

# Anticoagulantes orales en Cardiología

– una nueva era –

Dr. Pablo Asadurian



Médico Cardiólogo. Ex Profesor Adjunto de Cardiología. Ex Profesor Adjunto de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.  
Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca (INCC), Centro de Estudio de Afecciones de Hemostasis y Trombosis (CEAHT).  
Presidente de la Comisión de Hemostasis, Trombosis y Salud Cardiovascular del Sindicato Médico del Uruguay  
Miembro de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH).  
Miembro fundador de Investigación y Ciencias en Hemostasia y Trombosis (ICHT).  
Miembro del grupo latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLATH).

**Resumen:** La terapia anticoagulante en la prevención del embolismo sistémico y el stroke en pacientes con fibrilación auricular no valvular, debe realizarse en pacientes seleccionados con los scores CHADS o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc y con el conocimiento del riesgo hemorrágico. La prevención se beneficia con los nuevos anticoagulantes orales que tienen igual o menor riesgo tromboembólico que la warfarina, igual o menor riesgo hemorrágico, menor riesgo de sangrado intracraneano, y reducen la mortalidad. Su indicación debe ajustarse a la función renal del paciente.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular, anticoagulación, dabigatrán, rivaroxabán.

**Abstract:** Anticoagulant therapy in preventing stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, should be performed in selected patients with CHADS or CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc scores and the knowledge of the bleeding risk. Prevention benefits from the new oral anticoagulants that have equal or lower thromboembolic risk than warfarin, less risk of bleeding, lower risk of intracranial bleeding, and reduce mortality. Their prescription must fit the patient's renal function.

**Keywords:** Atrial fibrillation, anticoagulant therapy, dabigatran, rivaroxaban

## Introducción

Son cada vez más los pacientes que tienen indicación de terapia anticoagulante dirigida a la reducción de complicaciones tromboembólicas y que merecen terapia anticoagulante:

- síndromes coronarios agudos (SCA),
- intervención coronaria percutánea (ICP),
- válvulas cardíacas mecánicas,
- fibrilación auricular (FA) con score CHADS o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc de riesgo o
- enfermedad tromboembólica venosa (ETE).

Las posibles alternativas a las heparinas y a los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK), son los nuevos anticoagulantes orales (AO); antagonistas directos del factor Xa («xabanes») **rivaroxabán**, **apixabán**, **endoxabán**; el inhibidor directo de trombina **dabigatrán** y la **tecarfarina**, un nuevo AVK. En Uruguay, contamos con la posibilidad de uso de dabigatrán y rivaroxabán. (Ver Tabla 1)

La indicación y el uso de los nuevos AO en los síndromes coronarios agudos no ha recibido la aprobación de la FDA ni de la EMEA para su uso en la clínica. En lo que se

refiere a la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), al día de hoy solo rivaroxabán tiene la aprobación para su uso clínico en el tratamiento de la Trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP).

En este artículo haremos referencia a la prevención del embolismo sistémico y stroke en Fibrilación auricular y prótesis mecánicas, y algunos aspectos del manejo práctico de los nuevos AO.

## Fibrilación Auricular (FA)

La **fibrilación auricular** ha sido la fuente de pacientes para el estudio de los nuevos AO dada su alta prevalencia y lo devastador de su complicación: el stroke. La prevalencia mundial está en claro ascenso, esperando que en EEUU se triplique para el año 2050 con cifras que rondarán las 16 millones de personas.

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) aumenta con la edad: en la población general es de 1-2%, a los 60 años es de 4% y a los 80 años llega a 10%.

La FA no valvular se relaciona con un riesgo 5 veces mayor de ataque cerebro-vascular (ACV).<sup>(2)</sup> El ACV cardioembólico se asocia con una mortalidad de 25% a los 30 días<sup>(3)</sup> y una mortalidad de 50% al año.<sup>(4)</sup> A su vez, el primer ACV es discapacitante en el 60% de los casos.

E-mail: asadurian@gmail.com

**Tabla 1. Nuevos anticoagulantes orales. Comparación con los Dicumarínicos<sup>(1)</sup>**

Droga	Acción	Vida media	Depuración Renal (%)	Cruza la Placenta	Dosis
Rivaroxabán	Anti-Xa	6-10 h	40	+	Fija 1 x día
Apixabán	Anti-Xa	10-15 h	30	+	Fija 2 x día
Dabigatrán	Anti-IIa (Anti-trombina)	12-14 h	80	+	Fija 2 x día
Warfarina	Inhibe la síntesis de factores Vitamina-K	30-50 h		+	Control de INR 1 x día

**Tabla 2. Puntajes CHADS 2**

Factores de riesgo	Puntaje
Insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica	1
HTA	1
Edad ≥75 años	1
Diabetes	1
Stroke isquémico /TIA/ TE	2

**Tabla 3. Puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc**

Factores de riesgo	Puntaje
Insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica	1
HTA	1
Edad ≥75 años	2
Diabetes	1
Stroke isquémico /TIA/ TE	2
Enfermedad vascular (IAM previo, AOCMMII, Enf. carotídea, enf. Aorta)	1
Edad 65 - 74 años	1
Sexo (femenino)	1

(5) Los pacientes que embolizan tienen mayor riesgo de recurrencia que los que nunca lo hicieron.

**El 75% de las embolias son al SNC, de las cuales 70% son definitivas o producen la muerte del paciente. Por otro lado, las microembolias pueden provocar demencia y depresión.** Es por ello que la estrategia de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular, ha tomado mucha jerarquía, reduciendo el riesgo tromboembólico y con ello la morbi-mortalidad.

En la estratificación de riesgo tromboembólico del paciente con fibrilación auricular, se utiliza el puntaje de CHADS. (Ver Tabla 2)<sup>(6)</sup> Pacientes con puntaje de riesgo ≥2 puntos tienen indicación formal de anticoagulación. En pacientes con puntaje de 1, el riesgo de stroke isquémico es moderado pero la prevalencia no es baja (15-24%).<sup>(7)</sup> Pacientes con score de CHADS de 0-1, se debe aplicar el nuevo puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc (Ver Tabla 3), para realizar una estratificación de riesgo más ajustada a la realidad.<sup>(8)</sup>

Este nuevo score agrega otras variables; a la edad ≥75 años, se le adjudican 2 puntos, y de 65 a 74 años 1 punto. Por otro lado, debe considerarse el sexo femenino como otro indicador de riesgo, (cuando la edad es por encima de 75 años) pues la prevalencia de la FA en esta población aumenta respecto al sexo masculino, además la mortalidad aumenta en esta población.<sup>(9-10)</sup> De acuerdo

al puntaje obtenido, la recomendación terapéutica surge de la tabla 4.

En suma, los pacientes con fibrilación auricular aislada y menores de 65 años o con score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc de 0, no merecen terapia antitrombótica.

### Warfarina y Dabigatrán

La complicación tromboembólica de la FA se ha reducido en 67% con el tratamiento crónico con warfarina y 26% la incidencia de muerte.<sup>(11)</sup> A pesar de ello, no está exento de complicaciones, dado su escaso margen terapéutico con aumento importante de la hemorragia intracraneal con INR >4.<sup>(12)</sup>

En los estudios clínicos, el tiempo en rango es de 60-65%, en la vida real apenas se logra un 44%. Los motivos son muchos: respuesta terapéutica imprevisible; ventana terapéutica estrecha; comienzo y desaparición del efecto lento; controles rigurosos del INR; frecuentes ajustes de dosis; interferencia de otros fármacos y alimentos que modifican el INR, incluso la existencia de resistencia a la warfarina.<sup>(13)</sup> Todo esto ha llevado al estudio de nuevas opciones terapéuticas y así se pusieron en marcha los estudios RE-LY, el ROCKET-AF y el ARISTOTLE, ENGAGE AF, utilizando dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y endoxabán respectivamente. (Ver Tabla 5)

El estudio RE-LY compara dabigatrán vs warfarina en 18.113 pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ACV,<sup>(14)</sup> con una media de seguimiento: 2 años.

El objetivo primario fue la incidencia de ACV total y embolia sistémica, y demostrar la no inferioridad del dabigatrán respecto a la warfarina. Los pacientes se distribuyeron al azar en tres grupos de 6000 cada uno: dabigatrán 110 mg cada 12 h, dabigatrán 150 mg cada 12 h, y otro con warfarina en rango de INR entre 2-3. Las características de la población se pueden observar en la tabla 6.

**Tabla 4. Recomendación terapéutica en función del puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Recomendación terapéutica
≥ 2	Warfarina (INR 2-3), Dabigatrán o Rivaroxabán
1	AO o AAS 75-325 mg/d. (se prefiere AO)
0	AAS o nada. (Se sugiere no terapia)

**Tabla 5**

Estudio	Medicación	Dosis	Población	Tipo de Estudio
RE-LY	Dabigatrán	110 y 150 mg 2 x día	18.113	Abierto
ROCKET-AF	Rivaroxabán	15 y 20 mg 1 x día	14.000	Doble ciego
ARISTOTLE	Apixabán	5 mg 2 x día	15.000	Doble ciego
ENGAGE AF	Edoxabán	30 y 60 mg 1 x día	16.500	Doble ciego

Las características de las poblaciones son similares en los 3 grupos, con un puntaje de CHADS promedio de 2 puntos, el porcentaje de pacientes en prevención secundaria (stroke previo) fue de 20%.

Cuando se analiza la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica, ambas dosis de dabigatrán cumplieron el criterio de no inferioridad (valor  $p < 0.001$ ). La dosis de 150 mg dos veces al día demostró superioridad (con IC 95% ubicado muy por debajo de la línea de la unidad y un valor de  $p < 0.001$ ).

Ambas dosis de dabigatrán redujeron significativamente la incidencia de ACV hemorrágico (un elemento del objetivo primario de eficacia incluyendo ACV y embolismo sistémico) comparado con warfarina: la reducción de riesgo relativo (RRR) para dabigatrán 110 mg dos veces al día fue 69% y para 150 mg fue 74% ( $p < 0.001$ ). La mortalidad de causa vascular no demostró diferencia estadísticamente significativa, entre los 3 grupos.

Cuando se analizan las tasas de sangrado mayor, las dosis menores de dabigatrán (110 mg cada 12 h) demostraron una reducción del RR de 20% ( $p < 0.003$ ), superior a warfarina. Para las dosis de 150 mg cada 12 h la reducción del RR no fue significativa (7%  $p=0,31$ ).

De los eventos adversos respecto al uso de dabigatrán, los más destacables fueron la intolerancia digestiva alta y la dispepsia.

Con las dosis de 150 mg cada 12 h hubo un aumento de IAM de 34%, hallazgo que no ha logrado determinar una explicación clara. Un planteo probable es que la warfarina tenga efecto protector.

La FDA aprobó el uso de dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 h.

Como conclusión, las dos dosis de dabigatrán ofrecieron ventajas diferentes y complementarias respecto de la warfarina.

- 150 mg 2 veces por día mostró eficacia superior con similar tasa de sangrado.
- 110 mg 2 veces por día produjo eficacia similar con menos sangrado.

### Warfarina y Rivaroxabán

El estudio ROCKET AF analiza rivaroxabán vs warfarina en prevención de ictus (ACV) en pacientes con fibrilación auricular.<sup>(15)</sup> Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con grupos paralelos, multicéntrico, basado en eventos de no inferioridad en aproximadamente 14.000 pacientes con fibrilación auricular. La administración aleatoria fue de rivaroxabán 20 mg una vez al día vs dosis ajustada de warfarina a INR 2-3. Para los pacientes con clearance de creatinina entre 30-49 ml/min la dosis de rivaroxabán fue de 15 mg/día. Las variables principales son: ictus (ACV) o embolia cerebral y embolia sistémica. (Ver Tabla 7)

De esta población se destaca su mayor riesgo, el score CHADS promedio fue de 3.48, al igual que pacientes en prevención secundaria 55%.

Cumpliendo con criterios de no inferioridad, hubo una reducción de 21% de eventos, con una  $P = 0.015$  de significación estadística. No mostró diferencias estadísticas respecto a warfarina en los sangrados, pero sí redujo

**Tabla 6. Características de la población del Estudio RE-LY**

Características	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg	Warfarina
Aleatorizados	6015	6076	6022
Edad promedio (años)	71,4	71,5	71,6
Hombres %	64,3	63,2	63,3
Puntaje CHADS2 (promedio)	<b>2,1</b>	<b>2,2</b>	<b>2,1</b>
0-1 (%)	32,6	32,2	30,9
2 (%)	34,7	35,2	37,0
3+ (%)	32,7	32,6	32,1
ACV/AIT previo (%)	19,9	20,3	19,8
IAM previo (%)	16,8	16,9	16,1
ICC (%)	32,3	31,8	31,9
AAS al ingreso (%)	40,0	38,7	40,6
Sin warfarina previa (%)	50,1	50,2	48,6

Connolly SJ., et al. NEJM publicado online el 30 de Agosto de 2009.

<b>Tabla 7</b>		
<b>Población ROKET AF</b>	<b>Rivaroxabán (7081)</b>	<b>Warfarina (7090)</b>
<b>CHAD2 score (media)</b>	<b>3.48</b>	<b>3.46</b>
Uso previo de AVK (%)	62	63
IC previa (%)	63	62
HTA (%)	90	91
Diabetes (%)	40	39
<b>Stroke previo (%)</b>	<b>55</b>	<b>55</b>
IAM previo (%)	17	18

significativamente los sangrados mayores que ponen en riesgo la vida (HR 0,50 P 0.003) así como el sangrado intracraneano (HR 0,67 P 0.019). El rivaroxabán ya se encuentra aprobado por FDA y EMEA para su uso en EEUU y Europa.

El estudio ARISTOTLE utiliza apixabán vs warfarina en prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA. Es aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, en aproximadamente 15.000 pacientes. El apixabán se administró en dosis de 5 mg dos veces al día vs warfarina con un rango INR entre 2-3. El score de CHADS promedio de esta población fue de 2,1; el 19% de los pacientes tenían stroke previo. Se produjo una reducción de riesgo de stroke para el criterio de no inferioridad de un 21% con una P<0,001 y una reducción de sangrado mayor de 31% (P<0,001) y reducción de la

mortalidad de 11% (P=0,0047). El apixabán está en vías de aprobación para su uso en la fibrilación auricular no valvular.

En suma:

1. Los nuevos AO vs Warfarina tienen igual o menor riesgo tromboembólico. (Ver Figura 1)
2. Los nuevos AO vs Warfarina tienen igual o menor riesgo hemorrágico. (Ver Figura 2)
3. Los nuevos AO vs Warfarina tienen menor riesgo de sangrado intracraneano. Todos reducen el riesgo de la complicación más devastadora. (Ver Figura 3)
4. Los nuevos AO vs Warfarina, reducen la mortalidad, allí el apixabán tiene mayor significación estadística. (Ver Figura 4)

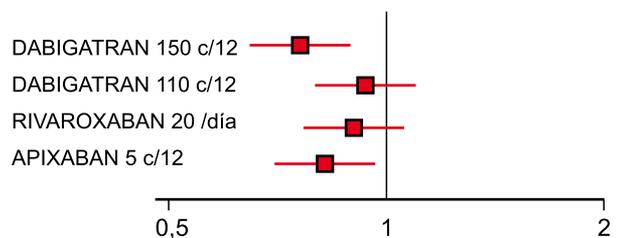
La evidencia surge de trabajos que reúnen más de 60.000 pacientes que fueron randomizados entre los estudios Rely, Rokat, Aristotle y Engage, sin contar muchos otros que están en marcha no dirigidos exclusivamente a la fibrilación auricular, donde este número aumenta sustancialmente.

De todos modos se deben seleccionar adecuadamente los pacientes, a cada caso particular.

La indicación de nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular no valvular, son referidos en las nuevas Guías Europeas sobre fibrilación auricular 2012<sup>(16)</sup>, guías de CHEST 2012<sup>(17)</sup> y Guías Canadienses 2011,<sup>(18)</sup> apoyando su uso respecto a la warfarina.

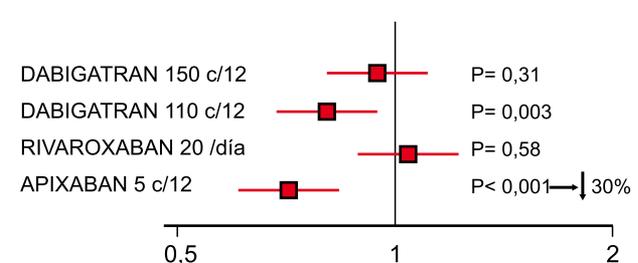
La indicación de los nuevos AO de novo, o el cambio desde warfarina requiere una meditación profunda y una evaluación de cada paciente en particular.

**Fig. 1 Nuevos AO vs Warfarina en embolismo sistémico y ACV**

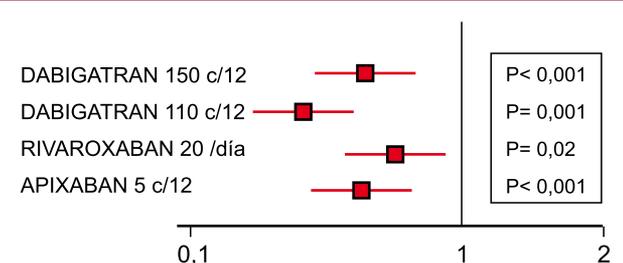


Patel et al. NEJM september 8, 2011 vol. 365 no. 10. Granger et al. NEJM september 15, 2011 vol. 365 no. 11. Connolly et al. NEJM 2009. 361. 1139-1151.

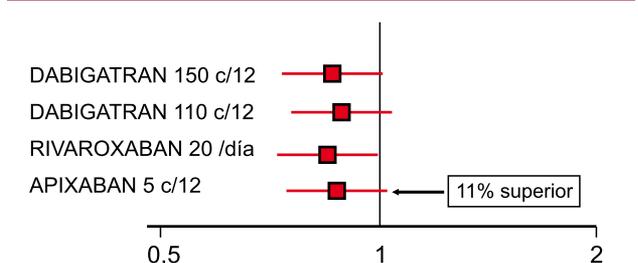
**Fig. 2 Nuevos AO vs Warfarina en sangrado mayor**



**Fig. 3 Nuevos AO vs Warfarina para sangrado intracraneal**



**Fig. 4 Nuevos AO vs Warfarina para mortalidad de cualquier causa**



## ¿A qué pacientes debemos indicar los nuevos AO?

Los beneficios de los nuevos AO en la Fibrilación Auricular son:

- Dosis fija,
- anticoagulación estable,
- no requiere controles de test de coagulación,
- menor riesgo de hemorragia intracranéa,
- menores interacciones farmacológicas.

Al día de hoy todo paciente con FA e indicación de anticoagulación, sería recomendable el inicio con los nuevos AO, salvo que por falta de disponibilidad esto no se pueda realizar, allí la warfarina sigue teniendo total vigencia. Una indicación formal de switch, son los pacientes con INR inestables.

Los pacientes que sangran por INR fuera de rango, pueden ser mejor manejados con los nuevos AO dado su efecto anticoagulante más estable; en cambio si en sangrado ocurre el paciente con INR en rango, allí lo importante es descartar una causa orgánica del sangrado, antes de definir el switch.

Antes de iniciar la anticoagulación debemos conocer el riesgo tromboembólico en base al score de CHADS<sub>2</sub> o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc, y concomitantemente predecir el riesgo hemorrágico (score de HASBLED). (Ver Tabla 8)

El score de HASBLED igual o mayor a 3, sugiere más riesgo de sangrado, pero esto no es una contraindicación formal para anticoagular. Evaluando cada caso en particular el descenso de la dosis puede ser una buena opción y la vigilancia clínica más estrecha.

En ocasiones nos enfrentamos a pacientes que optan por dabigatrán o rivaroxabán, y esto es respetable, igualmente requiere un análisis pormenorizado, de las indicaciones y de las eventuales contraindicaciones, (score de sangrado HASBLED  $\geq$  3, filtrado glomerular menor a 30 mg/dl).

Cuando definamos utilizar nuevos AO, debemos conocer el filtrado glomerular. Los pacientes añosos presentan un filtrado disminuido, que puede llegar a contraindicar o requerir un descenso de dosis en este grupo. Además se requiere un estricto seguimiento del filtrado glomerular pues su caída puede provocar complicaciones por sobre anticoagulación, así es que cada 4-6 meses aproximadamente se deba realizar control paraclínico de la creatinina con cálculo del filtrado glomerular. Especialmente esto aplica con más precaución para el dabigatrán que tiene 80% de eliminación renal.

Se sugiere dabigatrán 150 mg c/12 h, o rivaroxabán 20 mg/día, para tratamiento crónico de la FA no valvular. En caso de pacientes mayores de 75-80 años, HASBLED  $\geq$  3 o clearance de creatinina de 30-49 ml/min se indica utilizar las dosis de dabigatrán 110 mg c/12 h o rivaroxabán 15 mg/día.<sup>(16)</sup>

No se recomienda el uso de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con filtrado glomerular menor de 30 ml/min, y es absoluta la contraindicación con filtrado menor de 15 ml/min.

Tabla 8. Score de HASBLED

H	Hipertensión	1
A	Anormal función renal o hepática	1 o 2
S	Stroke	1
B	Sangrados	1
L	Labilidad del INR	1
E	Edad > 65 años	1
D	Drogas o alcohol	1 o 2
		<b>Total 9 puntos</b>

En EEUU se aprobaron dosis de dabigatrán de 75 mg cada 12 h, pero esta indicación no ha sido analizada en el estudio Rely.

Por otro lado, aquel paciente tratado con warfarina, estable, en rango, adherido a los controles, no requiere modificar su tratamiento.

### ¿Cómo hacer el switch?

Cuando se toma la decisión de pasar de warfarina a un nuevo AO, se suspende la medicación 2 a 3 días antes, y cuando el rango de INR se encuentra por debajo de 2 se asocia el nuevo AO recordando que el pico plasmático ocurre alrededor de las 2-3 h de iniciada la medicación.<sup>(19, 20)</sup>

### ¿Qué ocurre con la necesidad de realizar un procedimiento invasivo?

Como en todo paciente anticoagulado, la decisión debe tomarse de un adecuado balance entre riesgo hemorrágico, riesgo tromboembólico, edad, función renal y hepática, y conocimiento del tiempo de ingesta de la última dosis del anticoagulante.

Dado el perfil farmacocinético predecible de los nuevos AO, no se requiere monitorización. La dosis y los intervalos entre ella no deberían modificarse por cambios en los test de coagulación. No parece adecuado su control de rutina, salvo ante situaciones especiales (sangrado, procedimientos invasivos o cirugía de urgencia, etc.).

Cuando se requiera cirugía de coordinación en un paciente anticoagulado, debe suspenderse la medicación ajustando su vida media a la función renal y al riesgo de sangrado que el procedimiento conlleve. Si el riesgo de sangrado es elevado (p.e. cirugía vascular) con función renal normal (clearance de creatinina > 50 mg/min), se debe suspender dabigatrán 1-2 días antes de la cirugía, si la función renal está alterada (clearance de creatinina < 50 mg/min) no menos de 3-4 días.

Si el riesgo de sangrado quirúrgico es bajo, y la función renal es normal, alcanza con 24 h de suspensión. No requiere terapia puente para este período, debiendo reiniciar el AO precozmente luego de la cirugía cuando la hemostasia esté controlada, en las próximas 24 h.

Si el requerimiento de cirugía es de urgencia, para dabigatrán se solicita el KPTT antes de la próxima dosis (a las 12 h de la última toma), si el valor es menor a

Tabla 9

	Dabigatrán 110	Dabigatrán 150	Warfarina
<b>Nº pacientes</b>	<b>647</b>	<b>672</b>	<b>664</b>
ETE pre CVE	25,5%	24,1%	13,3%
Trombo en AI	1,8%	1,2%	1,1%
Trat. 3 semanas previas	76,4%	79,2%	85,5%
Embolia post CVE	0,8%	0,3%	0,6%

40 seg, se asume que no hay dabigatrán en sangre y no habría contraindicación para la cirugía. Si el KPTT es mayor de 80 seg se debe esperar a que este valor disminuya, sabiendo que hasta el 15% de pacientes en rango pueden tener valores normales de KPTT. El KPTT es muy sensible pero su prolongación no se relaciona con los niveles plasmáticos de dabigatrán.<sup>(21, 22)</sup> De la misma manera el tiempo de trombina o eicarina demuestra sensibilidad pero no informa cuán anticoagulado está el paciente.

Para rivaroxabán, los tiempos son similares. Es probable que dada su menor eliminación renal, requiera menor tiempo de suspensión del fármaco, y con clearance mayor de 30 ml/min alcanza con suspender 24 h. Para los procedimientos de urgencia, el tiempo de protrombina aumentado, puede ser un orientador de la presencia de rivaroxabán en sangre, (menos de 7 h de la última dosis), si el tiempo de protrombina es normal (sugiere más de 7 h de la última dosis) no se relaciona con niveles plasmáticos. En INR no es válido para rivaroxabán.<sup>(20)</sup> Es probable que la dosificación del factor X activado sea algo más específico, aunque no hay mucha información al respecto, y no es un estudio accesible en situaciones de emergencia. No existe al día de hoy un test específico, sencillo y de costo accesible al respecto.

Tanto el KPTT y el tiempo de Trombina para dabigatrán así como el tiempo de protrombina para rivaroxabán son demasiado inespecíficos, solo nos informan que el paciente está bajo efecto del anticoagulante pero no son capaces de definirnos cuán severamente anticoagulado está. Esto es motivo de estudio y preocupación para los hematólogos que trabajan en hemostasia y trombosis, quienes son consultados cuando surgen las complicaciones.

### ¿Qué hacer en caso de hemorragia mayor?

Siempre se suspende la medicación anticoagulante y se debe realizar control de la hemorragia y tratamiento de reposición, de ser posible factor VII activado o complejo protrombínico. Si la última dosis tiene menos de 2 h debe intentarse el rescate del fármaco con carbón activado.

Para dabigatrán el 60-68% del fármaco puede removerse con hemodiálisis, no así rivaroxabán que se une más a las proteínas plasmáticas.

El mayor beneficio de los nuevos AO es su vida media corta, esto hace que aproximadamente luego de 12 h el efecto anticoagulante cae rápidamente.

### ¿Qué ocurre en la cardioversión eléctrica?

¿La ventana terapéutica de 3 semanas de anticoagulación pre CVE sigue siendo válida para los nuevos AO?

En un subanálisis de estudio RE-LY el 7% de la población requirió CVE. Se realizaron 1983 cardioversiones en 1270 pacientes.<sup>(23)</sup>

Solo la cuarta parte de los pacientes con dabigatrán fueron evaluados con Ecocardiograma transesofágico (ETE). La incidencia de eventos adversos fueron similares con y sin ETE previo. De todos modos, vale destacar que este es un análisis de un subgrupo y no fue un estudio diseñado a tal fin.

Con respecto al rivaroxabán, en el estudio Rocket solo el 1,4% de los pacientes recibieron cardioversión, los pacientes con CVE programada constituían un criterio de exclusión, por lo que los datos son con un "n" pequeño y no permiten sacar conclusiones.

Es probable que luego de 3 semanas de anticoagulación a las dosis indicadas la CVE sea posible, de todos modos la realización de un ETE previo no parece desafortunado, por lo menos hasta que la experiencia con estos anticoagulantes nos permita ser menos cautelosos.

### Nuevos anticoagulantes en valvulopatías

Los nuevos AO han sido evaluados en la fibrilación auricular no valvular. No están probados en pacientes con valvulopatías.

Ya desde el estudio Framingham, la FA no valvular aumenta el riesgo de stroke en 5 veces respecto a la población general, y para la FA vinculada a la estenosis mitral este riesgo llega a 17 veces más.

Por lo tanto, en el contexto de una valvulopatía mitral reumática, específicamente en la estenosis mitral, con tan alto riesgo tromboembólico, los pacientes deben ser anticoagulados con warfarina con un rango de INR entre 2-3. No se han estudiado los nuevos AO en este contexto clínico.

Tampoco han sido incluidos en los estudios de pacientes con prótesis valvulares.

En las prótesis biológicas es probable que pasados 3 meses de la cirugía de sustitución valvular, con la válvula ya endotelizada, probablemente puedan ser candidatos a los nuevos anticoagulantes orales. En el estudio RE-LY

un bajo número de pacientes portadores de prótesis biológicas recibieron dabigatrán sin problemas.

Las válvulas mecánicas, fueron criterio de exclusión de todos los trabajos realizados con los nuevos AO, por lo que es inaceptable su uso en este contexto clínico. El riesgo tromboembólico no es el mismo para válvulas aórticas de alto flujo, que para válvulas en posición mitral con menor flujo transvalvular y por ende con mayor riesgo tromboembólico.

Las válvulas mecánicas tienen un alto riesgo tromboembólico y deben anticoagularse con warfarina.

En las válvulas en posición aórtica y ritmo sinusal el rango de INR es entre 2-3.

Las válvulas mecánicas en posición mitral, requieren un rango de INR entre 2,5-3,5. En caso de asociar 1 factor de riesgo, se asciende el rango un escalón más o se asocia bajas dosis de ácido acetil salicílico 100 mg/día, aumentando con ello el riesgo de sangrado.

Se consideran factores de riesgo adicionales, la FEVI  $\leq 35\%$ , fibrilación auricular, complicación tromboembólica previa.

Los nuevos AO comienzan a ser evaluados en este contexto clínico. Está en marcha el nuevo estudio RE-ALIGN, en fase II,<sup>(22)</sup> que compara dabigatrán vs warfarina en prótesis mecánicas.

Criterios de inclusión:

- Edad de 18-75 años
- Prótesis mecánicas en posición mitral y/o aórtica.

- Implante realizado en un período menor a 3 meses.

La dosis de dabigatrán se ajusta al filtrado glomerular estimado. La dosis estimada es entre 150 y 300 mg cada 12 h.

La planificación del estudio es incorporar 270 pacientes para el grupo dabigatrán de un total de 405 pacientes incluidos.

La finalidad del estudio es definir la dosis para el desarrollo de la fase III.

## Conclusiones

Los nuevos AO son una interesante arma terapéutica. Al día de hoy múltiples estudios con miles de pacientes avalan su uso en cardiología. Actualmente su indicación es la fibrilación auricular no valvular.

Su utilización requiere un adecuado balance de riesgo; conocer la función renal es quizás uno de los elementos fundamentales para su adecuado uso.

La selección del fármaco y una dosis adecuada a cada paciente es obligatorio para lograr el beneficio que esperamos.

Quedan aún más fármacos de esta nueva generación por incorporar a la clínica, y muchas otras indicaciones que ya están en estudio por lo que es necesario incorporarlos a nuestro manejo clínico cotidiano.

**Artículo recibido:** 02/2013

**Aprobado para publicar:** 05/2013

## Bibliografía

- Altman R, Luciardhi H. El valor de los nuevos anticoagulantes en la prevención del stroke en fibrilación auricular. La búsqueda continúa. *Rev Fed Arg Cardiol* 2011;40(3).
- Wolf PA, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764.
- Marini C, et al. Efecto del primer ictus isquémico en pacientes con FA. *Stroke isquémico* 2005;36:1115-1119.
- Gladstone DJ et al. Efecto del primer ACV isquémico en pacientes con FA. *Stroke isquémico*. 2009; 40:235-240.
- Guías de manejo de la Fibrilación Auricular del ACC/AHA/ESC. *JACC* 2006;48(4): e149-246.
- Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score = 1. *Thromb Haemost*. 2010 Mar 31;103(4):833-40.
- Gregory Y.H. Lip. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS2 score = 1]: Simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;103: 683-685.
- Friberg et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012.
- Mikkelsen et al. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *J Thromb Hemost*. 2012.
- Hart RG et al. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1019-26.
- Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002;113:42-51.
- Connolly SJ, Ezekowitz M., Phil CH, Yusuf, S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
- Durham NC, Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke isquémico and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. (*Am Heart J* 2010; 159: 340-347.e1.)
- A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol*.2013; 66:54.e1-e24-Vol. 66 Núm.01.
- John J. You, Daniel E. Singer, Patricia A. Howard, Deirdre A. Lane, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e531S-e575S.
- Skane A, Healey J, Cairns J, Dorian P, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Canadian Journal of Cardiology*. Volume 28, Issue 2, Pages 125-136, March 2012.
- Vittorio Pengo; Luciano Crippa; Anna Falanga; et al. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thrombosis and Haemostasis* 106.5/2011.
- Beauloye Ch, Dogné JM, Douxfils J, et al. RIVAROXABAN. A Practical Guide V1.0 – 06 July 2012.
- Mark J. Alberts, MD; Richard A. Bernstein, MD, PhD; Using Dabigatran in Patients With Stroke. A Practical Guide for Clinicians. *Stroke*. 2012;43:271-279.
- Huisman M; Gregory Y.H. Lip; Diener HC; Brueckmann M, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thrombosis and Haemostasis* 107.5/2012, 838-847.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Cherrick M, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-136.