

**Progresos en la prevención del ACV asociado a la fibrilación auricular
Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán son anticoagulantes orales nuevos que
pueden ser una alternativa a la warfarina en el tratamiento de los pacientes
con fibrilación auricular.**

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una causa frecuente de accidente cerebro vascular (ACV) cardioembólico. Este tipo de arritmia, cuya incidencia se incrementa notablemente con la edad, es responsable de hasta el 20% del total de los ACV isquémicos y aumenta hasta 5 veces el riesgo de presentar estos eventos.

Existe gran número de ensayos aleatorizados que han sentado las bases para el manejo eficaz de la FA. En la actualidad, la warfarina, un antagonista de la vitamina K, es el anticoagulante oral que se utiliza con mayor frecuencia. A pesar de su probada eficacia, bajo costo y posibilidad de monitorización estandarizada, la warfarina tiene varias limitaciones.

Por un lado, presenta una ventana terapéutica muy estrecha, con consecuencias potencialmente letales, tanto por la sobredosificación como por el uso de una dosis insuficiente. La complicación más temida es la hemorragia, ya sea sistémica o intracraneal.

Por otro lado, mantener a los pacientes dentro de la ventana terapéutica no es tarea sencilla debido a las numerosas interacciones farmacológicas y dietarias, por lo que la sustancia requiere una evaluación frecuente de laboratorio y poco práctica.

Como consecuencia de estas dificultades, una proporción importante de pacientes y médicos no logra implementar esta terapia en forma adecuada, lo que lleva a que muchos casos con FA no estén correctamente tratados y se encuentren en riesgo de ACV. Por lo tanto, es evidente que el tratamiento de la FA requiere de nuevos agentes terapéuticos que sean tan eficaces como la warfarina, pero que tengan un mejor perfil de efectos adversos y puedan ser monitorizados de manera más simple.

Recientemente, dos anticoagulantes nuevos (dabigatrán y rivaroxabán) fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU., y un tercero (apixabán) se encuentra en fase III de investigación.

Los objetivos del presente trabajo fueron evaluar las propiedades de estos nuevos fármacos, comparar los diseños de los ensayos aleatorizados que avalan su uso, analizar y comparar la eficacia y la seguridad de sus resultados y analizar la repercusión que éstos tienen sobre la conducta de cardiólogos, neurólogos y demás profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de los pacientes con FA.

Nuevos anticoagulantes orales

El dabigatrán, inhibidor directo de la trombina, ha sido el primer nuevo anticoagulante oral en ser aprobado por la FDA, luego de los exitosos resultados obtenidos en un amplio

ensayo clínico, prospectivo, abierto y aleatorizado, del que participaron 18.113 pacientes, con una mediana de 2.0 años de seguimiento.

Los participantes recibieron dabigatrán en dosis de 110 mg o 150 mg, dos veces al día, o warfarina en una dosis ajustada. El fármaco se excreta fundamentalmente por vía renal y tiene escasas interacciones farmacológicas y ninguna interacción con la dieta. Además, presenta un rápido comienzo de acción (una a 2 horas), una corta vida media (12 a 17 horas) y no requiere evaluación de laboratorio de rutina.

Las dos dosis de dabigatrán evaluadas resultaron ser no inferiores a warfarina en la prevención del criterio principal (ACV de cualquier tipo o embolismo sistémico); de hecho, la dosis más alta fue superior a warfarina. Ambas dosis resultaron no inferiores a warfarina en la prevención del ACV isquémico (también en este caso, la dosis más alta fue superior). Asimismo, la presencia de ACV hemorrágico fue significativamente inferior con ambas dosis de dabigatrán en comparación con warfarina, mientras que la tasa de hemorragias graves fue significativamente menor con la dosis más baja de dabigatrán, pero no con la dosis más alta.

También, ambas dosis obtuvieron una mayor probabilidad de causar dispepsia en comparación con warfarina. La dosis más alta mejoró la mortalidad por causa vascular en comparación con warfarina, aunque se asoció con una mayor tasa de infarto de miocardio y de hemorragia gastrointestinal grave.

Un análisis de subgrupo, que se llevó a cabo para evaluar la eficacia de dabigatrán en pacientes con ataque isquémico transitorio o ACV previo, reveló resultados similares. Sin embargo, en esta subpoblación, ninguna de las dos dosis evaluadas logró reducir significativamente la tasa de ACV isquémico en comparación con warfarina, sobre todo en los pacientes de riesgo más alto.

El dabigatrán, en dosis de 150 mg, dos veces por día (o 75 mg, dos veces por día, en el caso de insuficiencia renal grave), ha sido aprobado en muchos países y por la FDA para la prevención del ACV y la formación de coágulos como consecuencia de una FA. Es importante evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento a fin de determinar la dosis adecuada.

El segundo anticoagulante oral nuevo aprobado por la FDA es el rivaroxabán. Se trata de un inhibidor directo del factor Xa que tiene una vida media de 6 a 10 horas; dos tercios de su excreción se producen por vía renal. Un estudio aleatorizado y a doble ciego, del que participaron 14 264 pacientes, comparó rivaroxabán (20 mg/día [15 mg si el clearance de creatinina era de 30 a 49 ml/min]) con warfarina en una dosis ajustada durante un seguimiento promedio de 1.94 año.

En este estudio, a diferencia de los otros, el 90% de los pacientes con FA debía tener 3 factores o más de riesgo o un trombo embolismo previo, mientras que los demás ensayos requirieron sólo un factor de riesgo e incluyeron un número menor de pacientes con ACV previos.

Los resultados sobre la eficacia del rivaroxabán demostraron su no inferioridad comparado con warfarina, tanto en el análisis por intención de tratar como en el análisis por protocolo. Asimismo, se alcanzó superioridad en el análisis por protocolo, pero no en el análisis por

intención de tratar. Los pacientes tratados con rivaroxabán obtuvieron tasas similares de hemorragias graves que los que recibieron warfarina (con mayor número de hemorragias de origen gastrointestinal), pero con tasas más bajas de hemorragias fatales e intracraneales.

Por último, apixabán es otro inhibidor directo del factor Xa con alta biodisponibilidad y con vida media de 8 a 15 horas. El 25% de su excreción se produce por vía renal. Este agente ha sido investigado en 2 ensayos clínicos. El primero fue un estudio aleatorizado y a doble ciego del que participaron 5 599 pacientes que no estaban en condiciones de recibir terapia con antagonistas de la vitamina K.

Los participantes fueron tratados con 5 mg de apixabán o aspirina (81 mg o 324 mg). El ensayo fue interrumpido tempranamente luego de 1.1 año de seguimiento debido a que el apixabán resultó ser significativamente más eficaz que la aspirina en la prevención del resultado principal (ACV de cualquier tipo o embolismo sistémico). El número de eventos hemorrágicos fue similar con las dos medicaciones.

El segundo estudio sobre apixabán fue un ensayo aleatorizado y a doble ciego que comparó 5 mg de la sustancia, dos veces por día, con warfarina, en 18 201 pacientes con FA durante un seguimiento promedio de 1.8 año. También en este caso apixabán resultó ser superior a warfarina.

Los pacientes que recibieron apixabán tuvieron menor número de ACV (tanto isquémicos como hemorrágicos), émbolos sistémicos y hemorragias graves en comparación con los tratados con warfarina. Las complicaciones hemorrágicas gastrointestinales fueron similares en los dos grupos en estudio, pero las intracraneales fueron significativamente menos en el grupo de tratamiento con apixabán.

Análisis comparativo

Los tres anticoagulantes nuevos descritos presentan importantes ventajas respecto de la warfarina. Todos tienen un perfil farmacológico estable, menor número de interacciones farmacológicas y, prácticamente, no se ven afectados por la dieta del paciente. Además, no requieren monitorización regular en la gran mayoría de los casos, aunque deben realizarse ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que se encuentran en los extremos del peso corporal.

Estas sustancias son tan eficaces o, en algunos casos, más eficaces que la warfarina, y con un mejor perfil de efectos adversos. Sin embargo, al igual que con cualquier otro anticoagulante oral, la posibilidad de hemorragias sigue siendo motivo de preocupación, aunque se observó una tasa significativamente más baja de hemorragias intracraneales en comparación con la warfarina.

Igualmente, los ensayos mencionados permiten destacar algunas diferencias importantes entre los tres fármacos. Tanto apixabán como rivaroxabán fueron analizados mediante un diseño a doble ciego, mientras que el ensayo que evaluó el dabigatrán fue de diseño abierto. Este tipo de diseño se considera menos riguroso y con mayor probabilidad de presentar ciertos sesgos por parte del investigador. Asimismo, tanto dabigatrán como apixabán se administran en dos tomas diarias, lo cual no es ideal para favorecer el cumplimiento terapéutico; en cambio, rivaroxabán ofrece una dosificación en una toma

diaria, lo que favorece el cumplimiento, aunque podría no conferir suficiente protección entre las dosis, dada su vida media.

En cuanto a la eficacia de los agentes en estudio, los tres resultaron ser no inferiores a warfarina; dabigatrán y apixabán fueron superiores en el análisis por intención de tratar, mientras que rivaroxabán demostró superioridad sólo en el análisis por protocolo. Asimismo, el estudio que investigó rivaroxabán exploró una población más vulnerable y de más alto riesgo; los resultados demostraron que, en comparación con warfarina, esta sustancia constituye una alternativa menos riesgosa en pacientes de edad avanzada o con enfermedades más graves.

Se comprobaron otras diferencias entre los fármacos en estudio. El dabigatrán en dosis de 150 mg fue la única medicación que demostró una disminución significativa en la tasa de ACV isquémicos en comparación con warfarina. Apixabán resultó ser tan seguro como la aspirina en relación con la presencia de hemorragias, y demostró ser tan eficaz como la warfarina para la prevención del ACV isquémico. También, apixabán fue la única droga que logró disminuir la mortalidad en forma estadísticamente significativa. Por último, tanto apixabán como rivaroxabán fueron bien toleradas, mientras que dabigatrán tuvo una tasa estadísticamente más alta de interrupción del tratamiento en comparación con warfarina.

Más allá de la información disponible, aún quedan muchos interrogantes que resolver respecto de cuál será el uso más eficaz de estos nuevos anticoagulantes orales en la práctica clínica. Por ejemplo, será necesario investigar la heterogeneidad en la respuesta de los distintos grupos de riesgo a fin de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos mediante una eficiente selección de los pacientes. También, queda por evaluar, entre otras cuestiones, si estos nuevos agentes generarán eficazmente un mejor cumplimiento terapéutico que la warfarina y si su elevado costo tendrá repercusión sobre la aceptación en el mercado.

Conclusiones

Los nuevos anticoagulantes orales descritos en el presente trabajo, tomados como grupo, fueron tan eficaces como la warfarina en la prevención del ACV cardioembólico en pacientes con FA, y parecen ser más seguros ya que presentan menos complicaciones hemorrágicas intracraneales o ACV hemorrágicos.

Por lo tanto, estas sustancias ofrecen una forma más práctica, y potencialmente más segura de mantener una anticoagulación óptima, por lo que deberían alentar a los médicos a utilizar más ampliamente este tipo de agentes en los pacientes con FA. Los nuevos anticoagulantes mencionados constituyen una opción terapéutica alternativa a los antagonistas de la vitamina K y representan un verdadero progreso en la prevención del ACV

Dres. Katsnelson M, Sacco RL, Moscucci M
SIIC

[Circulation 125\(12\):1577-1583, Mar 2012](#)

