiento convencional con enoxaparina y warfarina, muestra una eficacia similar del 2.1%, que arroja un valor de p muy amplio para no inferioridad, sangrado mayor similar y clínicamente relevante, y

Tabla 1. Efectividad y seguridad en la cirugía electiva de cadera.

N	Comparador	Días	TVP total y muerte			Sangrado mayor		
			Dabigatrán 220 mg	Dabigatrán 150 mg	Enoxaparina	Dabigatrán 220 mg	Dabigatrán 150 mg	Enoxaparina
3 494	Enoxaparina 40 mg/día	35	6%	8.6%	6.7%	2.0%	1.3%	1.6%
			Rivaroxabán 10 mg/día	Enoxaparina	Rivaroxabán 10 mg/día	Enoxaparina		
4 541	Enoxaparina 40 mg/día	R1: 35	1.1%	3.7%	0.3%	0.1%		
3 148	Enoxaparina 40 mg/día	R2:E 10-14 R 35	2.0%	9.3%	< 0.1%	< 0.19%		
			Apixabán 2.5 mg 2 x día	Enoxaparina	Apixabán 2.5 mg 2 x día	Enoxaparina		
5 407	Enoxaparina 40 mg/día	35	1.4%	3.9%	0.8%	0.7%		

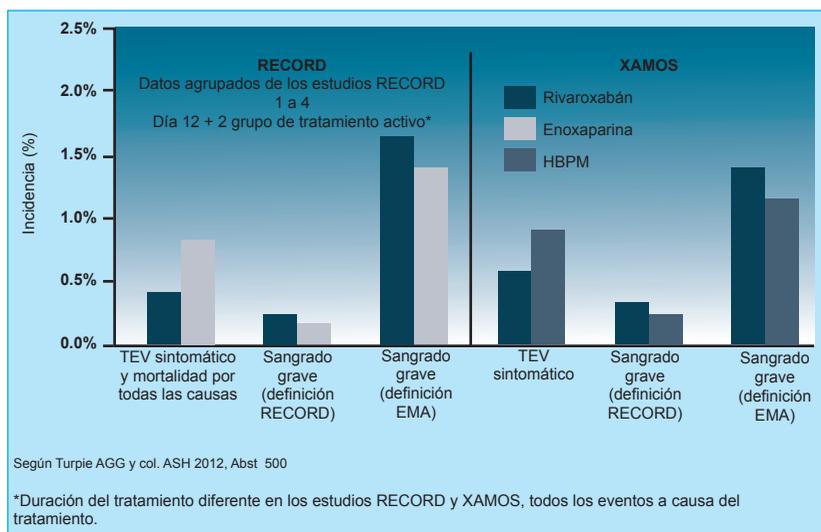


Figura 1. Rivaroxabán en la tromboprofilaxis para artroplastia de cadera/rodilla. Comparación de resultados de los estudios XAMOS y RECORD.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso.

disminución del sangrado mayor, principalmente en los pacientes del EINSTEIN PE (Tabla 2).

El beneficio clínico neto es a favor del rivaroxabán, desde el punto de vista de la eficacia similar, con menor sangrado mayor.

Lo más interesante es que esta ventaja se mantiene en los grupos de más riesgo, o en aquéllos donde nos ofrece más dudas una droga nueva. Esto es, en los pacientes añosos (mayores de 75 años), en los obesos (de más de 90 kg) y en los que tienen compromiso discreto de la función renal, con depuración de creatinina < 50. De todas maneras, es conveniente señalar que ningún paciente en estos estudios tenía depuración de creatinina < 30 ml/min.

El paciente del caso presentado finalmente presentó una FA.

¿Cuáles son las novedades para 2013 en la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en la FA? Al respecto, es de interés recordar un recurso que brinda Internet por medio de una página del American College of Cardiology, llamada Clinical toolkit, que permite, aun para escalas un poco complicadas como el CHADS VASc de riesgo embólico y el HAS-BLED de riesgo hemorrágico, calcular los riesgos que tenía el paciente de nuestro caso clínico. Se marca directamente en la pantalla las características: edad mayor de 75 años, hipertensión arterial, enfermedad vascular concomitante o diabetes mellitus y si era de sexo femenino. En nuestro caso, se obtiene un puntaje CHADS VASc de 5. En el HAS-BLED obtenemos un puntaje de 4.

De esta forma, se aprecian las ventajas que tendrá este paciente con el uso de AAS, con el tratamiento convencional con warfarina, y con los nuevos anticoagulantes orales, en este caso rivaroxabán.

El rivaroxabán entonces, le ofrece al paciente que tiene un riesgo embólico espontáneo elevado, sin tratamiento, una disminución a 1.8% anual. Esto implica una reducción relativa del 66% del riesgo y una reducción absoluta del 3.6% por año, con un número necesario a tratar de 1 en 28 y un riesgo de sangrado del 3.8% anual; un número necesario para dañar de 1 en 31, y una chance de 1 en 11 de ser dañado por rivaroxabán con respecto a no estar anticoagulado.

En abril de 2013 entonces, este paciente podría ser operado de cadera derecha bajo tratamiento con AAS, y no suspenderla como propuso el colega ortopedista, recibir profilaxis posoperatoria con 10 mg de rivaroxabán por 5 semanas junto con 100 mg/día de AAS.

Tabla 2. Análisis conjunto de los estudios EINSTEIN DVT y PE.

Tratamiento	Eficacia	Sangrado mayor y clínicamente relevante	Sangrado mayor
Rivaroxabán (n = 4 150)	86 eventos (2.1%) p < 0.0001 para no inferioridad	388 pacientes (9.4%) p = NS	40 pacientes (1.0%) 3 fatales HR 0.54 p = 0.002
Enoxaparína/ VKA (n = 4 131)	95 eventos (2.3%)	412 pacientes (10.0%)	72 pacientes (1.7%) 8 fatales

En el posoperatorio, la opción más probable por la mayor efectividad, sería no complicarse con TEP o, si falla la prevención pese a la administración de rivaroxabán, ser tratado con un aumento de la dosis de este fármaco: 15 mg cada 12 horas por 20 días, seguido de 20 mg/día por 3 a 6 meses, dado que el factor de riesgo, que es la cirugía ortopédica, ha desaparecido.

En la evolución del TEP, la complicación con FA sería tratada con 20 mg de rivaroxabán luego del día +20 y podría egresar al día siguiente de la internación con un esquema mucho más sencillo de implementar que el que podríamos haber utilizado en abril de 2008.

En conclusión, hay complicaciones tromboembólicas y dificultades para implementar profilaxis y tratamiento similares a las de 2008. Al mismo tiempo, existen rápidos avances en la terapéutica antitrombótica, los cuales debemos tratar de asimilar para verificar si son aplicables a nuestros pacientes de la práctica diaria, como el empleo de rivaroxabán en la profilaxis y el tratamiento del TEV y en la prevención de embolia por FA.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con fidelidad y objetividad las exposiciones originales de los conferencistas (patrocinadas por Bayer), responsables de las opiniones vertidas en ellas.
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Segunda edición, impreso en la República Argentina, julio de 2013.
Colección Conferencias Relevantes (CR), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.