

ANTICOAGULACIÓN ORAL EN FIBRILACIÓN AURICULAR. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Baquero Alonso M. Hospital Provincial de Toledo. Luna del Pozo L. Centro de Salud Sillería de Toledo. Rosa Rubio A. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Alonso Moreno FJ. Centro de Salud Sillería de Toledo.

ANTICOAGULACIÓN ORAL EN FIBRILACIÓN AURICULAR. NUEVOS ANTICOAGULANTES.

En los últimos meses se han incorporado nuevos fármacos anticoagulantes orales con indicación en determinados pacientes con fibrilación auricular (FA). En este artículo se presenta una breve aproximación a la fibrilación auricular, y se hace una revisión de los nuevos fármacos para el tratamiento antitrombótico, y de las indicaciones del tratamiento anticoagulante oral, según las guías de práctica clínica.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por la activación auricular no coordinada que conlleva el deterioro de la función mecánica. En el electrocardiograma (ECG) se observan oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias, que varían en amplitud, forma e intervalo y sustituyen a las ondas P, así como una respuesta ventricular irregular rápida en presencia de un tejido de conducción intacto¹.

La prevalencia de FA en la población general es del 0,4% y aumenta su incidencia con la edad hasta alcanzar el 4-5% en los mayores de 65 años. Constituye más del 3% de las urgencias generales y más del 10% de los ingresos en el área médica. La FA es la arritmia cardíaca de mayor prevalencia en la práctica clínica y la que genera mayor número de consultas a los servicios de urgencias².

La fibrilación auricular puede ser asintomática, sobre todo en ancianos, en los que la respuesta ventricular suele ser más lenta. Cuando hay síntomas, las palpitaciones son la manifestación más frecuente, aunque también puede aparecer fatiga, mareo, angina, episodios presincoales o incluso sincoales (especialmente al comienzo o al final del episodio de FA), edema pulmonar y accidente cerebrovascular^{1,2,3,4}.

Etiología.

La etiología de la FA tiene relación, en general, con factores crónicos de cada paciente que actúan como sustrato (cardiopatía) y con otras causas agudas, pudiendo no volver a recurrir si la causa desaparece (ingesta etílica, electrocución, pericarditis y miocarditis agudas, embolismo pulmonar, hipertiroidismo, etc.). Entre el 70 y 80% de los casos se relaciona con una enfermedad cardíaca. Las cardiopatías asociadas más comunes son la hipertensión y la enfermedad coronaria, sin embargo, en los países en vías de desarrollo, aún es habitual la asociación de fibrilación auricular con la presencia de enfermedad valvular de origen reumático⁵.

En la FIGURA 1 se muestran las causas de FA.

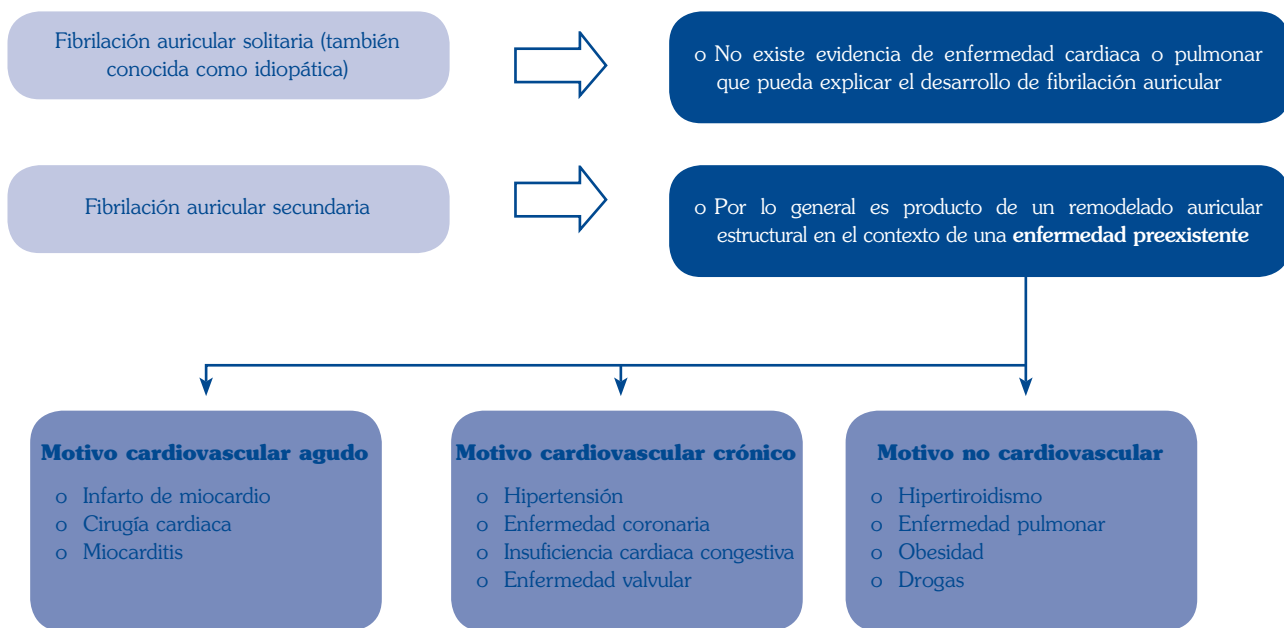
Clasificación.

Clínicamente, es razonable distinguir cinco tipos de FA⁶ basándose en la presentación y la duración de la arritmia.

1. A cada paciente que se presenta por primera vez con FA se le considera como con FA diagnosticada por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA.
2. La FA paroxística es autolimitada, normalmente dentro de las 48 h. Aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 h es clínicamente importante, pues después de ese momento, la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación.
3. Se considera FA persistente cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.

4. La FA persistente de larga duración es la que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. Se considera que hay FA permanente cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico).

Figura 1. Etiología de la fibrilación auricular.



ACC/AHA/ESC 2006 guidelines J Am Coll Cardiol 2006; 48:854-906

Riesgo de complicaciones en la fibrilación auricular

Se pueden dividir en hemodinámicas y tromboembólicas. Las primeras dependen de varios factores, siendo los principales la frecuencia ventricular durante los episodios y la existencia, o no, de cardiopatía estructural de base. Así, en pacientes con alteraciones en la distensibilidad del ventrículo izquierdo (hipertrofia, isquemia, etc.), la pérdida de la contribución auricular al llenado diastólico puede suponer un descenso dramático del gasto cardíaco y, por ende, del flujo sanguíneo coronario. Por otro lado, en pacientes con FA silente que mantienen frecuencia cardíacas elevadas durante largo tiempo, no es raro el desarrollo de disfunción ventricular (taquimiocardiopatía), que suele ser reversible tras el control de la misma. En cuanto a las complicaciones tromboembólicas, se deben a la interacción de factores de riesgo relacionados con la estasis auricular, la disfunción endotelial y la hipercoagulación sistémica y, posiblemente, local. En este sentido, la presencia de fibrilación auricular se ha asociado con niveles elevados de fibrinógeno y dímero D, indicando un estado de hipercoagulabilidad que contribuye a la génesis de trombos^{4,5}.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Todas las guías establecen las recomendaciones de tratamiento antitrombótico en la FA no valvular (en los pacientes con estenosis mitral reumática y en los portadores de prótesis valvulares mecánicas la anticoagulación es obligada) en base a la categorización artificial del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) de los pacientes en “elevado, intermedio o bajo”; así, mientras que a los primeros se recomienda anticoagulación y a los de riesgo bajo antiagregación, en los de riesgo intermedio la elección del tratamiento queda más abierta entre una u otra opción en base a las preferencias del paciente, entre otros factores. La última actualización de las guías europeas⁶, en las que salvo mención especial se basa en adelante este

La FA silente (asintomática) se puede manifestar por una complicación relacionada con la FA (ACV isquémico o taquimiocardiopatía) o puede ser diagnosticada por un ECG oportuno. La FA silente se puede presentar en cualquiera de las formas temporales de FA.

apartado, aporta como principal novedad un manejo más “agresivo” y concreto del tratamiento antitrombótico en los pacientes de riesgo intermedio, como veremos a continuación. Es muy importante recalcar que, las recomendaciones del tratamiento antitrombótico, se deben hacer siguiendo el mismo criterio independientemente de que la FA sea paroxística, persistente o permanente, y que se deben reevaluar, a intervalos regulares, los beneficios, los riesgos y la necesidad de dicho tratamiento en los pacientes. Asimismo, las recomendaciones son extensibles a los pacientes con flutter auricular.

El esquema más simple de evaluación del riesgo embólico es la clasificación CHADS₂, que se basa en un sistema de puntuación (score) que asigna un punto a cada uno de sus componentes (Congestive heart failure –insuficiencia cardíaca congestiva–, Hipertensión, Age –edad ≥ 75 años–, y Diabetes mellitus), excepto al último (Stroke –ictus previo–), que puntúa doble. Existe un amplio consenso en anticoagular a los pacientes con score ≥ 2, salvo contraindicación.

En los pacientes con score < 2, las actuales guías europeas proponen la utilización de un nuevo score, que tiene en cuenta otros factores de riesgo adicionales al CHADS₂, denominados “no mayores, clínicamente relevantes” (sexo femenino, edad entre 65-74 años y antecedentes de enfermedad vascular –infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica–) que, cuando están presentes, identifican mejor a aquellos pacientes en los que el tratamiento anticoagulante es superior al antiagregante; además, se otorga mayor importancia a la edad > 75 años que, al igual que el antecedente de ACV, accidente isquémico transitorio (AIT) o tromboembolia, se denomina factor de riesgo “mayor” y puntúa doble. De acuerdo a este nuevo sistema de puntuación, cuyo acrónimo es CHA₂DS₂-VASc, se recomienda anticoagulación a los pacientes con score ≥ 2, y anticoagulación (preferiblemente) o antiagregación en aquellos con score de 1; en los pacientes sin ningún factor

de riesgo (sobre todo jóvenes con FA aislada) el riesgo es tan bajo, que se prefiere, incluso, no administrar ningún tratamiento a la antiagregación, dada además la escasez de datos acerca de los posibles beneficios de la aspirina frente a sus

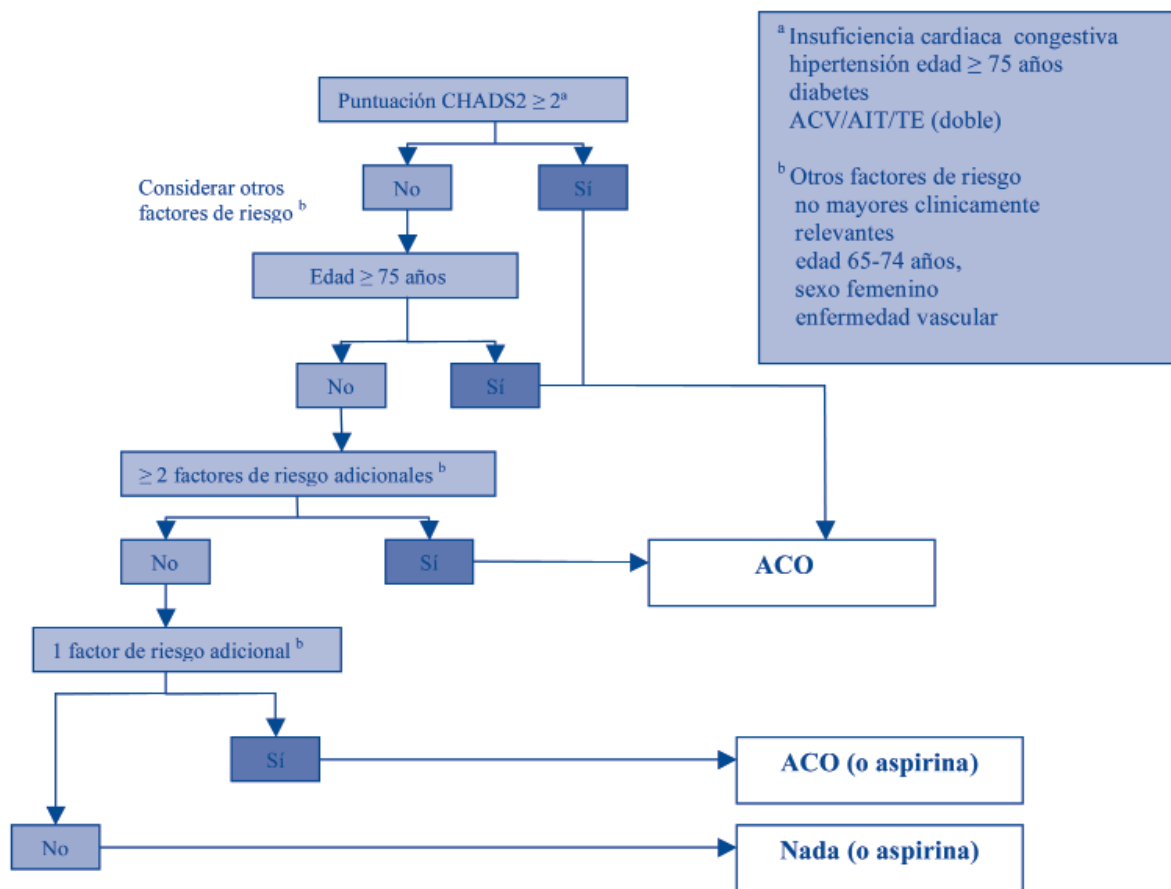
potenciales efectos secundarios (sangrado) en este perfil de paciente (TABLA 1). En la FIGURA 2 se expone el diagrama de flujo para el manejo antitrombótico en la FA no valvular propuesto en las guías europeas.

TABLA 1. Enfoque para la trombopprofilaxis en pacientes con FA de acuerdo a las Guías Europeas⁶.

Categoría de riesgo	Puntuación CHA2DS2-VASc	Recomendación
1 factor de riesgo "mayor" o ≥ 2 factores de riesgo "no mayores clínicamente relevantes"	≥ 2	ACO
1 factor de riesgo "no mayor clínicamente relevante"	1	ACO o AAS 75-325 mg/d (se prefiere ACO)
Sin factores de riesgo	0	AAS 75-325 mg/d o ningún tratamiento (se prefiere ningún tratamiento)

ACO: anticoagulantes orales

Figura 2. Diagrama de flujo para el manejo antitrombótico en la FA no valvular propuesto en las guías europeas⁶.



ACV: accidente cerebrovascular. AIT: accidente isquémico transitorio. FA: fibrilación auricular. TE: tromboembolia

Para la evaluación del riesgo de sangrado, que debe formar parte de la valoración del paciente antes de iniciar cualquier tratamiento antitrombótico, se propone la clasificación HAS-BLED, basada en una cohorte de 3.978 pacientes del Euro Heart Survey⁷. Una puntuación ≥ 3 indica riesgo elevado, lo que implica precaución y control regular del paciente tras iniciar cualquier tratamiento antitrombótico.

De forma general, las guías recomiendan aspirina (75-325 mg/d) para el tratamiento antiagregante, y AVK, para INR objetivo de 2,5 (con un intervalo entre 2-3), para la anticoagulación. No obstante, se hace mención en ellas de los nuevos antiacoagulantes en investigación (dabigatrán, rivaroxabán,

apixabán, etc.) y, de hecho, se ha publicado recientemente una actualización de las guías americanas centrada exclusivamente en dabigatrán⁸, en la que se da una indicación de clase I y nivel de evidencia B como alternativa a la warfarina en la FA no valvular, en ausencia de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 15 mL/min) o enfermedad hepática avanzada. Por otro lado, basado en los resultados del estudio ACTIVE A⁹, se recomienda también considerar tratamiento combinado de 75-100 mg de aspirina más 75 mg de clopidogrel diarios para la prevención de ACV cuando el paciente rechace la anticoagulación, o haya una contraindicación clara para la misma (p. ej., incapacidad para sobrellevar o continuar

la monitorización de la anticoagulación), cuando haya un riesgo bajo de sangrado.

En los pacientes con enfermedad vascular (coronaria, carotídea o vascular periférica) estable, se debe considerar la monoterapia con fármacos AVK, pues la práctica común de añadir aspirina a los mismos no reduce el riesgo de ACV ni otros episodios vasculares (incluido infarto de miocardio) y, además,

aumenta los episodios de sangrado. Sin embargo, en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y/o sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP), es necesario incluso triple terapia durante cortos períodos de tiempo (TABLA 2); en este sentido, se debe evitar en la medida de lo posible el implante de stents farmacoactivos en pacientes con FA e indicación de anticoagulación.

TABLA 2. Estrategias antitrombóticas tras implante de stent en pacientes con FA e indicación de anticoagulación⁶.

Riesgo hemorrágico	Contexto clínico	Tipo stent	Régimen de tratamiento
Bajo o intermedio (HAS-BLED 0-2)	Electivo	No farmacoactivo	<u>Primer mes:</u> terapia triple de AVK (INR 2-2,5) + AAS ≤ 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d <u>Hasta 12 meses:</u> AVK (INR 2-2,5) + clopidogrel 75 mg/d (o AAS 100 mg/d) <u>De por vida:</u> sólo AVK (INR 2-3)
	Electivo	Farmacoactivo	<u>3 (grupo -olimus*) a 6 (paclitaxel) meses:</u> terapia triple de AVK (INR 2-2,5) + AAS ≤ 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d <u>Hasta 12 meses:</u> AVK (INR 2-2,5) + clopidogrel 75 mg/d (o AAS 100 mg/d) <u>De por vida:</u> sólo AVK (INR 2-3)
	SCA	Cualquiera	<u>6 meses:</u> terapia triple de AVK (INR 2-2,5) + AAS ≤ 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d <u>Hasta 12 meses:</u> AVK (INR 2-2,5) + clopidogrel 75 mg/d (o AAS 100 mg/d) <u>De por vida:</u> sólo AVK (INR 2-3)
Elevado (HAS-BLED ≥3)	Electivo	No farmacoactivo	<u>2-4 semanas:</u> terapia triple de AVK (INR 2-2,5) + AAS ≤ 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d <u>De por vida:</u> sólo AVK (INR 2-3)
	SCA	Farmacoactivo	<u>4 semanas:</u> terapia triple de AVK (INR 2-2,5) + AAS ≤ 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d <u>Hasta 12 meses:</u> AVK (INR 2-2,5) + clopidogrel 75 mg/d (o AAS 100 mg/d) <u>De por vida:</u> sólo AVK (INR 2-3)

AVK: antagonista de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; INR razón normalizada internacional; SCA: síndrome coronario agudo

* Sirolimus, everolimus y tacrolimus

Los stents farmacoactivos deben evitarse siempre que sea posible

Se debe considerar protección gástrica con inhibidores de bomba de protones cuando sea necesario

En lo referente a los pacientes con FA y ACV o AIT, se debe controlar adecuadamente la hipertensión antes de iniciar tratamiento antitrombótico y hacer una técnica de imagen para excluir la hemorragia. En caso de ACV isquémico, se puede iniciar la anticoagulación después de 2 semanas, siempre que no haya hemorragia. En caso de AIT y ausencia de infarto o hemorragia, se debe considerar anticoagulación lo antes posible. Por otro lado, en pacientes que presentan un ACV (o una embolia sistémica) estando anticoagulados, es preferible un aumento en la intensidad de la anticoagulación (hasta un INR máximo de 3-3,5) que añadir un antiplaquetario.

Por último, en la FIGURA 3 se expone la estrategia antitrombótica en caso de cardioversión.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO ACTUAL DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El ácido acetilsalicílico es el tratamiento de elección para los pacientes con riesgo bajo de padecer ictus, es decir, los de menos de 75 años sin antecedentes de tromboembolismo ni factores de riesgo como hipertensión, diabetes o insuficiencia cardíaca. Por su parte, se recomienda administrar (antagonistas vit K) AVK a los pacientes con riesgo alto o moderado de padecer ictus, es decir, con estenosis mitral o prótesis valvular cardíaca, antecedentes de ictus o de embolismo sistémico y dos o más factores de riesgo tromboembólico. Para los pacientes con riesgo intermedio de padecer ictus, tanto la aspirina como

los AVK son alternativas igualmente válidas, por lo que se deben elegir según las características de cada paciente¹⁰.

Anticoagulantes orales

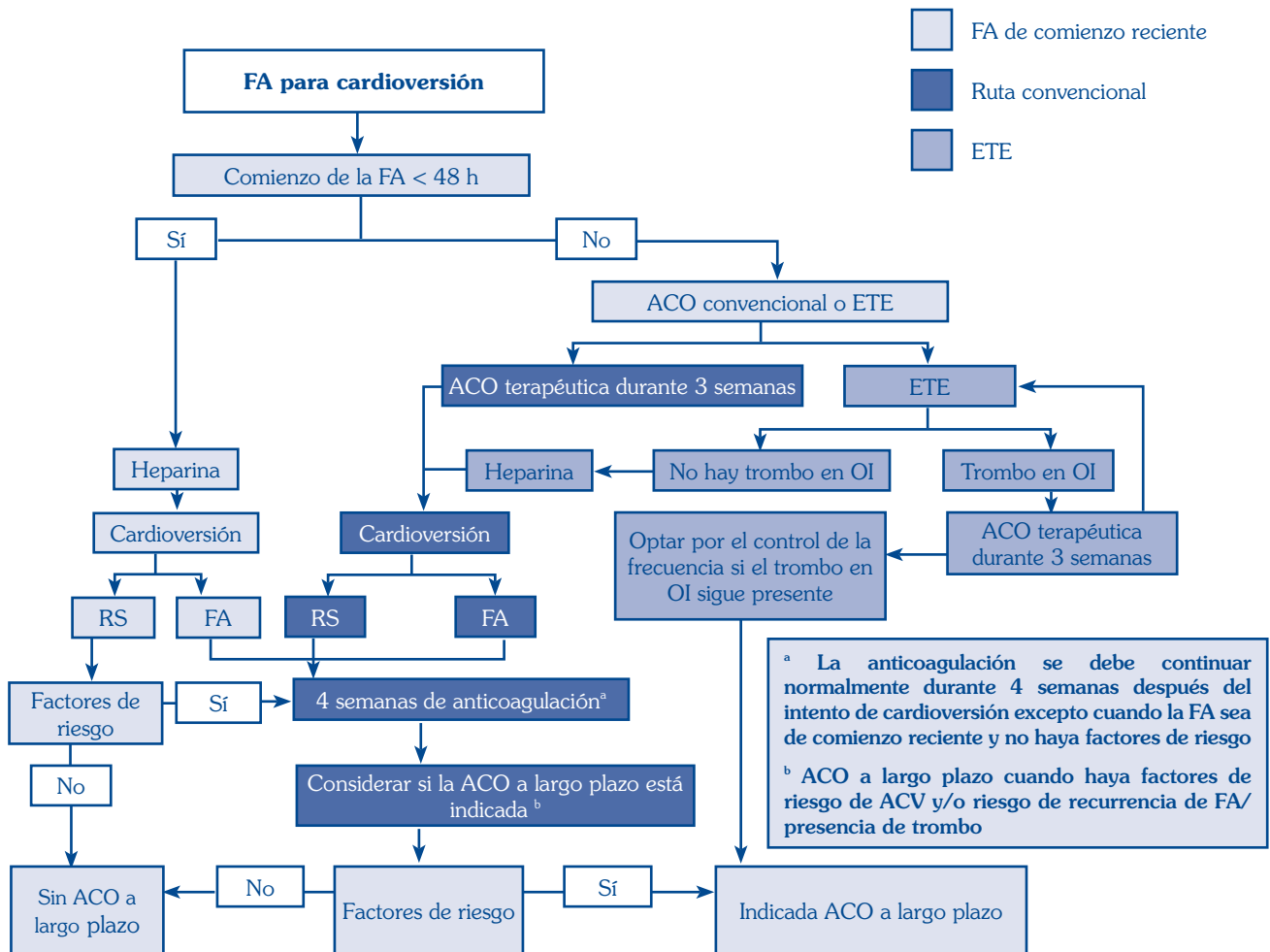
Los anticoagulantes orales (ACO) del grupo de los cumarínicos son los fármacos más comúnmente utilizados en la profilaxis a largo plazo de diversas complicaciones tromboembólicas. En España están comercializadas la warfarina (Aldocumar®) y el acenocumarol (Sintrom®). Son análogos estructurales de la vitamina K, que actúan como antagonistas al inhibir las reacciones de carboxilación necesarias para la síntesis de diversos factores de la coagulación (factores II, VII, IX y X y proteínas C y S). Su empleo es cómodo, ya que se administran de forma oral en una sola toma diaria y su acción terapéutica se alcanza en general a las 48-72 horas de iniciar el tratamiento. La farmacocinética del acenocumarol y la de la warfarina son bastante similares, aunque se diferencian en la semivida de eliminación, que es mayor en la warfarina, lo que conduce a una mayor duración del efecto después de suspender el tratamiento (dos días para el acenocumarol y entre dos y cinco días para la warfarina).

Existe una gran variabilidad de la respuesta anticoagulante y un estrecho margen terapéutico, lo que impide el empleo de dosis prefijadas. Esta variabilidad obliga al ajuste individual de la dosificación y a un control analítico a través de la determinación periódica del tiempo de protrombina (TP), estandarizado

mediante la Razón Normalizada Internacional (INR), que es un índice que tiene en cuenta la tromboplastina utilizada en el análisis y permite mantener márgenes terapéuticos de aceptación

universal, por lo que es la única forma correcta de expresar los resultados de TP en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.

Figura 3. Estrategia antitrombótica en caso de cardioversión en la FA hemodinámicamente estable⁶.



ACO: anticoagulación oral; ACV: accidente cerebrovascular; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; OI: orejuela izquierda; RS: ritmo sinusal

En la fibrilación auricular, los ACO han de emplearse a las dosis necesarias para mantener el INR entre 2 y 3, rango de eficacia anticoagulante óptima con un menor riesgo de sangrado, salvo en casos de especial riesgo que requieren un mayor nivel de anticoagulación (por ejemplo, en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas en los que se recomienda un INR entre 2,5-3,5).

Dado el riesgo de sangrado que comporta el tratamiento anticoagulante y que cada paciente requiere una dosis distinta para alcanzar un mismo nivel de anticoagulación, el inicio del tratamiento requiere una cuidadosa titulación. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (1-2 mg de acenocumarol al día) y realizar controles analíticos frecuentes para la determinación del efecto anticoagulante óptimo: inicialmente cada 5 días hasta la estabilización e ir alargando los períodos hasta 30-45 días¹¹.

Nuevos anticoagulantes

Recientemente se ha desarrollado una nueva familia de fármacos anticoagulantes sintéticos activos por vía oral que, por ejercer un efecto inhibitor directo sobre los factores clave de

la coagulación (la trombina y el factor Xa), presentan un efecto anticoagulante inmediato, prolongado y predecible^{12,13}.

Dabigatrán

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que, tras la administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y, en el hígado, en dabigatrán, que es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. También inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Dabigatrán está indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%.

- Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA).
- Edad \geq 75 años.
- Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes factores: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión (10).
- Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).
- En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal, al menos, una vez al año.

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato deriva del estudio RE-LY (Evaluación Randomizada del tratamiento anticoagulante a Largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus y embolia sistémica (ES) de moderado a alto. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus y ES. También se analizó la superioridad estadística. En este estudio, se aleatorizaron un total de 18.133 pacientes, con una media de edad de 71,5 años y un índice CHADS2 medio de 2,1. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4% (mediana de TTR 67%). El estudio RE-LY demostró que el dabigatrán etexilato, a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la ES en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de hemorragia intracraneal (HIC), sangrado total y sangrado mayor. La dosis de 150 mg dos veces al día reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico, muerte vascular, HIC y sangrado total en comparación con warfarina. Los índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a los de warfarina. Los índices de infarto de miocardio fueron ligeramente superiores con dabigatrán etexilato 110 mg administrados dos veces al día y 150 mg administrados dos veces al día en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,29; $p=0,0929$ y cociente de riesgos 1,27; $p=0,1240$, respectivamente). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para dabigatrán en comparación con warfarina disminuyeron¹⁴.

La dosis recomendada de dabigatrán es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos son episodios de sangrado, presentándose en total en, aproximadamente, un 16,5% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica¹⁵.

Recientemente (27 de octubre de 2011), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una nota informativa con nuevas recomendaciones de control de la función renal antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán y durante el mismo¹¹.

Dado que la eliminación de dabigatrán se realiza mayoritariamente por vía renal, la insuficiencia renal, entre otros, constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Adicionalmente, existen otros factores que incrementan el riesgo de sangrado durante el tratamiento con dabigatrán como son la edad \geq 75 años, insuficiencia renal moderada, bajo peso corporal, interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos, o patologías que comportan riesgo hemorrágico.

Por todo ello, se establecen las siguientes recomendaciones de control de la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, calculando el aclaramiento de creatinina (CrCl), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ ml/min).

Rivaroxabán

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con buena biodisponibilidad oral, indicado en el momento de la realización de este boletín para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Rivaroxabán ha sido recientemente aprobado (4 de noviembre de 2011) por la agencia reguladora de Estados Unidos (Food and Drug Administration –FDA) para reducir el riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (14). Asimismo, el pasado 22 de septiembre de 2011, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos hizo pública una opinión positiva referente a la ampliación de la indicación de rivaroxabán para la prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como fallo cardíaco congestivo, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitas, ictus previo o ataque isquémico transitorio .

La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dependiente de la dosis. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas. El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) también está prolongado de forma dosis-dependiente.

En la práctica clínica, no es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán.

La eficacia de rivaroxabán en esta indicación se ha evidenciado en el estudio ROCKET AF, que incluyó a 14.265 pacientes con fibrilación auricular de causa no valvular y con un riesgo moderado o alto de padecer un ictus a los que se administró, de forma aleatorizada y ciega, rivaroxabán (20 mg al día) o anticoagulación oral convencional con warfarina. El estudio se diseñó con la intención de valorar la no inferioridad del tratamiento con rivaroxabán en comparación a la warfarina con respecto al objetivo principal de la aparición de ictus o embolismo sistémico. El período de seguimiento fue de 20 meses. La tasa de abandono del tratamiento fue similar para ambos grupos (23,7% en el caso de rivaroxabán, 22,2% para la warfarina). Se produjeron 188 eventos en el grupo de pacientes tratados con rivaroxabán (1,7% por año) y 241 eventos en el grupo de pacientes tratados con warfarina (2,2% por año, RR de 0,79 para el grupo de rivaroxabán, IC 95% 0,66 a 0,96, $p > 0,001$ para no inferioridad). Este resultado también se mantuvo cuando los datos se analizaron por intención de tratar (2,1% eventos por año en el grupo de rivaroxabán frente a 2,4% eventos por año en el grupo de warfarina). En cuanto a las complicaciones asociadas al tratamiento, hubo una tasa similar del número de episodios de sangrado clínicamente relevantes (1.475 casos -14,9% por año en el grupo de rivaroxabán y 1.449 -14,5% por año- en el grupo de warfarina, con una diferencia no significativa), sin embargo

hubo una reducción significativa del riesgo de HIC (0,5% frente a 0,7%, $p=0,02$) o de muerte debida a sangrado (0,2% frente a 0,5%, $p=0,003$) en el grupo de pacientes tratados con rivaroxabán^{13,16,17,18,19}.

Apixabán

Apixabán es un anticoagulante oral que inhibe selectivamente al factor Xa, no autorizado para esta indicación por ninguna agencia reguladora en el momento de la realización de este boletín, cuya eficacia en la reducción de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular ha sido recientemente demostrada con la publicación de los resultados de dos ensayos clínicos (estudio AVERROES y estudio ARISTOTLE).

El estudio AVERROES²⁰ fue diseñado para determinar la eficacia y la seguridad de apixabán comparado con aspirina (AAS) en pacientes con FA. Se llevó a cabo en 522 centros de 36 países de todo el mundo. Se trata de un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se distribuyó aleatoriamente a 5.599 pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus y en los que no resultaba posible instaurar tratamiento con antagonistas de vitamina K para recibir apixabán (5mg/12h) o AAS (81 a 324mg/24h). La media de seguimiento fue de 1,1 años (el estudio fue interrumpido prematuramente). La medición principal del estudio fue la incidencia de ictus o de embolismo sistémico. La administración de apixabán se asoció a una reducción en el riesgo de ictus o evento tromboembólico sistémico del 57% (IC95% 0,32-0,62; $p<0,001$). Apixabán

no aumentó significativamente el riesgo de sangrado mayor (intracraneal o extracraneal).

El estudio ARISTOTLE²¹ es un ensayo doble ciego, aleatorizado, que comparó apixabán a dosis de 5 mg dos veces al día con warfarina en dosis ajustadas al INR del paciente como profilaxis de eventos cardioembólicos en FA, buscando la no inferioridad de apixabán. El número de pacientes incluidos en el estudio fue de 18.201, que se asignaron de forma aleatoria en dos grupos, uno tratado con apixabán y el otro con warfarina. El punto final fue la tasa de eventos embólicos cerebrales o sistémicos a 21 meses. La tasa de eventos primarios en el grupo con apixabán fue de 1,27% vs 1,60% en el grupo con warfarina ($p<0,001$ para no inferioridad y $p=0,01$ para superioridad), la tasa de eventos hemorrágicos mayores fue de 2,13% en el grupo apixabán vs 3,09% en el grupo con warfarina ($p=0,001$), la tasa de EVC hemorrágicos fue de 0,24% en apixabán vs 0,47% en warfarina ($p<0,001$), la tasa de eventos embólicos cerebrales fue también menor en el grupo con apixabán: 0,97% vs 1,05% en el grupo con warfarina ($p<0,001$). Con estos datos, los autores concluyeron que en pacientes con FA, el apixabán fue superior a warfarina en prevenir ictus o embolias sistémicas, causó menos sangrados y derivó en menor mortalidad.

En la TABLA 3, se presentan las características de los nuevos anticoagulantes orales, dabigatrán y ribaroxabán. No se incluye Apixabán por no estar autorizado para esta indicación por ninguna de las agencias reguladoras (FDA, EMA) en el momento de la redacción de este boletín.

TABLA 3. Características de los nuevos anticoagulantes orales		
	Rivaroxabán	Dabigatrán
Indicación aprobada EMA	NO	SÍ
Nombre Comercial	Xarelto® comprimidos	Pradaxa® cápsulas
Objetivo	Factor Xa	Trombina
Administración	Oral	Oral
Posología	1 comprimido de 20 mg/24 h	1 cápsula de 150 mg dos veces al día
Farmacodinamia	Inhibidor factor Xa	dabigatrán etexilato (Profármaco) Inhibidor de Trombina
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral 80-100% Eliminación renal 66% Tmax: 3h Vida media: 9 h	Biodisponibilidad oral 6,5% Eliminación renal 85% Tmax: 2h Vida media: 14-17 h
Interacciones	Inhibidor potente CYP3A4 y glicoproteína P: azoles Inductor CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, Hierba de San Juan, fenobarbital. Sustrato de transportador glicoproteína P.	Inhibidor: disminuye un 30% el AUC de pantoprazol Inh: amiodarona (150 mg), claritromicina, verapamilo, quinidina. Inductores: Hierba de San Juan, rifampicina, fenitoína o carbamazepina.
Situaciones especiales	IR • Si CrCl >50 mL/min: 20 mg/día en cena • Si CrCl 15-50 mL/min: 15 mg/día en cena • Si CrCl <15 mL/min : no usar IH Evitar el uso en pacientes con moderada (Child-Pugh B) -severa (Child-Pugh C) insuficiencia hepática o con cualquier grado de enfermedad hepática asociada con coagulopatía.	IR • Si CrCl 30- 50 ml/min: 150 mg/día • Si CrCl <15 mL/min : no usar IH enzimas >2LSN: contraindicado
Seguridad en embarazo	No	No
Antídoto	No	No

IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática; Inh: inhibidor; LSN: límite superior de la normalidad

Consideraciones finales

El tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no valvular puede sufrir a corto plazo importantes cambios gracias a la llegada de los nuevos anticoagulantes. Estos fármacos están demostrando de forma consistente que son, cuando menos, tan eficaces para la prevención de ictus y fenómenos embólicos

como los AVK, y ello sin necesidad de una monitorización de la coagulación, con una reducción de las hemorragias más graves (intracraneales) y con muchas menos interacciones alimentarias y medicamentosas potenciales.

Sin embargo, no se debe olvidar que estos fármacos también tienen algunas desventajas: aún no cuentan con antídotos específicos, no pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal

grave, su corta vida media limita su uso en pacientes hipocumplidores, en general, provocan más hemorragias digestivas que los AVK, tienen un coste más elevado, etc. Así pues, un paciente bien controlado con fármacos AVK (tiempo dentro del intervalo

terapéutico >75%) presenta escaso beneficio con el cambio a los nuevos anticoagulantes. La experiencia de uso y nuevos estudios permitirán determinar mejor el perfil de paciente que obtendrá el máximo beneficio con dicho cambio.

Bibliografía:

1. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida Informe del Grupo de Trabajo para la elaboración de guías de práctica clínica del American College of Cardiology y de la American Heart Association y del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (comité de redacción para la revisión de la Guía de práctica clínica sobre el manejo de pacientes con fibrilación auricular, 2001). Rev. Esp. Cardiol. 2006;59(12):1329.e1-64.
2. Martín A, Merino JL, del Arco C, Martínez J, Laguna P, Arribas F, Gargantilla P et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la Fibrilación Auricular en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. Rev. Esp. Cardiol. 2003; 56(8):801-16.
3. Pérez L, Ricoy E. Fibrilación auricular. En: Guías de consulta para la atención primaria. Louro A, Serrano J, González C (coord.). A Coruña: Casitérides S.L. y autores. 2008; p40-46.
4. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences. Circulation 2001; 104:2118-50.
5. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines J Am Coll Cardiol 2006;48:854-906.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Rev. Esp. Cardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83.
7. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100.
8. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123:1144-1150.
9. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360:2066-78.
10. El Comprimido, N.º 20 - Noviembre de 2010.
11. Anticoagulación en la fibrilación auricular Díaz-Sánchez S. Jano 2010; 1757:44-48.
12. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Marco P, Tarín F y Lucas J. Med Clin (Barc).2008;131 (Supl 2):66-69.
13. The new oral anticoagulants. García D, Libb E and Mark A. Crowther. Blood 2010;115 (1).
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
15. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de PRADAXA®. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. [Consulta: 8 nov 2011].
16. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de XARELTO® http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. [Consulta: 8 nov 2011].
17. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, et al. N Engl J Med. 2011. 365(10):883-91.
18. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. XARELTO® Label http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf. [Consulta: 8 nov 2011].
19. European Medicines Agency, 2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/753436/2011. 22 september 2011.
20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixabán in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-817.
21. Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., et al for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixabán versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-992.

Fe de Erratas: en el Boletín Farmacoterapéutico Vol. XII, N.º 4 “Nuevos fármacos para la diabetes mellitus tipo 2 basados en incretinas”, el orden de autores es el siguiente:

Fernández Agüero L, Mareque Ortega MA. S.º de Farmacia de la GAP de Toledo. González Carnero R. Centro de Salud Sillería de Toledo. Rodríguez Barrueco C, Rubio Pulido O. S.º de Farmacia de la GAP de Toledo. Alonso Moreno FJ. Centro de Salud Sillería de Toledo.

Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.

Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000

