



ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Revisión bibliográfica narrativa

Ciclo de Metodología científica II – 2017
Grupo N°52

Integrantes

Br. Romina Florencia Pereira Martínez

Br. Susana Elizabeth Pereyra Ramos

Br. Virginia Inés Peyre Vergara

Br. María Sofía Rijo Mendiola

Br. María Sofía Rivero Silvera

Br. Valentina María Rodríguez Chape

Orientador

Prof. Adj. Dr. Federico Roca

Clínica Médica 2, Hospital Pasteur

INDICE

Páginas

- 2. Resumen e Introducción
- 3. Metodología
- 4. Dabigatrán
- 6. Rivaroxabán
- 8. Apixabán
- 10. Discusión
- 12. Conclusión
- 13. Bibliografía

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca supraventricular más frecuente. La misma determina un riesgo elevado de embolias sistémicas, siendo la anticoagulación el tratamiento farmacológico de elección para la prevención de las complicaciones mencionadas.

Durante décadas el tratamiento anticoagulante de elección fueron los antagonistas de vitamina K, especialmente Warfarina, pero en los últimos años se han desarrollado anticoagulantes orales directos, destacando el uso de Dabigatrán, Apixabán y Rivaroxabán. Estos fármacos han cambiado las estrategias de tratamiento de la fibrilación auricular no valvular y su prescripción ha aumentado paulatinamente.

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia acumulada hasta el momento actual, sobre los beneficios y seguridad de los anticoagulantes orales directos (AOD) en el tratamiento de la Fibrilación Auricular no valvular, haciendo énfasis en los estudios de vida real.

Para esta revisión se utilizaron bases de datos como PubMed, ScieLo, portal Timbó y biblioteca Cochrane.

Podemos concluir que los AOD han demostrado una eficacia y seguridad superior o igual a Warfarina, evidenciada en los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, no está claro aún, si existen diferencias significativas entre los distintos AOD, en cuanto a efectividad y seguridad, así como tampoco contamos con suficiente información sobre la repercusión en la práctica clínica debido a los escasos estudios de vida real. Se ha observado distintos perfiles de estos anticoagulantes que incita a la individualización de la terapia anticoagulante. Destacamos la carencia estudios comparativos entre los diferentes AOD.

Palabras clave: Fibrilación auricular, Accidente cerebrovascular, Anticoagulantes orales directos, Apixabán, Dabigatrán, Rivaroxabán.

Keywords: Atrial fibrillation, Stroke, Direct oral anticoagulants, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente, con una prevalencia de 20,9 millones de hombres y 12,6 millones de mujeres diagnosticados a nivel mundial. (1)

La FA, es una arritmia cardíaca supraventricular, que consiste en la actividad eléctrica desincronizada de la aurícula, evidenciándose en el electrocardiograma (ECG) la sustitución de las ondas p por una actividad desorganizada que altera la línea de base. Su importancia clínica, radica en la alta morbilidad que se le adjudica, en gran parte debido a la alta incidencia de embolias sistémicas. En este sentido, existe evidencia que ha demostrado un incremento de hasta cinco veces en el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular (ACV), siendo esta la complicación más temida (2) y a la que apuntan las estrategias terapéuticas para su prevención. Por una parte, se define como FA valvular a la que ocurre en presencia de estenosis mitral, válvulas protésicas o reparación valvular (3), entendiéndose por FA no valvular, en la ausencia de estas.

Distintas clasificaciones y scores han sido validados para definir en forma correcta el riesgo de ACV en la fibrilación auricular no valvular (FANV). Uno de los más utilizados, es el score de CHADS2, siendo este un esquema de estratificación del riesgo anual de presentar eventos embólicos.(2)

La anticoagulación, es el tratamiento farmacológico de elección para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en la FA. Los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) y dentro de éstos especialmente la Warfarina, ha sido el fármaco más utilizado desde la década del 90, debido a la vasta evidencia científica que confirma la eficacia y seguridad de este anticoagulante en la prevención del ictus y otras embolias arteriales sistémicas. (1)

En los últimos años, el desarrollo de los anticoagulantes orales directos (AOD) ha ampliado las opciones terapéuticas en la FA, tomando protagonismo en el tratamiento. Los más relevantes en este sentido son el inhibidor de la trombina, Dabigatrán y los inhibidores del factor Xa, Rivaroxabán y Apixabán(4). Estos tres fármacos tienen evidencia científica sólida sobre utilidad y seguridad, lo cual ha permitido su aprobación en el tratamiento preventivo de los fenómenos embólicos de la FA. (5)(6)(7)(8). No obstante lo anterior, la experiencia sobre su uso es relativamente escasa, siendo su aplicabilidad, foco de permanente revisión mediante la realización de “estudios de la vida real”.

El objetivo de esta revisión, es analizar la evidencia actual sobre las indicaciones y la seguridad de los AOD en el tratamiento de la FA.

Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos, PubMed, portal Timbó, ScieLo, y biblioteca Cochrane. Las palabras claves utilizadas fueron “Atrial fibrillation“, “Warfarina”, “Stroke”, “Direct Oral Anticoagulants” ,“Complication”, “Bleeding”, “MajorBleeding”, “Real life”,

“Real world”, “Dabigatran”, “Pradaxa”, “Rivaroxaban”, “Apixaban”, “Idarucizumab”, “Antidote”, adjuntando nexos booleanos “AND” y “OR”; se incluyó todo tipo de estudio encontrado (ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones) con una antigüedad de hasta 5 años, con especial énfasis en los estudios en vida real. Se incluyeron los ensayos clínicos RE-LY, ROCKET y ARISTOTLE.

Dabigatrán

Dabigatrán es un inhibidor competitivo de la trombina, el cual posee una vida media de 12 a 17 horas, siendo su eliminación 80% por vía renal.

El primer estudio de relevancia, que tuvo como objetivo evaluar su eficacia fue *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)*, un ensayo clínico, multicéntrico, donde participaron 18.113 pacientes. Su objetivo, se basó en demostrar la no inferioridad de Dabigatrán en relación a la Warfarina, para la prevención de eventos tromboembólicos y comparar los efectos adversos de mayor jerarquía, como son los sangrados mayores. La población en estudio, incluyó pacientes con diagnóstico de FANV documentada con un mínimo de seis meses y que asocien por lo menos: un evento de accidente cerebrovascular (ACV), ataque isquémico transitorio (AIT) previos, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) menor de 40%, insuficiencia cardíaca clase funcional II según la NYHA ó haber aumentado los síntomas en los últimos seis meses, tener una edad de al menos 75 años ó entre 65 a 74 años, asociado a diabetes, hipertensión o coronariopatía. Los criterios de exclusión del estudio, fueron ACV en los últimos 14 días o ACV grave en los últimos seis meses, valvulopatías, insuficiencia renal con clearance de creatinina menor de 30ml/min/1,73m², sangrados graves previos, enfermedad hepática y embarazo. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a tres grupos, un grupo con Warfarina y otros dos grupos con Dabigatrán a dosis de 110mg y 150mg dos veces al día. La Warfarina se administró de forma abierta, ajustando el INR para mantener el rango terapéutico entre 2 a 3. Los eventos que se consideraron para la medida de efectividad de los fármacos y su comparación, fueron la presencia de ACV, embolias sistémicas y hemorragia mayor. Otros factores de relevancia fueron IAM, embolia pulmonar y hospitalización.

Los resultados, mostraron la incidencia de ACV en 182 pacientes del grupo de Dabigatrán 110mg, 134 en el grupo de Dabigatrán 150mg y 199 en el grupo de Warfarina. De los pacientes que recibieron Warfarina, el porcentaje medio de tiempo dentro del rango terapéutico con INR entre 2 a 3, fue del 64,4%. Ambas dosis de Dabigatrán, resultaron ser no inferiores en efectividad en relación a la Warfarina. La dosis de 150mg de Dabigatrán, demostró superioridad frente a Warfarina (valor P

< 0,001) mientras que la dosis de 110mg evidenció no inferioridad (valor $P < 0,001$), sin embargo no demostró superioridad ($P = 0,34$).

Respecto a la aparición de eventos hemorrágicos mayores, se registró una similar incidencia en el grupo de Dabigatrán 150mg y Warfarina, con tasas de 3,11% y 3,36% anuales respectivamente. En el grupo Dabigatrán 110mg, la incidencia fue 2,71% por año. Se evidenció mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal, con dosis de Dabigatrán 150mg en contraste con Warfarina.

El efecto adverso más frecuente, asociado al tratamiento con Dabigatrán, fue la dispepsia (11,8% para 110mg y 11,3% para 150mg, en comparación a 5,8% de la Warfarina), siendo la cuarta causa de abandono del tratamiento. Por otro lado, la principal causa de abandono fue la propia decisión del paciente.

El ensayo RE-LY no demostró hepatotoxicidad asociada a Dabigatrán, sin embargo, fueron excluidos pacientes con elevación de las transaminasas y debido a que el seguimiento del ensayo fue de dos años, carece de evidencia del riesgo hepático a largo plazo. Se destaca una tendencia mayor de infarto agudo de miocardio en los grupos de Dabigatrán comparado con Warfarina, asociado al efecto cardioprotector que se le adjudica a este último fármaco (valor $P = 0,07$ para 110mg y un valor $P = 0,048$ para 150mg).

El beneficio del Dabigatrán, fue significativo en los pacientes que presentaron peor control del INR con Warfarina, ya que en los que poseen un adecuado control del mismo el beneficio del Dabigatrán disminuye. Por tanto, estaría mayormente indicado en pacientes que no toleran Warfarina, que no tienen adherencia al tratamiento por los controles y monitorización del INR, o en los que sus valores en rango terapéutico son muy lábiles. (7)

Posterior al ingreso de los AOD al mercado, se realizaron estudios de la vida real debido a la necesidad de observar el impacto, aplicabilidad y seguridad de estos fármacos en la práctica clínica diaria.

En un estudio descriptivo y retrospectivo, que incluyó 316 pacientes, se evaluó la eficacia y seguridad del Dabigatrán, comparando sus resultados con los del RE-LY. La incidencia de ictus isquémico, con dosis de 150mg cada 12 horas, fue menor que en el RE-LY. Si bien se trata de un estudio descriptivo, la relación en la efectividad se mantiene. Por otro lado, en lo que respecta a la seguridad del fármaco, se constató una menor incidencia de sangrado mayor y menor, siendo un 8,73% y un 2,71% por año respectivamente, en comparación a los resultados obtenidos en el RE-LY. En este estudio la mayor causa de abandono, fue la dificultad en la accesibilidad al fármaco. (5)

Los ensayos RE-LY y *Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic VTE* (RE-COVER),(9) evaluaron el riesgo de sangrado gastrointestinal, concluyendo que el tratamiento con Dabigatrán, se asocia a mayor riesgo de los

mismos (RR, 1,50; IC 95%, 1,20 a 1,89; y RR, 1,51; IC 95%, 1,00 a 2,30, respectivamente), incrementándose en un 50% y sugiriendo por lo tanto, que en los pacientes con riesgo elevado de sangrado gastrointestinal, se debería optar por un AVK.

En contrapartida a esto, en el RE-COVER se obtuvo como resultado, la menor incidencia de sangrados intracraneales, intraarticulares e intramusculares, con el uso de este anticoagulante en comparación a los AVK (RR, 0,29; IC 95%, 0,13 a 0,65).

Solo en el estudio RE-LY, se evaluó la mortalidad en los pacientes bajo tratamiento con Dabigatrán y Warfarina. Los resultados muestran que en el tratamiento con Dabigatrán, existió una tendencia al descenso de la mortalidad general, asociado probablemente a su eficacia en la prevención de ACV y embolias sistémicas en los pacientes con FA. (10)

La reticencia en la prescripción del fármaco, se encuentra asociada a las complicaciones hemorrágicas y a la falta de un protocolo de actuación ante las mismas, pero con la introducción del Idarucizumab como antídoto, podría plantearse un aumento en la seguridad del uso de Dabigatrán en la práctica clínica. (5). Idarucizumab (Praxbind) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que disminuye los niveles de Dabigatrán no ligado, debido que tiene mayor afinidad por la trombina que este.(11). Si bien no contamos con evidencia sólida en reducción de sangrado y mortalidad, el uso del Idarucizumab ha demostrado una reducción del efecto anticoagulante de Dabigatrán en pacientes sanos.(12)

Por último, mencionamos que se ha comparado la efectividad de Dabigatrán, con otros antagonistas de la vitamina K. Un estudio que compara Acenocumarol con Dabigatrán, demostró la no inferioridad de este último en relación al AVK. Los resultados mostraron que el riesgo de embolismo sistémico fue de 0,8% por año en Dabigatrán y 1,0% por año en Acenocumarol. El riesgo de sangrado mayor, fue 2,1% por año en Dabigatrán y 4,3% por año en Acenocumarol. (13)

Rivaroxabán

El Rivaroxabán es un inhibidor reversible y directo del factor Xa. Luego de su ingesta vía oral, se absorbe rápidamente, con una gran biodisponibilidad. Su principal vía de eliminación es la renal, con un porcentaje de excreción del 66%. (14)

El estudio *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)*, es el principal estudio que justifica la utilidad del Rivaroxabán en la FA no valvular (FANV). Se trata

de un ensayo clínico controlado, doble ciego, publicado en el año 2011. El objetivo de este estudio, fue demostrar la no inferioridad del Rivaroxabán con respecto a la Warfarina, en la prevención del stroke o embolia sistémica en los pacientes con FA no valvular. Se incluyeron pacientes con riesgo de embolia moderado o alto, establecido mediante la escala de CHADS₂ (2 o más criterios). Se administró Rivaroxabán en dosis de 20mg diarios ó 15mg diarios, en pacientes con clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min/1,73m², con una mediana de tiempo de seguimiento de 840 días.

Se demostró que el Rivaroxabán no es inferior a la Warfarina, en cuanto a la variable principal: ACV o embolia sistémica, que ocurrieron en 188 pacientes del grupo de Rivaroxabán (1,7% por año) y en 241 pacientes del grupo con Warfarina (2,2% por año); la relación de riesgo en el grupo Rivaroxabán fue 0,79; IC 95%, 0,66 a 0,96; P <0,001 para no inferioridad.

En cuanto al riesgo de hemorragia, no hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante, entre los dos grupos estudiados (3,6% y 3,4%, respectivamente, P = 0,58), aunque el sangrado intracraneal sucedió con menor frecuencia en el grupo de Rivaroxabán (0,5% versus 0,7% por año; HR, 0,67; IC 95%, 0,47 a 0,93; P = 0,02). El riesgo de sangrados gastrointestinales fue mayor con Rivaroxabán que con Warfarina, con 224 episodios hemorrágicos (3,2%), en comparación con 154 eventos en el grupo con Warfarina (2,2%, P < 0,001). (8) Sin embargo, los estudios realizados en condiciones de práctica clínica habitual, no sólo no han confirmado este mayor riesgo, sino que, en general, han encontrado un menor riesgo de hemorragias gastrointestinales. (15)

Si bien el ROCKET-AF, es el principal estudio que compara estos dos anticoagulantes, se han realizado diversas críticas. Las más relevantes en relación a este, son: los pacientes con una puntuación de CHADS₂ < 2 fueron excluidos del ensayo, en el que se comparó Rivaroxabán con Warfarina, por lo que no hubo evidencia de estos. (16) Es importante remarcar que los pacientes tratados con Warfarina en este estudio, permanecieron en rango terapéutico de INR 55% del tiempo. Esto ha sido una de las principales críticas de los hallazgos del ROCKET-AF, debido al hecho de que el Rivaroxabán fue comparado con el peor grupo tratado con Warfarina, lo que pudo maximizar las diferencias entre los tratamientos. (17)

Posteriormente a este estudio principal, se han elaborado revisiones y ensayos clínicos en donde se comparan beneficios y limitaciones del Rivaroxabán, utilizado en pacientes en “la vida real”.

En cuanto a los artículos en la vida real, se analiza “*Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non valvular atrial fibrillation patients*”, siendo este un diseño retrospectivo de cohortes paralelas, que evaluó la eficacia del Rivaroxabán y Warfarina. En este estudio participaron 3.654 usuarios de Rivaroxabán y 26.825 usuarios de Warfarina, con una puntuación de CHADS₂ mayor o igual 1, mayores de 18 años, con diagnóstico de FANV. El tiempo

de duración de este estudio, fue desde noviembre del 2011 hasta julio del 2012. Entre las características propias de la población, se puede observar que es homogénea, con diferencias basales menores al 10%. La observación de usuarios de Rivaroxabán y Warfarina se realizó durante un promedio de 83 y 113 días, respectivamente ($P < 0,0001$). Las tasas de hemorragia mayor para los usuarios de Rivaroxabán y Warfarina fueron de 3,3 y 2,9 eventos por 100 personas por año (HR, 1,08; IC 95%, 0,71-1,64; $P = 0,7209$), mientras que las tasas correspondientes para hemorragia intracraneal fueron de 1,8 y 1,5 eventos por 100 personas al año respectivamente (HR, 1,17; IC 95%, 0,66 a 2,05; $P = 0,05905$) y 9,5 y 7 eventos por 100 personas por año para hemorragia gastrointestinal (IC 95%, 0,99 a 1,63; $P = 0,0590$). Las tasas de accidente cerebrovascular compuesto y embolia sistémica para los usuarios de Rivaroxabán y Warfarina, fueron 4,6 eventos y 5,9 eventos por cada 100 personas por año (HR, 0,77; IC 95%, 0,55 a 1,09; $P = 0,134$). Las tasas de tromboembolismo venoso, fueron significativamente más bajas para Rivaroxabán en comparación con los usuarios de Warfarina, con 2,9 y 7,1 eventos por 100 personas al año respectivamente (HR, 0,36; IC 95%, 0,24 a 0,54; $P < 0,0001$). Los usuarios de Rivaroxabán, tuvieron una persistencia significativamente mayor con terapia después de 3 meses (84,5% versus 75,6%; $P < 0,0001$) y después de 6 meses (81,5% versus 68,3%; $P < 0,0001$). (18)

Existen estudios descriptivos actuales sobre la experiencia en la utilidad del Rivaroxabán, en pacientes con FANV, que demostraron similares tasas de ACV y de sangrados que en el ROCKET-AF. (19)(20)

Apixabán

El Apixabán, es un inhibidor reversible y directo del factor Xa. Se administra oralmente, teniendo gran biodisponibilidad.(17)Se indica en una dosis de 5mg dos veces por día. El fármaco tiene una vida media de 8-15 horas y se elimina predominantemente a través del metabolismo hepático (75%), y el 25% restante es excretado por los riñones. (21)

El estudio *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE), es el ensayo que documenta y acredita la utilización del Apixabán, en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de ACV. El objetivo principal, fue determinar si el Apixabán era no inferior a la Warfarina, en la reducción de la tasa de ACV (isquémico, hemorrágico o de causa incierta) o embolismo sistémico, entre los pacientes anteriormente mencionados. El objetivo secundario, fue constatar si Apixabán era superior a Warfarina, con respecto al objetivo primario y a las tasas de sangrado mayor y muerte por cualquier

causa. Se comparó la utilización de Apixabán (dosis de 5mg dos veces al día) con Warfarina en 18.201 pacientes, con un tiempo de seguimiento medio de 1,8 años.

El Apixabán comparado con Warfarina, demostró no ser inferior en cuanto al objetivo primario, logrando una reducción significativa del riesgo de ACV o embolia sistémica, que ocurrieron en 212 pacientes (1,27% por año) y 265 pacientes (1,60% por año), respectivamente (HR, en el grupo Apixabán fue 0.79; IC 95%, 0,66 a 0,95; $P < 0,001$ para no inferioridad y $P = 0,01$ para superioridad).

En cuanto a los objetivos secundarios, se constató que la tasa de muerte por cualquier causa, fue menor en el grupo de Apixabán que en el de Warfarina (3,52% por año versus 3,94% por año; HR, 0,89; IC 95%, 0,80 a 0,99; $P = 0,047$). En relación al sangrado mayor, este ocurrió en 327 pacientes en el grupo de Apixabán (2,13% por año) y en 462 pacientes en el grupo de Warfarina (3,09% por año) con un HR, 0,69; IC 95%, 0,60 a 0,80; $P < 0,001$, demostrándose diferencias significativas. En el grupo de Apixabán, la tasa de hemorragia intracraneana, fue de 0,33% por año y de 0,80% por año, en el grupo de Warfarina.(8)

El estudio *Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patient with atrial fibrillation: Dresden NOAC registry*, de tipo observacional de cohorte, se centró en evaluar la seguridad y eficacia de Apixabán comparando la dosis estándar de 5mg cada 12hs y la dosis reducida de 2,5mg cada 12hs, esta última, indicada en aquellos pacientes que cumplían con alguna de las características mencionadas en el ensayo ARISTOTLE, por considerarse a estos pacientes con mayor riesgo basal de sangrados.

En los resultados se observó mayor incidencia de eventos embólicos que en el ensayo ARISTOTLE (2,4% paciente año a 1,3% paciente año en ARISTOTLE); los autores se lo adjudican a que en este estudio se tomó en cuenta los eventos de AIT como punto para evaluar la eficacia, el cual no fue considerado en el ARISTOTLE. A pesar de ello, en la evaluación de la seguridad del fármaco, las incidencias de sangrados fueron similares.

Las conclusiones verifican la eficacia de Apixabán sobre Warfarina con la dosis estándar, al comparar la incidencia de ACV en relación a la obtenida en el ARISTOTLE, pero no se logró evaluar correctamente la eficacia de la dosis reducida, por errores en la selección de esta cohorte.(22)

En el estudio observacional *Non-major bleeding with Apixaban vs Warfarina*, se realizó una revisión de historias clínicas, utilizando la población incluida en el ensayo ARISTOTLE.

Se evaluó la incidencia de sangrados no mayores (aquellos que requirieron atención médica y/o suspensión del fármaco) en relación a los tratamientos con Apixabán vs Warfarina.

En dicho estudio se evidenció, que los sangrados no mayores fueron más frecuentes en el grupo de Warfarina que Apixabán (9,4% a 6,4%).(23)

Discusión

En cuanto a la eficacia de los AOD en los ensayos clínicos RE-LY, ARISTOTLE y ROCKET-AF, se constató que Dabigatrán a dosis de 150mg dos veces al día presentó superioridad frente a Warfarina; Dabigatrán a dosis de 110mg dos veces al día, Rivaroxabán a dosis de 20mg día y Apixabán a dosis de 5mg dos veces al día evidenciaron no inferioridad en comparación a Warfarina.

Es importante remarcar que los pacientes tratados con Warfarina en el estudio ROCKET-AF, permanecieron en rango terapéutico de INR solo 55% del tiempo que duró este ensayo, lo que es considerablemente menor que en el RE-LY (64,4%) y en el ARISTOTLE (66%). (17)

Los estudios de la vida real mantienen la misma relación de efectividad para los respectivos fármacos.

Además, estos estudios agregan evidencia sobre la adherencia al tratamiento que sin duda se relaciona con la efectividad del mismo. Apixabán fue el anticoagulante con mayor persistencia, con una tasa de 82%; siendo 69% para Rivaroxabán y menor con Dabigatrán y Warfarina de 64% (valor $P < 0,001$). (24)

Ante la posibilidad de prescribir un AOD, es de importancia tener presente factores como la dosis, la vida media de los medicamentos en sangre y la vía de eliminación. Respecto a esto, todos los AOD presentan un porcentaje importante de eliminación renal por lo que no se recomienda su administración con filtrado glomerular menor a 30ml/min/1,73m². El Dabigatrán se elimina en un 80% por vía renal, por tanto la terapia con dosis de 150 mg dos veces día, no se recomienda en pacientes con un clearance de creatinina menor a 30ml/min/1,73m². Si bien no hay evidencia sólida, la Administración Federal de Alimentos y Drogas (FDA) sugiere que en pacientes con FG entre 30 y 15 ml/min/1,73m² se ajuste la dosis a 75mg 2 veces al día. (25)

En el caso de Rivaroxabán, debido a su eliminación renal del 66% (14) se recomienda que en pacientes con un filtrado glomerular entre 50 y 30 ml/min/1,73m² se administre una dosis reducida de 15mg día del fármaco (4).

Apixabán se elimina predominantemente a través del metabolismo hepático en un 75%, y el 25% restante es excretado por los riñones. Por lo anterior, no es necesario hacer un ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve-moderada, a menos que se llegue a una función renal con clearance de creatinina menor a 15 ml/min/1,73m², en este caso la dosis debería reducirse a 2,5 mg dos veces día. En dicha recomendación no se cuenta con evidencia sólida. (26)

En el análisis de la seguridad, los ensayos clínicos aleatorizados tomaron como puntos a evaluar, la incidencia de eventos hemorrágicos en general, sangrados gastrointestinales y sangrados intracraneales.

En la evaluación de los eventos hemorrágicos mayores, en el estudio RE-LY se observaron incidencias similares en el grupo tratado con 150mg de Dabigatrán y en el prescripto con Warfarina, de 3,11% y 3,36% anual respectivamente; mientras que en el grupo tratado con 110mg de Dabigatrán, se constató una menor tasa de incidencia anual de 2,71%. Similares resultados, fueron obtenidos en el estudio ROCKET-AF, donde no hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado mayor (3,6% y 3,4%, respectivamente; HR, 1,04; IC 95%, 0,90 a 1,20; P = 0,58). En contrapartida a estos hallazgos, en el ensayo clínico ARISTOTLE, la tasa de incidencia en el grupo tratado con Apixabán fue significativamente menor en relación a Warfarina (2,13% y 3,09%, respectivamente; HR, 0,69; IC 95%, 0,60 a 0,80; P < 0,001).

En cuanto al riesgo de sangrados gastrointestinales, estos fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con Rivaroxabán y con Dabigatrán 150mg, mientras que en los pacientes tratados con Apixabán no se pudo afirmar la superioridad en la seguridad, debido a un valor P no significativo (P = 0,37).

La hemorragia intracraneal, fue mayor en los pacientes a los cuales se les indicó Warfarina (0,74%), en comparación con aquellos tratados con Dabigatrán con dosis de 110 mg (0,23%) y con dosis de 150mg (0,30%), P < 0,05 para ambos. En cambio, el sangrado intracraneal resultó significativamente menor en los pacientes tratados con Apixabán (HR, 0,42; IC 95%, 0,30 a 0,58; P < 0,001) y Rivaroxabán (0,5% por año; HR, 0,67; IC 95%, 0,47 a 0,93; P = 0,02).

En los estudios de vida real, se mantiene la relación de superioridad en la seguridad. En un estudio descriptivo, que comparó los AOD entre sí, con Warfarina y anticoagulantes no orales, se concluyó, que el riesgo hemorrágico general fue menor con Apixabán (HR, 0,79, IC 95%, 0,70-0,90; P < 0,05) en comparación a Warfarina, mientras que se observó un riesgo aumentado en el grupo de Rivaroxabán al compararlo con Warfarina (HR 1,15, IC 95% 1,07-1,24; valor P < 0,05), lo cual fue vinculado a su incrementado riesgo de sangrados gastrointestinales encontrado en este estudio (HR, 1,35; IC 95%, 1,20 a 1,52; P < 0,05). El riesgo de eventos hemorrágicos no difirió entre el grupo tratado con Dabigatrán y el tratado con Warfarina (HR, 0,91; IC 95%, 0,80 a 1,04; P < 0,05).

Cuando se comparó a los tres AOD entre sí, se observó que el riesgo de eventos hemorrágicos, fue mayor en el grupo de Rivaroxabán (HR, 0,69; IC 95%, 0,60 a 0,79 para Apixabán y HR, 0,79; IC 95%, 0,69 a 0,92 para Dabigatrán; ambos con P < 0,05), manteniendo la misma relación para los sangrados gastrointestinales, (HR, 0,53; IC 95%, 0,42 a 0,68 para Apixabán; HR, 0,70; IC 95%, 0,55 a 0,89 para Dabigatrán, ambos comparados con Rivaroxabán; valor P < 0,005).(24)

En otros estudios observacionales, anteriormente citados, también se destacó una menor incidencia de sangrados no mayores para los pacientes tratados con Apixabán, cuando se los compara con Warfarina.(23)

Es relevante mencionar que el único AOD que posee un antídoto aprobado para su uso, es el Dabigatrán.

Conclusión

Los AOD han demostrado una eficacia y seguridad superior o igual a Warfarina, evidenciada en los ensayos clínicos aleatorizados.

Si bien todos han demostrado su utilidad en la práctica clínica, se ha de tener en cuenta los perfiles de estos anticoagulantes, remarcando la necesidad de individualizar el tratamiento en base a las características de cada paciente, destacando el riesgo hemorrágico y la función renal.

Debido a que la aprobación e introducción al mercado de estos fármacos es reciente, no se ha generado una experiencia clínica tan exhaustiva como la obtenida para el manejo de los AVK. Ante esto se resalta la necesidad del desarrollo de más estudios en vida real para la obtención de una evidencia más sólida, que permita un vasto abordaje terapéutico.

Asimismo se destaca la ausencia de ensayos clínicos que comparen los AOD entre si, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad.

Bibliografía

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.
2. Lip GYH, Unido R, Schotten U, Bajos P, Reino IS, Ernst S, et al. *GuiasClinicasFA_ESC_2011*. 2011;63(12):1–83.
3. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanes F, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. 2015;108(10):530–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.06.002>
4. Duque-Ramírez M, Díaz-Martínez JC, Aristizábal-Aristizábal JM, Velásquez-Vélez JE, Marín-Velásquez JE, Uribe-Arango W. Anticoagulantes orales directos para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol [Internet]*. 2016;23:82–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.013>
5. Álvarez-Otero J, de la Fuente-Aguado J, Arias-Castaño JC, González-González L, Puerta-Louro R, Araújo-Fernández S. Dabigatrán: experiencia en la práctica clínica habitual. *Rev Clínica Española [Internet]*. 2015;215(7):385–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256515001757>
6. Lefkowitz MP, Rizkala AR, Pharm D, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, et al. *New England Journal*. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
7. James SK, Stenestrand U, Lindback J, Carlsson J, Schersten F, Nilsson T, et al. *New England Journal*. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1933–11945.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. *New England Journal*. *Clin Trials*. 2010;363:411–22.
9. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med [Internet]*. 2009;361(24):2342–52. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355777090>
10. Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials

- on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;113(6):1066–74.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440332>
11. Pollack C V., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1707278. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707278>
 12. Available P, Antidote AS, Bleeding TO, Pradaxa F. PRAXBIND AVAILABLE AS ANTIDOTE. 2016;116(6):22–3.
 13. Korenstra J, Wijtvliet EPJ, Veeger NJGM, Geluk CA, Bartels GL, Pasma JL, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in “real-world” patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(9):1319–27.
 14. Ansell J. Warfarin Versus New Agents: Interpreting the Data. *Hematology* [Internet]. 2010;2010(1):221–8. Available from: <http://www.asheducationbook.org/cgi/doi/10.1182/asheducation-2010.1.221>
 15. Barrios V, Escobar C. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxaban en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular. *Semergen* [Internet]. 2017;43(3):222–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerng.2016.01.016>
 16. Agency C, Cadth H. CADTH Therapeutic Review Recommendations Recommendations for Antithrombotic Agents for. 2013;(March).
 17. Giorgi MA, Miguel LS. Rivaroxaban in atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8(1):525–31.
 18. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014;30(7):1317–25. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2014.907140>
 19. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145–53.
 20. Tamayo S, Peacock WF, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major

bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A pharmacovigilance study of 27 467 patients taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015;38(2):63–8.

21. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Stojanovic RM, Prostran MS, Lip GYH. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Focus on apixaban. *Adv Ther.* 2012;29(6):491–507.
22. Helmert S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K, Tittl L, et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44(2):169–78.
23. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Held C, Hanna M, Vinereanu D, et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart* [Internet]. 2017;103(8):623–8. Available from: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2016-309901>
24. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;
25. Car D, Rahmat NA, Lip GYH. Cómo seleccionar el mejor NOAC para los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Urug Cardiol.* 2015;30:371–83.
26. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11):3–8.