

Temas de Revisión

Anticoagulación oral en fibrilación auricular en el 2019

Oral anticoagulation in atrial fibrillation in 2019

Pablo Mendoza Novoa¹

Introducción

La prevención de eventos cardioembólicos isquémicos es probablemente, el objetivo principal en el manejo de algunas patologías en cardiología. De ahí que el uso de anticoagulantes es familiar para los cardiólogos (y cirujanos cardiovasculares), sobretodo desde el uso de prótesis valvulares quirúrgicas.

Desde finales de los años 80, cuando se demostró la notable disminución de la mortalidad asociada a la prevención de eventos cardioembólicos con warfarina en fibrilación auricular no valvular, el empleo de anticoagulantes por parte de los cardiólogos aumentó en forma considerable.

El advenimiento de nuevas familias de anticoagulantes orales, ahora llamados directos o no antagonistas de la vitamina K (DOACs o NOACs), así como su claro impacto benéfico en pacientes con patologías cardíacas de alta prevalencia, obliga al cardiólogo actual a estar familiarizado con el uso, limitaciones y constantes actualizaciones en su manejo.

El presente estudio busca resumir de manera práctica las indicaciones y precauciones en base a medicina de evidencia.

Indicaciones

La fibrilación auricular (ya sea en su presentación permanente, persistente o paroxística) tienen el mismo enfoque para fines de anticoagulación, y se divide en dos grandes grupos para la decisión de los fármacos a emplear: la valvular y no valvular. Es importante considerar que con el tiempo, el puntaje puede modificarse (por adquisición de enfermedades originadas al aumento de la edad) por lo que es recomendable re-estratificar periódicamente a los pacientes para decisiones de manejo. Las mismas indicaciones de anticoagulación se aplican para pacientes con flutter (aletteo) auricular.

Fibrilación auricular no valvular

Definida como cualquier caso que excluya a los portadores de prótesis valvulares mecánicas y a los pacientes con estenosis mitral moderada a severa. El resto de valvulopatías, sin importar su severidad son incluidas para fines prácticos en el grupo de “no valvulares”⁽¹⁾.

La decisión para anticoagular se basa en el score recomendado: CHA₂DS₂-VASC (Tabla 1). El tener 3 o más puntos en este score en el caso de las mujeres o 2 o más puntos en el caso de los varones, clasifica al paciente como de riesgo considerable para presentar eventos cardioembólicos y, por lo tanto, como candidatos a recibir anticoagulación plena.

Tabla 1

SCORE CHA₂DS₂VASC

SIGLA	TRADUCCIÓN	PUNTOS
C	Cardiac failure (Insuficiencia cardíaca)	1
H	Hypertension (Hipertensión)	1
A ^(e)	Age (Edad) > 65 AÑOS Age (Edad) > 75 AÑOS	1 2
D	Diabetes	1
S ^(z)	Stroke (Ictus isquémico, Accidente isquémico transitorio)	2
S	Sex (Sex femenino)	1
VASC	Vascular disease (Enfermedad vascular como infarto miocardio, Insuf. arterial periférica)	1

¹Cardiólogo Electrofisiólogo, Hospital Nacional Dos de Mayo (Unidad de Arritmias Cardíacas).

Toda la evidencia apunta a que anticoagular a un paciente con CHADS2VASC2 (hombres) o 3 (mujeres) con cualquier anticoagulante, reduce hasta 55% los eventos isquémicos cardiovasculares. Sin embargo, existe la controversia sobre el manejo de pacientes con score 1 en hombres o de 2 en mujeres. El beneficio de anticoagular en este grupo no ha sido homogéneo, por lo que se ha planteado el uso de subestratificación. En el caso de las mujeres, el punto atribuido al sexo, solo sería contribuyente cuando se asocia a edad mayor de 65 años⁽²⁾. En el caso de los hombres, se recomienda individualizar y considerar los riesgos y beneficios de empezar anticoagulación.

Selección de anticoagulante

Anticoagulantes en fibrilación auricular no valvular

Existen dos grupos de anticoagulantes para este grupo de pacientes:

1. Antagonistas de vitamina K (warfarina, acenocumarina)
2. No antagonistas de vitamina K, anticoagulantes directos
 - Inhibidor de trombina: dabigatran
 - Inhibidor factor Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Anticoagulantes directos / No antagonistas de vitamina K

En la última guía de actualización del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y de la Sociedad del Ritmo Cardíaco (HRS) sobre el manejo de la fibrilación auricular del 2019 se sugieren a los DOACs como una opción superior sobre la warfarina⁽¹⁾. Esto debido a que, como familia, en los ensayos clínicos publicados por cada una de las moléculas, los DOACs han demostrado ser al menos no inferiores que la warfarina para disminuir eventos isquémicos (cerebrales y sistémicos), y en algunos casos superiores que la warfarina en prevención de sangrados con significancia clínica⁽³⁻⁶⁾.

▪ **Dabigatran.** Basado en el estudio RE-LY, la dosis de 150 mg cada 12 horas demostró la reducción de ictus isquémico hasta el 35% comparado con warfarina, sin tener una diferencia significativa en eventos de sangrado mayor. La dosis de 110 mg fue no inferior a warfarina para prevenir eventos isquémicos, con 20% menos de eventos de sangrado mayor, aunque reportaron hasta 50% más sangrados intestinales que con warfarina^(7,8).

▪ **Rivaroxaban.** Basado en el estudio ROCKET-AF, rivaroxaban a dosis plena, 20 mg una vez al día (ajustada a 15 mg en pacientes con depuración de creatinina 30-50 ml/min), demostró ser no inferior a warfarina para la prevención de ictus isquémico y eventos embólicos sistémicos. Se encontró un aumento de sangrados digestivos, pero una significativa reducción de hemorragias intracraneales contra warfarina⁽⁹⁻¹¹⁾.

▪ **Apixaban.** El estudio ARISTOTLE, demostró que apixaban a dosis de 5 mg cada 12 horas redujo ictus isquémico y embolismo sistémico en 21% comparado con warfarina, combinado con una reducción del 31% en sangrados mayores y una reducción del 11% en mortalidad por cualquier causa. Se demostró una significativa reducción en hemorragia intracraneal comparada con warfarina, incluso en pacientes con baja función renal y en mayores de 65 años. El sangrado intestinal fue similar que con warfarina. Comparado con aspirina, presento similares tasas de sangrado⁽¹²⁻¹⁵⁾.

▪ **Edoxaban.** El estudio ENGAGE-AF comparó edoxaban 60 mg o 30 mg una vez al día (en pacientes con criterios para reducción de dosis) con warfarina.

Edoxaban 60 mg redujo significativamente el riesgo de ictus o embolismo sistémico en 21% y redujo significativamente el sangrado mayor en 20% comparado con warfarina, mientras que edoxaban 30 mg fue no inferior a warfarina en prevenir ictus isquémico, pero redujo significativamente los sangrados mayores en 53% comparado con warfarina. Solo la dosis de 60 mg se ha aprobado para la prevención del ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular^(16,17).

Las dosis recomendadas y los casos en que deben ser ajustadas ha sido resumida en la tabla 2.

Antagonistas de la vitamina K (Warfarina)

A finales de los años 80 la warfarina demostró frente a placebo una disminución de eventos isquémicos cerebrales y muerte en pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo su uso debe ser monitorizado con la medición al menos mensual del tiempo de protrombina (INR), además de sus conocidas interacciones con fármacos y medicamentos, lo que se refleja en una irregular e impredecible control de acción del fármaco. Además se ha demostrado que su uso podría estar en relación a sangrados mayores, aún teniendo tiempo de INR normales. Sin embargo, y pese a todas las dificultades para su uso, el cual está plenamente recomendado y avalado por la evidencia, pues reduce hasta 66% el riesgo de ictus isquémico y 25% el riesgo de mortalidad frente a placebo o aspirina.

Tabla 2			
Dosis recomendada de los anticoagulantes directos o no antagonistas de Vit.K			
FÁRMACO	DOSIS PLENA	DOSIS CORREGIDA	ESCENARIO DE CORRECCIÓN
DABIGATRAN	150 mg bid	110 mg bid	No se describe indicación para corrección
RIVAROXABAN	20 mg qd	15 mg qd	Dep renal 30-50 ml/min
APIXABAN	5 mg bid	2.5 mg bid	2 o más de lo sgte. 1. mayores de 80 años 2. menos de 60 kg 3. Creat > 1.6 mg
EDOABAN	60 mg qd	30 mg qd	Dep Creat 30-50 ml/min ó peso menor 60 kg ó Uso verapamilo, quinidina, dronedarone

Grupos específicos para anticoagulación

• Enfermedad renal:

Se sugiere en pacientes con enfermedad renal terminal (depuración de creatinina menor de 15 ml/min o en hemodiálisis), el empleo de warfarina o apixaban (como única alternativa en el caso de DOACs)⁽¹⁸⁻²⁴⁾. En pacientes con enfermedad renal moderada a severa, se puede considerar dosis reducidas de todos los DOACs y warfarina.

• Enfermedad coronaria:

En pacientes con indicación de doble terapia antiagregante por un síndrome coronario agudo o implante electivo o de emergencia de stent(s) coronario(s), se recomienda la llamada "triple terapia" con el uso de warfarina + aspirina y clopidogrel o por el menor tiempo posible o de la combinación de dabigatrán (150 mg bid) o rivaroxaban (15 mg qd) + aspirina + clopidogrel en el caso de optar por un DOAC como base de anticoagulante. El uso de apixaban en este contexto ha demostrado recientemente un mejor perfil de seguridad con respecto al sangrado presentado con warfarina en el ensayo AUGUSTUS, pero sus resultados aún no han sido mencionados en las guías actuales de manejo.

En los casos de pacientes crónicos con indicación de un solo antiagregante, se recomienda la combinación de un anticoagulante oral (warfarina o dabigatrán o rivaroxaban) con clopidogrel⁽²⁴⁻²⁹⁾.

• Cardioversión eléctrica

Existen dos escenarios en el caso de cardioversión eléctrica:

◦ **Fibrilación auricular > 48 horas.** Se recomienda inicio de anticoagulación antes de cardiovertir. En el caso de no haber recibido anticoagulación las 2 semanas previas, se recomienda realizar un ecocardiograma transesofágico para descartar trombos intracavitarios y mantener anticoagulación al menos por 4 semanas, y luego continuar de acuerdo a la estratificación que le corresponda.

◦ **Fibrilación auricular < 48 horas.** En el caso de tener un CHA₂DS₂VASC mayor de 2 para varones y 3 en mujeres, se recomienda iniciar anticoagulación tan pronto sea posible y mantener anticoagulación por al menos 4 semanas posterior y de manera indefinida de acuerdo al score calculado. En el caso de tener score CHA₂DS₂VASC 0 en varones o 1 en mujeres, no se requiere terapia anticoagulante⁽³⁰⁻³⁶⁾.

Anticoagulantes en fibrilación auricular valvular

Actualmente todos los anticoagulantes directos están contraindicados para pacientes portadores de prótesis mecánicas en cualquier posición valvular, o pacientes con estenosis mitral moderada - severa. Los resultados del ensayo clínico RE-ALIGN mostraron aumento de la mortalidad en pacientes que recibieron dabigatrán contra warfarina. Estos resultados se han extrapolado al resto de los anticoagulantes directos, por lo que su uso está actualmente proscrito⁽³⁷⁻³⁸⁾. Por lo tanto, basados en la evidencia actual, solo está recomendado el uso de warfarina, con control semanal al inicio del uso y mínimo mensual durante el seguimiento con un objetivo de INR entre 2 y 3 en promedio, según el tipo de prótesis.

Conclusión

La anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular se ha convertido en la terapia fundamental para esta

enfermedad de alta prevalencia en la población mundial. La innovación en las moléculas capaces de ofrecer eficacia y seguridad para prevenir eventos isquémicos sin aumentar el

riesgo de hemorragia permiten un tratamiento que a las dosis adecuadas, evita eventos cardiovasculares mayores.

Referencias bibliográficas

1. ACC/AHA/HRS GUIDELINE 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation.
2. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, et al. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2014;107:955-967.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
10. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-962.
11. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG, XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-1153.
12. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662-2668.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
15. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-2147.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
17. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-2295.
18. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;43:3291-3297.

19. **Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, et al.** Net clinical benefit of anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471-2482.
20. **Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al.** Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138:1519-1529.
21. **Hariharan S, Madabushi R.** Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:119S-25S.
22. **Lehr T, Haertter S, Liesenfeld K-H, et al.** Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1373-1378.
23. **Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.** Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
24. **Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-1214.
25. **Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al.** Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423-2334.
26. **Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al.** Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107-1115.
27. **Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al.** Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2060-2066.
28. **Jackson LR, Ju C, Zettler M, et al.** Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS Study. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2015;8:1880-1889.
29. **Braun OÖ, Bico B, Chaudhry U, et al.** Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res.* 2015;135:26-30.
30. **Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al.** Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:926-933.
31. **Jaber WA, Prior DL, Thamilarsan M, et al.** Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J.* 2000;140:150-156.
32. **You JJ, Singer DE, Howard PA, 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-575.
33. **Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131-136.
34. **Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al.** Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1998-2006.
35. **Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al.** Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1082-1087.
36. **Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al.** Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35:3346-3355.
37. **Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-1214.
38. **Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al.** A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (REALIGN). *Am Heart J.* 2012;163:931-937.e1.

Citar como: Mendoza-Novoa P. Anticoagulación oral en fibrilación auricular en el 2019. *Diagnóstico(Lima).*2019;58(4):200-204.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v58i4.177>

Correspondencia: Pablo Mendoza-Novoa **Correo electrónico:** drpablomendoza@hotmail.com

Nueva Central Telefónica



ALAFARPE

FUNDACIÓN
INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

(01) 350-5200