

Guías EHRA 2021 para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular

Título: 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Autores: Steffel J, Collins R, Field M y colaboradores

Institución: University Heart Center Zurich, Zúrich, Suiza; Trinity College, Dublín, Irlanda; University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido y otros centros participantes

Fuente: EP Europace; euab065, Abr 2021

Introducción

La complejidad de la fibrilación auricular (FA) requiere un enfoque multifacético, holístico y multidisciplinario para su tratamiento. Este resumen se focaliza en las recomendaciones de las guías de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) 2021 en lo que respecta al uso de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (ACOD) en pacientes con FA.

Los ACOD son considerados por las guías de FA de todo el mundo como la opción preferida de anticoagulantes para prevenir accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes con FA. Aunque muchos expertos se refieren a ellos como anticoagulantes orales directos, en la guía EHRA se les denomina ACOD, aunque el término es intercambiable. Este grupo de fármacos incluye los inhibidores del factor de coagulación Xa como apixabán, edoxabán y rivaroxabán, así como dabigatrán, que inhibe la trombina de forma directa.

Los ACOD tienen una relación eficacia-seguridad mejorada y un efecto anticoagulante predecible, sin la necesidad de un control rutinario de la coagulación; además, la evidencia demuestra que son tan seguros y eficaces como la warfarina. Sin embargo, su uso requiere un enfoque cuidadoso en muchos aspectos.

El propósito de la presente guía es brindar apoyo para el uso seguro y eficaz de los ACOD en la práctica diaria, complementando así las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) y otras normativas internacionales centradas principalmente en la evidencia científica para el tratamiento de pacientes con FA.

Anticoagulantes orales directos

En cuatro estudios controlados aleatorizados (ECA) se puso de manifiesto que el apixabán, el dabigatrán, el edoxabán y el rivaroxabán fueron no inferiores a la warfarina, un antagonista de la vitamina K (AVK), en la prevención del ACV y la embolia sistémica (ES). En un metanálisis de estos ECA, los ACOD se asociaron con:

- Reducción significativa del riesgo de ACV/ES del 19%.
- Disminución del 51% del riesgo de ACV hemorrágico.
- Reducción similar del riesgo de ACV isquémico, en comparación con los AVK.
- Disminución significativa del 10% en la mortalidad por todas las causas.
- Reducción no significativa del 14% y 52% en el riesgo de hemorragia mayor y de hemorragia intracraneal (HIC), respectivamente, respecto de la warfarina.

La reducción del riesgo relativo de hemorragia mayor con los ACOD fue significativamente más elevada cuando el control del rango internacional normalizado (RIN) fue deficiente (intervalo terapéutico [TIT, por su sigla en inglés] < 66%).

Los datos observacionales posteriores a la comercialización sobre la eficacia y seguridad del dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, frente a warfarina, muestran una coherencia general con los respectivos ECA.

Elección y dosis de anticoagulantes orales directos

Debido a la constancia en la eficacia y seguridad de los ACOD en la mayoría de los ECA, su indicación como tratamiento se ha diversificado a pacientes que califican para terapia anticoagulante.

- Los ACOD han sido aprobados para la prevención de infarto en pacientes con FA sin válvula mecánica, en el implante de válvula aórtica transcatóter, en la cardiomiopatía hipertrófica (obstructiva o no obstructiva), en la reparación de válvula bioprotésica (después de los 3 meses posoperatorios) y en otras enfermedades valvulares leves a moderadas (p. ej., estenosis aórtica degenerativa, insuficiencia mitral, entre otras). Se recomienda tener precaución en el uso de ACOD en pacientes con valvuloplastia aórtica percutánea transluminal.
- Los pacientes con enfermedad cardíaca valvular degenerativa han sido incluidos en varios estudios de fase III, y se demostró que los ACOD tienen una eficacia y seguridad comparables a la warfarina. En consecuencia, los ACOD pueden ser usados en pacientes con FA y en aquellos con la mayoría de las enfermedades cardíacas valvulares.
- Se realizó un ECA con 157 pacientes con implante percutáneo de válvula aórtica, a los cuales se les había indicado tratamiento anticoagulante, y se informó que el uso de ACOD redujo los episodios de sangrado, sin generar problemas cardíacos.

- En el ensayo *Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation* (RIVER), el rivaroxabán no fue inferior a la warfarina con respecto al tiempo medio hasta el criterio de valoración combinado de muerte, episodios cardiovasculares graves o hemorragia grave a los 12 meses, en 1005 pacientes con FA o aleteo y una válvula mitral bioprotésica.

Para los investigadores, en pacientes con FA en el contexto de las válvulas cardíacas mecánicas, en particular en el reemplazo mecánico de la válvula mitral, se debe desalentar el tratamiento con ACOD a menos que nuevas pruebas reviertan los datos existentes de que este grupo de fármacos pueda ser inferior a los AVK para la prevención del ACV.

En pacientes con FA elegibles para anticoagulación oral, se recomiendan los ACOD, excepto en aquellos con válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave.

Contraindicaciones

- Los ACOD se encuentran contraindicados en embarazadas. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos adecuados en las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con ACOD.
- En cuanto a pacientes pediátricos, el uso de ACOD no es recomendado, a menos que sean adolescentes, con un peso > 50 kg. Estudios con rivaroxaban han demostrado que el tratamiento por 3 meses, ajustado al peso del individuo, es seguro y eficaz en niños con tromboembolismo venoso, en comparación con el uso de anticoagulantes estándares.

Los ACOD están contraindicados en el embarazo y en pacientes con síndrome antifosfolipídico.

- Pacientes con FA “no valvular” y síndrome antifosfolipídico deben ser tratados con AVK en lugar de ACOD.

Dosis

En cuanto a la dosis adecuada de los ACOD, estas difieren según el fármaco a utilizar, y se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 1. ACON y dosis aprobadas/estudiadas en diferentes indicaciones.

Fármaco	Dosis estándar	Comentarios/reducción de dosis
Apixabán	5 mg dos veces al día	2.5 mg dos veces al día si dos de estas tres condiciones se cumplen: peso \leq 60 kg, edad \geq 80 años, creatinina sérica \geq 1.5 mg/dl (o criterio único si depuración de creatinina 15-29 ml/min)
Dabigatrán	150 mg dos veces al día o 110 mg dos veces al día	No se ha especificado ninguna reducción de dosis en los ensayos de fase III
Edoxabán	60 mg una vez al día	30 mg una vez al día si: peso \leq 60 kg o si la depuración de creatinina es de 15-49 ml/min, o si sigue una terapia con inhibidores de P-Gp
Rivaroxabán	20 mg una vez al día	15 mg para aquellos con filtrado glomerular entre 15-49 ml/min

Tener en cuenta:

- **Ante el olvido de una dosis:** se puede tomar una dosis olvidada hasta que haya pasado la mitad del intervalo de dosificación. Por lo tanto, para los ACON con un régimen de dosificación dos veces al día, es decir cada 12 h, se puede tomar una dosis completa olvidada hasta 6 h después de la administración programada. Para los ACON con un régimen de dosificación una vez al día, se puede tomar una dosis olvidada hasta 12 h después de la administración programada. Después de estos puntos de tiempo, se debe omitir la dosis y se debe tomar la siguiente dosis programada.
- **Dosis doble:** para los ACON con un régimen de dosificación de dos veces al día, se puede omitir la siguiente dosis planificada (es decir, después de 12 h) y reiniciar el régimen de dosificación cada 12 h regular, 24 h después de la ingesta de la dosis doble. Para los ACON con un régimen de dosificación una vez al día, el paciente debe continuar con el régimen de dosificación normal, es decir, sin saltarse la siguiente dosis diaria.
- **Incertidumbre sobre la administración de dosis:** para los ACON con un régimen de dosificación dos veces al día, generalmente es aconsejable no tomar otro comprimido/cápsula, sino continuar con el régimen de dosis habitual, es decir, comenzar con la siguiente dosis en el intervalo de 12 h. Para los ACON con un régimen de dosificación una vez al día, cuando el riesgo tromboembólico es alto ($CHA_2DS_2-VASc \geq 3$), generalmente puede ser aconsejable tomar otro comprimido 6 a 8 h después de la ingesta original (incierto) y luego continuar con el régimen de dosis planificado. En caso de que el riesgo tromboembólico sea bajo ($CHA_2DS_2-VASc \leq 2$) se recomienda esperar hasta la siguiente dosis programada.

Consideraciones prácticas de inicio y seguimiento

- Luego de que la indicación para anticoagulación oral ha sido establecida, los ACOD son elegidos sobre los AVK para todos los pacientes con FA que pueden ser tratados con ACOD.
- Al iniciar con ACOD, se debe tener conocimiento de la función renal y hepática del paciente, ya que todos los ACOD se eliminan a través de los riñones, y por ende, la función renal afecta la dosis efectiva de ACOD.
- Se debe obtener un perfil hematológico inicial, para usarlo como referencia en el seguimiento.
- Es importante resaltar que el riesgo de sangrado no implica que los pacientes con FA no puedan recibir anticoagulantes orales o que no se pueda reducir la dosis del ACOD.

El riesgo de sangrado no es una contraindicación para el uso de ACOD.

- Por el contrario, los pacientes con alto riesgo de sangrado deben ser evaluados detalladamente para determinar qué factores de riesgo son modificables y pueden ser tratados. Además, estos pacientes deben ser agendados para un seguimiento más temprano y con mayor frecuencia.
- De manera similar, los pacientes frágiles, con disminución cognitiva y riesgo a caídas no deben ser excluidos del tratamiento con anticoagulantes.
- Es importante considerar otros medicamentos que el paciente esté recibiendo, de los cuales alguno puede estar contraindicado o resultar en interacciones medicamentosas no deseadas. Además, se debe tomar en cuenta la edad y la fragilidad del paciente, el peso, la función renal y las comorbilidades que pueden afectar la decisión del tratamiento a seguir.
- El uso de medicamentos que actúen como inhibidores de los transportadores de protones debe ser considerado para reducir el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Interacciones medicamentosas

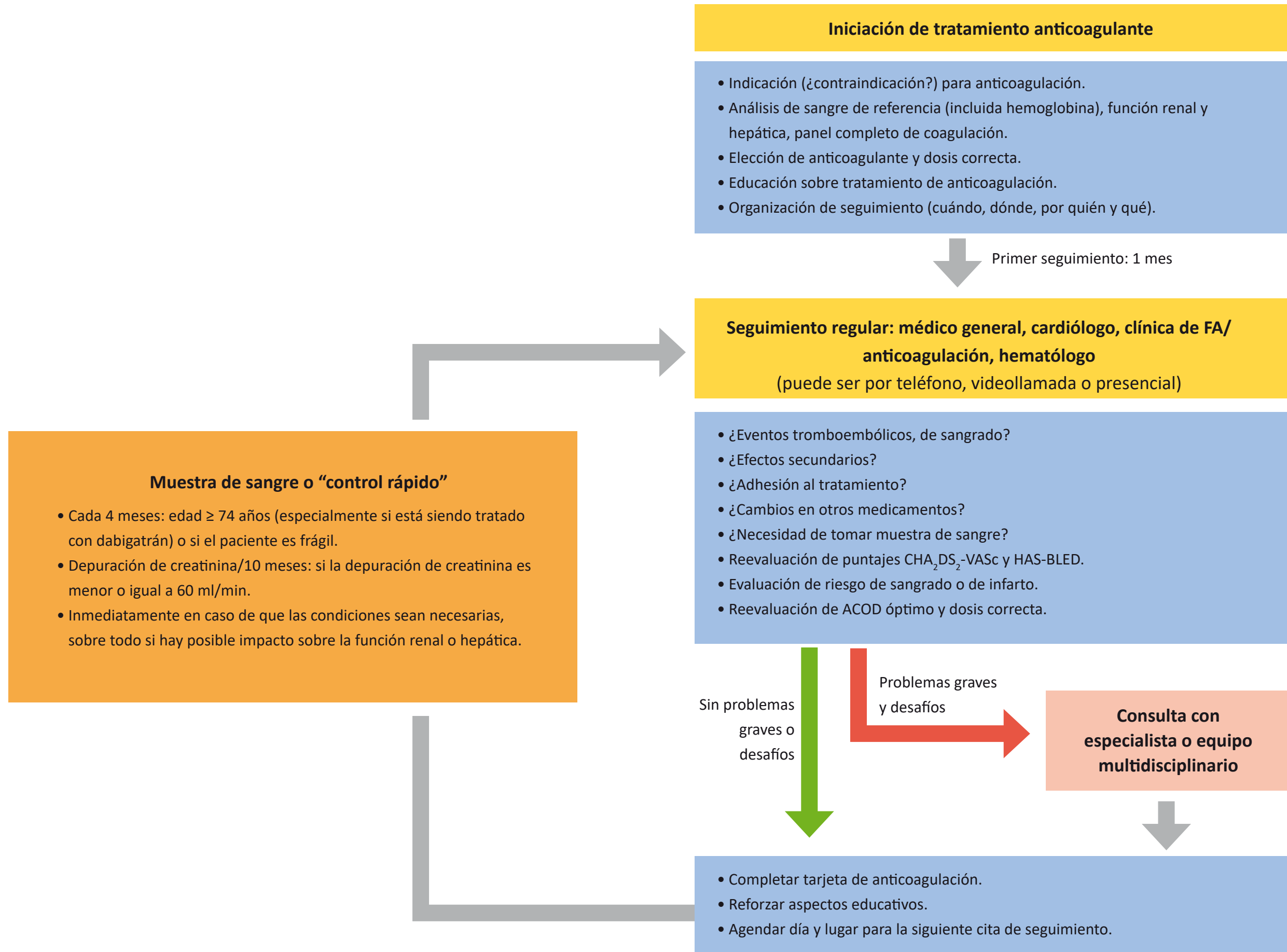
A pesar de que los ACOD presentan menos interacciones medicamentosas en comparación a los AVK, los médicos deben considerar las interacciones farmacocinéticas con otros agentes y las comorbilidades al indicar ACOD. Es importante recalcar que el conocimiento sobre estas interacciones continúa expandiéndose, lo cual implica que las recomendaciones de las guías actuales sigan modificándose.

- Un mecanismo de interacción importante para la mayoría de los ACOD es la resecretión gastrointestinal de estos medicamentos por el transportador de glucoproteína-P (P-Gp), luego de su absorción en el intestino. El P-Gp también actúa a nivel renal para la secreción de ACOD. La inhibición competitiva de la vía de señalización del P-Gp causa un aumento de los niveles plasmáticos, lo que es relevante ya que varios de los fármacos usados por pacientes con FA son inhibidores de este transportador.
- También se deben tomar en cuenta a los inhibidores o inductores del sistema citocromo P tipo 3A4 (CYP3A4), ya que la eliminación hepática de rivaroxabán y apixabán es dependiente de esta vía.
- En general, el tratamiento con ACOD no es recomendado en combinación con fármacos inhibidores o inductores del P-Gp, CYP3A4 o de ambos.
- Diferentes ECA en fase III han evaluado algoritmos de dosificación para los ACOD aprobados, lo cual generó resultados robustos sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos, de los cuales uno informó que la comedificación con inhibidores del P-Gp y edoxabán podía ser modificada reduciendo la dosis del ACOD.
- El estudio J-ROCKET, realizado en Japón, demostró que una dosis diaria de 15 mg de rivaroxabán era muy segura para administrar como dosis estándar en pacientes con FA para la prevención de infarto.
- Además de las interacciones farmacocinéticas, la coadministración de ACOD con otros anticoagulantes, inhibidores de plaquetas y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de sangrado. Por ende, estas combinaciones medicamentosas deben ser evaluadas detalladamente.
- El rivaroxabán para la prevención del ACV en la FA (20 mg/15 mg, una vez/día) debe tomarse con alimentos, ya que el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática aumenta en un 39%, hasta una biodisponibilidad muy alta de casi el 100%. No hay datos relevantes de la interacción con los alimentos de los otros ACOD.

Contraindicaciones y precauciones: insuficiencia renal crónica o insuficiencia hepática

La FA y la enfermedad renal crónica (ERC) no solo son comorbilidades frecuentes, sino que también sus cuadros tienden a interactuar, puesto que la FA facilita la aparición y la progresión de la ERC y, a la vez, la prevalencia e incidencia de FA incrementan con el deterioro de la función renal. Los pacientes con FA y ERC tienen mayor morbilidad y mortalidad debido al alto riesgo de padecer tromboembolismo y eventos de sangrado grave, lo cual complica el tratamiento. Esto es bastante relevante para la terapia con ACOD, puesto que los 4 fármacos disponibles son eliminados por los riñones. La eliminación renal de rivaroxabán es del 35%.

Prácticas de inicio y seguimiento para los pacientes tratados con anticoagulantes orales



El rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán han sido aprobados en Europa como tratamiento para pacientes con ERC grave, en dosis reducidas. Estudios observacionales indican que estos medicamentos tienen una eficacia y seguridad favorables, en comparación con el tratamiento con AVK, en pacientes con insuficiencia renal.

El rivaroxabán se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

El uso de AVK en pacientes con ERC muy grave (últimas etapas) puede causar calcifilaxis, mientras que la eficacia y la seguridad de los ACOD en pacientes con ERC muy grave o en aquellos en diálisis, aún no son claras y siguen siendo estudiadas.

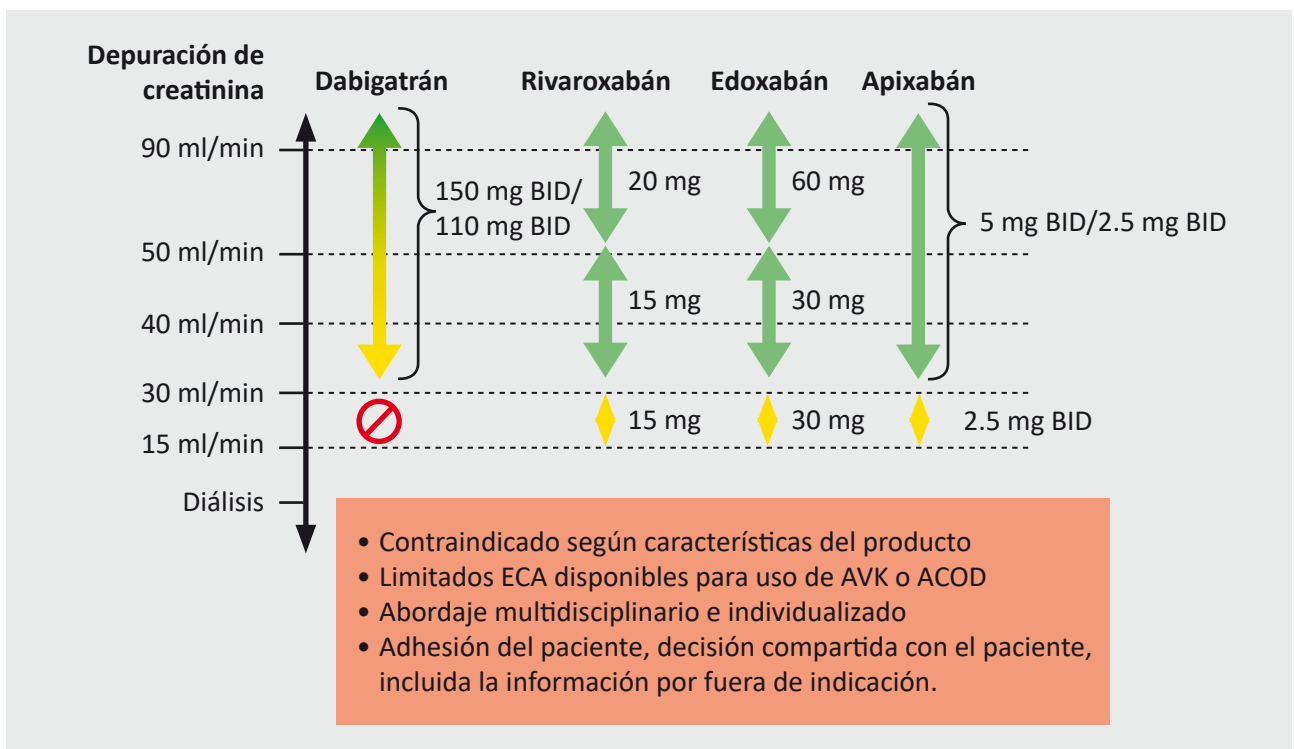


Figura 1. ACOD en pacientes con insuficiencia renal.

AVK, antagonistas de la vitamina K; ACOD, anticoagulantes orales; ECA, estudios controlados aleatorizados; BID, dos veces al día.

En cuanto a los pacientes con insuficiencia hepática, las consideraciones prácticas se resumen en el siguiente algoritmo.

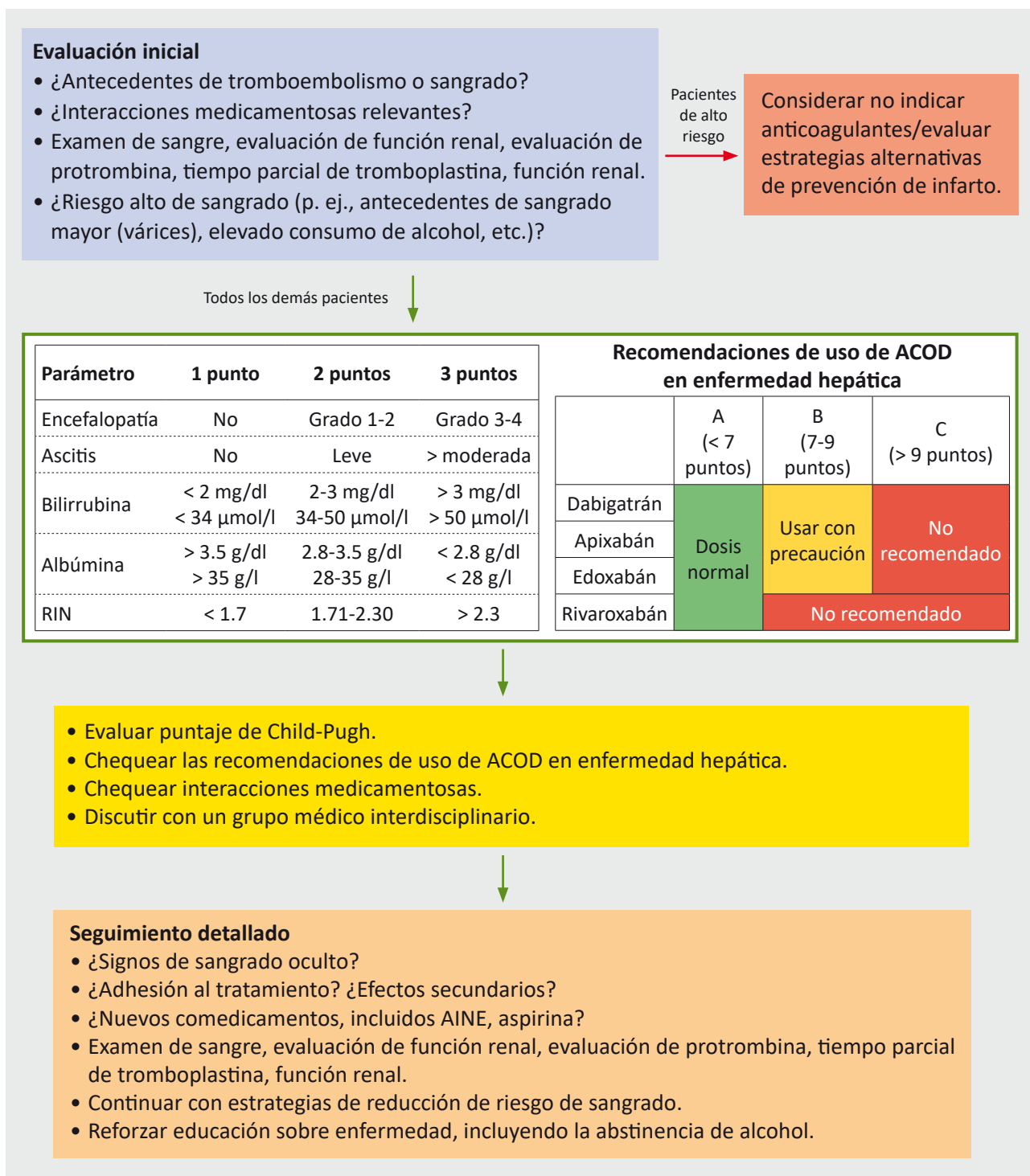


Figura 2. ACOD en pacientes con insuficiencia hepática.

RIN, rango internacional normalizado; AINE, antiinflamatorios no esteroides.

Casos especiales

Pacientes con FA y enfermedad coronaria

- La combinación de FA y enfermedad coronaria es un escenario complejo que complica el tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario.
- Los ACOD son esenciales para prevenir el infarto, pero no son suficientes por sí solos para prevenir nuevos eventos coronarios. La terapia dual de fármacos antiagregantes plaquetarios y ACOD parece ser segura en el contexto del infarto isquémico, aunque se necesita mayor evidencia para confirmar esto.
- En los pacientes tratados con cirugía de revascularización miocárdica, se debe reanudar la anticoagulación oral tan pronto como se controle la hemorragia, posiblemente en combinación con clopidogrel, y se debe evitar la terapia triple.
- En pacientes con FA y síndrome coronario agudo sometidos a angioplastia coronaria sin complicaciones, se recomienda el cese temprano (< 1 semana) de aspirina y la continuación de la terapia dual durante un máximo de 12 meses si el riesgo de trombosis del *stent* es bajo o si las preocupaciones sobre el riesgo de hemorragia prevalecen sobre las preocupaciones sobre el riesgo de trombosis del *stent*, independientemente del tipo de *stent* utilizado.
- En cuanto a los pacientes con síndrome coronario crónico, la información sugiere que la mayoría de estos con FA y enfermedad coronaria podrían pasar a una monoterapia con ACOD sin antiagregantes plaquetarios, según las guías ESC para FA.

Edad avanzada y fragilidad

- La incidencia de FA aumenta con la edad, lo que hace que la prevención de infarto en pacientes con FA sea de mucha importancia. Todos los estudios clínicos de tratamiento de la FA con ACOD incluyen a personas mayores de 75 años. La tasa de infartos se redujo de manera similar en esta cohorte tratada con ACOD, en comparación con AVK.
- El riesgo absoluto de presentar un infarto se redujo en el grupo tratado con ACOD en vez de con AVK, en pacientes mayores.
- Los pacientes de edad avanzada con FA presentan mayores mejoras si son tratados con ACOD en vez de AVK, por lo que los ACOD son preferiblemente utilizados en personas de esta cohorte, según las guías ESC actuales.
- En cuanto a los pacientes frágiles, este cuadro se asocia con menor peso y con el riesgo de alteración en la función renal. En consecuencia, los pacientes deben ser monitorizados regularmente para asegurarse de que la dosis de ACOD recibida es la adecuada.
- Los pacientes frágiles presentan mayor probabilidad de sufrir caídas. Esto por sí solo no es una contraindicación al uso de ACOD, pero se deben

tomar precauciones y evaluar los factores de riesgo de sangrado que son modificables, como por ejemplo, la coadministración de antiagregantes plaquetarios. Además, estos pacientes deben ser referidos a un servicio especializado de evaluación e intervención de caídas, para así reducir su riesgo.

Pacientes con bajo peso u obesidad

- La obesidad afecta la farmacocinética de los fármacos, incluido el volumen de distribución y la eliminación del medicamento. El flujo sanguíneo renal y la eliminación de creatinina aumentan en pacientes obesos, lo cual podría incrementar la eliminación de ACOD.
- Los datos farmacocinéticos en rivaroxabán y apixabán inicialmente indicaron cambios dependientes del peso del paciente; sin embargo, se ha visto que estos cambios no son clínicamente significativos.
- En cuanto a la eficacia y seguridad de los ACOD, no se han informado diferencias significativas en la probabilidad de infarto o de ES en pacientes tratados con rivaroxabán, frente a warfarina, con obesidad definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 35 kg/m².
- Con base en las propiedades farmacocinéticas y la evidencia disponible, el uso de ACOD parece ser seguro y eficaz en pacientes con un IMC de hasta 40 kg/m².
- Por otro lado, en pacientes con bajo peso (usualmente considerado como un IMC menor de 18.5 kg/m²), la exposición a ACOD puede aumentar, en comparación con individuos de peso normal. Esto puede incrementar el riesgo de sangrado e infarto.
- Estudios del tratamiento con rivaroxabán mostraron una eficacia y seguridad similares en pacientes con bajo peso, pero solo se realizaron comparaciones entre pacientes con un peso mayor de 70 kg e individuos con menos de 70 kg.

Epilepsia

- Muchos antiepilépticos inducen enzimas hepáticas, lo cual podría reducir la eficacia de ciertos ACOD. Existen casos esporádicos informados sobre interacciones medicamentosas entre ACOD y antiepilépticos, las cuales, en su mayoría, reducen la eficacia de los ACOD. Debido a esto, se recomienda un seguimiento regular si se usan ACOD en pacientes epilépticos con FA.

Trombocitopenia

- Pacientes con un recuento de plaquetas bajo ($50 \times 10^3 \mu\text{l}$) fueron incluidos en los estudios sobre edoxabán y rivaroxabán. Los datos indicaron que el tratamiento con ACOD está asociado con una tasa similar de infarto isquémico y de ES y con menor incidencia de sangrado, en comparación con el tratamiento con AVK, en pacientes con FA y trombocitopenia.

Cáncer

- Con base en diferentes ECA, la anticoagulación por ACOD parece ser una opción válida en pacientes con FA y cáncer. La terapia antitrombótica en pacientes con FA y cáncer necesita contar con un grupo interdisciplinario de médicos que realicen el seguimiento adecuado.
- En pacientes que están siendo sometidos a quimioterapia o radioterapia, se recomienda reducir la dosis de ACOD o dejar de tomar estos fármacos por el tiempo necesario.

Conclusiones

El tratamiento con distintos ACOD ha aumentado su eficacia, seguridad y efecto anticoagulante predecible, sin la necesidad de una monitorización regular. Sin embargo, el uso correcto de estos medicamentos requiere de un abordaje detallado basado en diferentes aspectos prácticos. Cada ACOD disponible actualmente presenta instrucciones de uso personalizadas para cada situación clínica que pueda presentarse, lo cual puede crear más confusión que claridad. Esta guía de práctica clínica permite organizar toda la información disponible de manera adecuada, para facilitar el uso de los ACOD por parte de los médicos.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624
(C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

El texto de **Guías EHRA 2021 para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular** fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* y fue resumido objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base de Steffel J y col. 2021 *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation*. Europace. euab065, Abr 2021. El contenido de GD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. **Impreso en la República Argentina, agosto de 2021. Colección Guías Distinguidas, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.**