



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada, Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: AT1120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseducacionpoliticayvalores.com/>

Año: XI Número: 1. Artículo no.:143 Período: 1ro de septiembre al 31 de diciembre del 2023

TÍTULO: Eficacia de los Anticoagulantes Orales Directos (DOAC) en la terapia antitrombótica para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

AUTORES:

1. Med. Pablo Danilo Jurado Carrera.
2. Esp. María Belén Muñoz Padilla.
3. Esp. Verónica Alicia Vega Martínez.

RESUMEN: El objetivo de este estudio es analizar las características de los anticoagulantes orales directos (DOACs) y determinar cuál de ellos es el más adecuado según las características clínicas de cada paciente; para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva en MEDLINE a través de la base de datos PUBMED, utilizando términos como "DOACs", "tratamiento de la FA con DOACs", "tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular", "anticoagulantes orales directos", "dabigatrán", "rivaroxabán" y "apixabán". Los resultados obtenidos revelaron que los DOACs reducen la tasa de sangrado en pacientes que requieren anticoagulación, y el apixabán mostró la menor tasa de sangrado y complicaciones cardiovasculares. En conclusión, se requiere un análisis riguroso para determinar el DOAC más adecuado en cada caso.

PALABRAS CLAVES: fibrilación auricular, anticoagulantes, antitrombótico, tratamiento, sangrado.

TITLE: Efficacy of Direct Oral Anticoagulants (DOAC) in antithrombotic therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation.

AUTHORS:

1. MD. Pablo Danilo Jurado Carrera.
2. Spec. María Belén Muñoz Padilla.
3. Spec. Verónica Alicia Vega Martínez.

ABSTRACT: The objective of this study is to analyze the characteristics of direct oral anticoagulants (DOACs) and determine which of them is the most appropriate according to the clinical characteristics of each patient. For this, an exhaustive search was carried out in MEDLINE through the PUBMED database, using terms such as "DOACs", "treatment of AF with DOACs", "antithrombotic treatment of atrial fibrillation", "direct oral anticoagulants", "dabigatran", "rivaroxaban" and "apixaban". The results obtained revealed that DOACs reduce the bleeding rate in patients requiring anticoagulation, and apixaban showed the lowest rate of bleeding and cardiovascular complications. In conclusion, a rigorous analysis is required to determine the most appropriate DOAC in each case.

KEY WORDS: atrial fibrillation, anticoagulants, antithrombotic, treatment, bleeding.

INTRODUCCIÓN.

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente y está asociada con un incremento de dos veces en el riesgo de muerte (Dogliotti et al., 2013) y cinco veces en el riesgo de ataque cerebrovascular (ACV) (Ogata et al., 2010), representando un importante problema de salud pública a nivel mundial. En los últimos 20 años, los ingresos hospitalarios por FA han aumentado en 60% y se estima que la prevalencia de FA se triplicará para el año 2050 (Raghavan et al., 2009).

El riesgo de ACV en pacientes con FA no es homogéneo y depende de factores de riesgo adicionales (Eriksson et al., 2009; Stangier, 2008). Una prevención eficaz del ACV implica anticoagulación oral, y tanto los antagonistas de la vitamina K (AVK, por ejemplo, Warfarina) y los anticoagulantes orales

directos (DOAC) han sido recomendados por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (Johansson et al., 2011).

Todos los DOAC han sido estudiados en ensayos clínicos randomizados, bien diseñados y de gran escala, y han sido evaluados extensamente mediante metaanálisis, mostrando una reducción de la mortalidad total, mortalidad cardiovascular, sangrado intracraneano y sangrado global en comparación con la Warfarina (Kubitza & Haas, 2006; Eerenberg et al., 2011).

Frente a la disponibilidad de diversos DOAC, depende el perfil de cada paciente para la selección apropiada de un DOAC acorde a las características del paciente. Es importante comprender tres secciones: a) enfoque inicial al elegir un anticoagulante oral (ACO); b) el tiempo en rango terapéutico (TTR) en pacientes tratados con Warfarina, y c) selección de un DOAC en poblaciones específicas.

Los DOAC poseen múltiples ventajas particularmente con respecto a la conveniencia para el paciente; existe sin embargo, escasa evidencia para recomendar uno sobre otro y no hay información de comparación directa entre cada uno de ellos. Las sugerencias se basan en sus perfiles farmacológicos.

Los cuatro DOAC aprobados pueden ser divididos en dos grupos: (i) inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) e (ii) inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Dado que cada uno de los DOAC tiene propiedades levemente diferentes, su prescripción debe basarse en las características de cada caso (Johansson et al., 2011).

DESARROLLO.

Metodología.

Los resultados presentados en este trabajo fueron mediante una búsqueda realizada en MEDLINE, a través de *PUBMED*, utilizando como criterios los términos: “DOACs”, “tratamiento FA con DOACs”, “Fibrilación auricular tratamiento antitrombótico”, “anticoagulantes orales directos”, “dabigatrán”, “rivaroxabán”, “apixabán”.

Posteriormente, se realizaron nuevas búsquedas en base al material seleccionado y a los artículos que investigaron el uso de anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular no valvular, enfatizando el análisis en el tratamiento antitrombótico, seleccionando aquellos que significarán un avance en la investigación, con especial interés en los ensayos randomizados disponibles.

Criterios de inclusión.

En los criterios de inclusión están:

- ✚ Que sean artículos que indican el uso de anticoagulantes directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- ✚ Tipo de Idioma: Inglés y Español.
- ✚ Artículos de los últimos 5 años de publicación.

Criterios de Exclusión.

En los criterios de exclusión están:

- Artículos que no permitan el ingreso libre a la información.
- Artículos con más de 5 años de publicación.

Aspectos farmacológicos de los DOACS.

Los cuatro nuevos anticoagulantes con desarrollo clínico más avanzado son dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (Dogliotti et al., 2013; Ogata et al., 2010; Raghavan et al., 2009). Al contrario que los anticoagulantes disponibles hasta el momento, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos; aunque su unión a la zona catalítica de la trombina o del factor Xa es reversible. Su inicio de acción es rápido, tanto como el de las heparinas subcutáneas. Hay otros fármacos en desarrollo, como el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina), pero no tienen estudios en fase III finalizados (Stangier, 2008; Johansson et al., 2011).

Rivaroxabán.

El rivaroxabán es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa. Se une al centro activo del factor Xa y lo inhibe de manera reversible y competitiva. Inhibe el factor Xa libre y el Xa unido en el complejo protrombinasa. Se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 80%. La comida no interfiere en su absorción. El pico plasmático se consigue a las 3 horas y la semivida es de 5-9 horas en adultos jóvenes y 11-13 horas en ancianos. Un tercio se excreta vía renal sin metabolizar, y el resto de forma inactiva vía renal y en heces en partes iguales.

Como otros inhibidores directos del factor Xa, el rivaroxabán prolonga el tiempo de protrombina y reduce el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). La mejor prueba para monitorizar su concentración en plasma es la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa) (Kubitza & Haas, 2006). Hay datos preclínicos de que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico puede ser de utilidad para corregir las alteraciones biológicas en la hemostasia (Eerenberg et al., 2011); no obstante, esto puede no reflejar su eficacia en el sangrado producido por el rivaroxabán (Godier et al., 2012).

Apixabán.

El apixabán es un inhibidor selectivo y reversible del centro activo del factor Xa. Al igual que el rivaroxabán, inhibe el factor Xa libre y el que está unido en el complejo protrombinasa. El fármaco se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%. El pico plasmático se consigue a las 3h y su semivida puede oscilar entre 8 y 15h. Aproximadamente, el 25% se excreta vía renal, mientras que el resto aparece en las heces (Pinto et al., 2007). La alteración de las pruebas de hemostasia es similar a la que produce el rivaroxabán. Carece de antídoto y es posible que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico sea de utilidad.

Dabigatrán etexilato.

El dabigatrán etexilato se transforma por las esterasas en dabigatrán, que es su metabolito activo. Es un inhibidor directo de la trombina. La biodisponibilidad vía oral es baja, del 6%. El pico plasmático se consigue en 2h y la semivida es de 8h tras una dosis única y de 12-17h tras múltiples dosis. El 80% se elimina vía renal sin metabolizar.

El dabigatrán prolonga el TTPA y tiene un efecto mínimo en el tiempo de protrombina. Prolonga el tiempo de trombina de una manera dependiente de la dosis. Aunque esta es una prueba habitual en los laboratorios de hemostasia y es muy sensible a fármacos inhibidores de la trombina, no es útil para monitorizar su efecto por ser demasiado sensible. Existe una variación del tiempo de trombina, el tiempo de trombina diluido con plasma, que tiene una excelente correlación con la concentración plasmática del dabigatrán.

El dabigatrán también prolonga el tiempo de ecarina de manera dependiente de la dosis. El tiempo de ecarina y el tiempo de trombina diluido con plasma son las pruebas más recomendables para evaluar las concentraciones de dabigatrán (Stangier et al., 2007).

Efectos adversos e interacciones.

A pesar de que se espera un menor número de interacciones farmacológicas con los anticoagulantes orales directos DOAC (Heidbuchel et al., 2013), aún existen numerosas interacciones relevantes. Los médicos clínicos deben ser conscientes de los efectos farmacocinéticos de las drogas concomitantes, especialmente los inhibidores e inductores de la glicoproteína de permeabilidad (P-gp) y el citocromo P3A4 (CYP3A4).

P-gp es uno de los transportadores de fármacos y su actividad está modulada por numerosas drogas, hierbas y componentes de los alimentos. El CYP3A4, parte del citocromo P450 hepático, está expresado en el hígado de los individuos adultos y es responsable por el metabolismo oxidativo de numerosos fármacos (Eikelboom & Weitz, 2010). De forma general, los inductores de P-gp y CYP3A4

reducen la biodisponibilidad y los niveles plasmáticos de sus sustratos, mientras que los inhibidores de P-gp y CYP3A4 incrementan la biodisponibilidad y el nivel plasmático de sus sustratos.

Todos los NOAC son sustratos de P-gp y su absorción es dependiente del sistema de P-gp intestinal (Shapiro & Shear, 2002). Los inhibidores del factor Xa están afectados tanto por los inhibidores como por los inductores de la P-gp y el CYP3A4; sin embargo, edoxabán es metabolizado por CYP3A4 en menor medida (< 5%) que rivaroxabán y apixabán (Stöllberger & Finsterer, 2015). El dabigatrán no está involucrado de forma significativa con la actividad de CYP3A4.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp, como por ejemplo los antifúngicos azules, no deben ser coadministrados con DOAC debido a que incrementan el área bajo la curva con aumentos paralelos de las concentraciones máximas, colocando al paciente en mayor riesgo de sangrado. El tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP3A4 y P-gp también debe ser evitado o ser utilizado con precaución. Edoxabán representaría quizá la excepción, mientras que con apixabán esta interacción puede llevar a reducciones en las concentraciones plasmáticas (Hashimoto et al., 1993).

Para el dabigatrán, los inhibidores de P-gp y la disfunción renal pueden incrementar aún más su concentración plasmática. Una dosis reducida de dabigatrán (75 mg dos veces al día) está recomendada cuando se utiliza en combinación con potentes inhibidores de P-gp en pacientes con clearance de creatinina (ClCr) 30-50 mL/min.

No se recomienda el uso de dabigatrán para pacientes con ClCr < 30 mL/min si se administra concomitantemente un inhibidor de P-gp. La coadministración de inductores potentes de P-gp también debe ser evitada debido a la reducción en la concentración de dabigatrán, sometiendo a los pacientes a un mayor riesgo de trombosis (Heidbuchel et al., 2013; Scaglione, 2013).

En resumen y con un enfoque práctico, las drogas más importantes que aumentan las concentraciones de todos los DOAC son verapamilo, amiodarona y dronedarona, y se debe tener mayor precaución en aquellos pacientes con disfunción renal. La terapia concomitante con inductores e inhibidores

moderados y potentes del CYP3A4 y P-gp requerirá de un ajuste de dosis o discontinuación de los DOAC. Los pacientes deben ser controlados por la presencia de sangrados o la pérdida del efecto anticoagulante en estas situaciones.

La disfunción renal.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y fibrilación auricular (FA) tienen riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos. Un $\text{ClCr} < 50\text{-}60 \text{ mL/min}$ es un factor de riesgo independiente para ACV y embolia sistémica (Shapiro & Shear, 2002). Los cuatro DOAC tienen diferentes características en su eliminación renal: dabigatrán es el que tiene la mayor depuración renal (hasta un 80%), mientras que edoxabán, rivaroxabán y apixabán tienen una depuración renal de 50%, 36% y 27% respectivamente.

En el Reino Unido, el método estándar para determinar la función renal es la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), aunque no fue designada para guiar el ajuste de dosis de las drogas. Las guías de práctica clínica sobre DOAC de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco (EHRA) de la ESC han sugerido la utilización del clearance de creatinina, calculado por la ecuación de Cockcroft y Gault, debido a que todos los ensayos clínicos con DOAC han utilizado este método para estimar la función renal y realizar indicación de drogas y ajuste de dosis (Stöllberger & Finsterer, 2015).

Disfunción hepática.

La alteración de la función hepática puede afectar la coagulación y los pacientes tienen un riesgo incrementado de sangrado. La categorización recomendada y más ampliamente utilizada para describir el grado de disfunción hepática es la clasificación de Child-Pugh: A, B y C o leve, moderada y severa (Shapiro & Shear, 2002). Existe limitada información acerca del uso de DOAC en presencia de disfunción hepática.

Los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE excluyeron a los pacientes con disfunción hepática significativa (de acuerdo con los niveles basales de ALT (Stöllberger & Finsterer, 2015), AST (Shapiro

& Shear, 2002), ALP (Hashimoto et al., 1993) o bilirrubina total (Frost et al., 2015), así como a pacientes con enfermedad hepática activa (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis crónica activa y cirrosis). La monitorización de la función hepática durante el desarrollo de estos estudios no mostró ningún elemento de toxicidad (Mueck et al., 2013); sin embargo, se han producido regulaciones y restricciones para identificar a pacientes en riesgo y aquellos que requieren ajuste de dosis o tienen contraindicaciones.

El dabigatrán no tiene metabolización hepática. La disfunción hepática moderada no ha mostrado afectar la farmacodinamia o farmacocinética del dabigatrán, por lo que puede ser administrado sin ajuste de dosis en este grupo (Hashimoto et al., 1993). El dabigatrán se encuentra contraindicado en el estadio Child-Pugh C, cuando existe elevación de las enzimas hepáticas mayor a dos veces el límite superior de referencia, así como en presencia de disfunción hepática que comprometa la sobrevida (Pinto et al., 2007).

DOAC en el tratamiento antitrombótico de FA no valvular. Evidencia clínica.

La anticoagulación oral es muy efectiva en prevenir recurrencias embólicas:

1. En muchos pacientes no se prescribe.
2. Es difícil lograr una adherencia adecuada al tratamiento y los controles.
3. Existen interacciones con la dieta y otros fármacos que modifican el nivel terapéutico.
4. Pueden llevar a un aumento de la tasa de sangrado.

Según los resultados del Registro Garfield (n: 9971), 57% de los pacientes con Fibrilación Auricular (FA) reciben tratamiento con antagonistas de la vitamina K. De este grupo, el 81.5% presenta un registro del RIN en la historia clínica, y entre ellos, el 43% tiene un nivel adecuado de anticoagulación estimado por el tiempo en rango terapéutico mayor al 60%; es decir, que un registro del mundo real, solo el 20% esta anticoagulado con un rango adecuado.

Estos factores han llevado a la búsqueda de agentes alternativos, como los fármacos antitrombóticos orales.

Su ventaja hipotética respecto a los dicumarínicos es que no requieren control de los niveles de anticoagulación, mantiene su actividad en el trombo rico en plaquetas (no se une al factor 4 plaquetario) y poseen una respuesta anticoagulante predecible dado que no se une a las proteínas plasmáticas (Pinto et al., 2007).

Dabigatrán.

Dabigatrán, un inhibidor oral de la trombina que se administra a dosis fijas y que no requiere monitorización, se muestra más eficaz que la Warfarina en la prevención del ictus y del embolismo sistémico, sin aumentar la tasa de complicaciones hemorrágicas.

En pacientes con fibrilación auricular (FA), la Warfarina previene el 64% de los ictus comparada con placebo. La Warfarina solo se prescribe actualmente a dos tercios de los pacientes con fibrilación auricular en los que está indicada. Se apuntan varios factores como responsables de este uso subóptimo de la Warfarina: sus interacciones con alimentos y fármacos, la molestia que supone la monitorización periódica de la razón normalizada internacional (INR), el riesgo de hemorragia y la percepción de que en el mundo real su efectividad promedia tan solo un 35%. Esto explica la necesidad de investigar nuevos anticoagulantes orales.

El dabigatrán es un inhibidor oral de la trombina. Una esterasa sérica lo convierte en su forma activa. No participa, por tanto, el citocromo p-450, por lo que es menos susceptible a interacciones con fármacos y alimentos y a polimorfismos genéticos que afecten su efectividad. No se necesita ni ajustar la dosis ni monitorizar el nivel de anticoagulación.

El RE-LY es un estudio aleatorizado y multicéntrico en el que han intervenido 44 países de los cinco continentes, representados por un total de 951 centros hospitalarios (Frost et al., 2015).

Se incluyó a 18.113 pacientes con fibrilación auricular (FA) y por lo menos un factor de riesgo de tromboembolia. Se les distribuyó aleatoriamente en tres ramas de tratamiento. En una de ellas, los pacientes (n = 6.022) recibían Warfarina en régimen abierto y se requería que los investigadores mantuvieran a los pacientes en razón internacional normalizada [INR] 2-3 el mayor tiempo posible. En las otras dos ramas, los pacientes recibieron etexilato de dabigatrán en dosis de 110 mg/12 h (n = 6.015) o 150 mg/12 h (n = 6.076). La dosificación de estas ramas del fármaco en estudio se realizaba por aleatorización y sin que el investigador ni el paciente la conocieran.

El estudio comparó dabigatran (a dos dosis distintas: dosis alta 150 mg/12h y dosis baja 110 mg/12h) con Warfarina y al menos un factor de riesgo embólico (ictus o AIT previo, FE inferior a 0.40, insuficiencia cardiaca en clase II o superior, edad de 75 años o superior y edad de 65 a 74 años asociada a hipertensión, diabetes o coronariopatía)

El seguimiento se prolongó durante 2 años. La tasa anual de ictus o embolismo sistémico (end point primario) fue significativamente menor con dabigatran a dosis altas (1.11%) que con dabigatran a dosis bajas (1.53%; OR 0.91) o Warfarina (1.69%; OR 0.66).

La tasa anual de hemorragia mayor fue de 3.36% con la Warfarina, 2.71% con dabigatrán a dosis bajas (P=0.003) y 3.11% con dabigatrán a dosis altas (P=0.31).

La tasa anual de ictus hemorrágico fue significativamente menor con dabigatrán (ambas dosis) que con Warfarina (0.35% vs 0.12% vs 0.10%). No hubo diferencias significativas en la tasa anual de mortalidad total entre dabigatrán y Warfarina.

La calidad del tratamiento con Warfarina en el estudio fue valorada mediante porcentaje de tiempo en el que el INR estaba en rango terapéutico y se situó en un 64% (cifra similar a la conseguida en el estudio ACTIVE), lo que puede considerarse muy aceptable y superior a la que se logra en el mundo real. Los participantes del estudio asignados a Warfarina hubieran necesitado estar en el rango terapéutico de INR el 79% del tiempo para conseguir una tasa de ictus tan baja como con lograda con

dosis altas de dabigatrán. Incluso con autocontrol domiciliario de la anticoagulación y dosificación basada en la farmacogenética no se consigue ese grado de calidad de la anticoagulación oral.

Las tasas de infarto, aunque fueron mayores con el dabigatran, suponen que solo 1 paciente de 500 tratados con dabigatrán en vez de Warfarina padeció un infarto. Las tasas de dispepsia fueron más altas con dabigatrán, lo que hizo que se abandonara el tratamiento más frecuentemente que con la Warfarina (21% vs 16.6%).

La hepatotoxicidad (niveles de transaminasas al menos 3 veces por encima del rango normal) de dabigatrán solo fue del 2%, no superior a la de la Warfarina y tres veces menos que la observada con ximelagatrán.

El seguimiento del estudio fue de tan solo 2 años, por lo que habrá que estar atentos al perfil de seguridad del fármaco a largo plazo. Los inhibidores de la P-glicoproteína -verapamil, amiodarona y quinidina- elevan considerablemente los niveles séricos de dabigatrán.

Se puede concluir, que comparado con la Warfarina, dabigatrán a la dosis de 150 mg cada 12 horas es más efectivo en la prevención de ictus y embolismos sistémicos y a la dosis de 110 mg cada 12 horas es más seguro (causa menos hemorragias mayores).

Rivaroxabán.

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) (ClinicalTrials.gov number: NCT00403767) es uno de los tres estudios comparativos con Warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular en los que se demostró la ventaja de los nuevos anticoagulantes en la prevención de ictus y embolia sistémica (Mueck et al., 2013).

En él participaron más de 1.178 hospitales en 45 países para reclutar a 14.264 pacientes con FA, siguiendo un protocolo establecido por un comité científico independiente y patrocinado por Bayer y Johnson & Johnson Pharmaceuticals. Resumidamente, se trata de un ensayo clínico multicéntrico a

doble ciego y con distribución aleatoria en dos grupos: Warfarina ajustada a un INR objetivo entre 2 y 3 o rivaroxabán en una única dosis diaria de 20mg (15mg/día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49ml/min).

Los resultados del estudio ROCKET justificaron la aprobación del rivaroxabán por las agencias reguladoras de medicamentos de Europa y Estados Unidos, que han tenido un impacto en las nuevas guías con recomendaciones terapéuticas y contribuirán a cambiar la estrategia de prevención de ictus y embolia sistémica en el contexto de la fibrilación auricular.

Para comprender los resultados y las implicaciones clínicas de este ensayo clínico, es conveniente detallar algunos aspectos del diseño del protocolo y del análisis estadístico.

Se incluyó a pacientes con fibrilación auricular *persistente* o *paroxística* documentada en al menos dos episodios y criterios de riesgo embólico moderado o alto, determinado por el antecedente de embolia previa o una puntuación CHADS₂ ≥ 2 . El número de pacientes sin embolia previa y no más de dos criterios de riesgo se limitó al 10% de la población seleccionada, y el 54% de los enfermos habían sufrido ya algún episodio embólico; por lo tanto, la población incluida en este estudio es de alto riesgo, con una puntuación promedio de la escala CHADS₂ de 3,5 puntos.

El objetivo principal fue determinar si el rivaroxabán no era inferior a la Warfarina para el objetivo principal de ictus de cualquier causa o embolia sistémica en la población tratada según el protocolo; es decir, pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, no presentaron violaciones importantes del protocolo y tenían datos de seguimiento estando en tratamiento hasta al menos 2 días antes de la presentación clínica de alguno de los componentes del objetivo principal de eficacia (n = 14.054). Si este objetivo se cumplía, se planeó un segundo análisis de superioridad en la población de análisis de seguridad (n = 14.236) (que incluyó a los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación y tuvieron seguimiento, independientemente del cumplimiento de la medicación, aunque debían estar recibiendo medicación al menos hasta 2 días antes de la valoración

de episodios clínicos). Además, se planeó realizar un análisis por intención de tratar; es decir, por grupo de medicación asignado y hasta el final del seguimiento, independientemente de la medicación recibida (n = 14.264). La información detallada de estas poblaciones se encuentra en la publicación original del estudio.

En el análisis de intención de tratar no se observaron diferencias significativas en el objetivo de eficacia: el 2,1 y el 2,4% por año en los grupos de rivaroxabán y Warfarina respectivamente ($p < 0,001$ para no inferioridad; no significativo, $p = 0,12$, para superioridad). En esta población por intención de tratar (todos los enfermos), la incidencia anual de ictus o embolia sistémica durante el tratamiento fue del 1,7% en el grupo de rivaroxabán y el 2,2% en el grupo de Warfarina ($p < 0,02$). En la población por intención de tratar, después de suspenderse el tratamiento, la incidencia anual de ictus o embolias fue similar en ambos grupos: el 4,7 y el 4,3% ($p = 0,58$).

Apixabán.

En los pacientes con fibrilación auricular (FA), el apixabán es superior a la Warfarina para prevenir el accidente cerebro-vascular (ACV) o el embolismo sistémico (ES), causa menos sangrados y reduce la mortalidad", dijo el Doctor Christopher B. Granger, del centro de Investigación Clínica Duke, Durham, Carolina del Norte, Estados Unidos, durante su presentación acerca de los resultados primarios del estudio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STrOke and other ThromboemboLic Events in atrial fibrillation).

En este estudio clínico randomizado y doble ciego, apixabán (5 mg, dos dosis diarias) fue comparado con la Warfarina (rango de RIN 2.0 a 3.0) en 18.201 pacientes enrolados en 39 países (Gnoth et al., 2011).

Los participantes presentaban fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo adicional para accidente cerebro vascular (por ejemplo, edad ≥ 75 años, ACV previo, accidente isquémico transitorio (AIT) y evento embólico sistémico (EES)). Los pacientes tenían una edad promedio de 70 años (rango

intercuartilo de 63 a 76 años), y ~65% eran hombres. La media del score CHADS2 fue de 2,1 (\pm 1,1), y ~15% tenía deterioro moderado de la función renal (clearance de creatinina entre 30 y 50 mg/dL).

El análisis primario fue un test de no inferioridad de apixabán versus Warfarina (retención de al menos 50% de la reducción de accidente cerebrovascular y embolia sistémica por Warfarina en estudios previos (RR 0.62). Se fijó un límite superior de IC 99% <1044, equivalente al 50% del límite inferior de IC 95% 1.88, observado en la comparación relativa de riesgo de placebo versus Warfarina en 6 estudios previos. Se estimó, que la ocurrencia de 448 eventos en 18000 pacientes sería necesario para la comprobación de esta hipótesis con 90% de potencia. El análisis secundario fue un test de superioridad respecto al punto final primario y la tasa de hemorragia mayor y mortalidad por toda causa.

La tasa de sangrados mayores (definida por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia [ISTH, por sus siglas en inglés]) fue el primer objetivo de seguridad. Los análisis secundarios estudiaron la superioridad del apixabán con respecto a la Warfarina en cuanto a la mortalidad por cualquier causa y para el punto final primario accidente cerebro vascular + embolia sistémica. La duración promedio del seguimiento fue de 1,8 años.

El porcentaje promedio de tiempo (TTR) durante el cual el nivel de RIN se mantuvo en rango terapéutico (2.0 a 3.0) fue del 62,2%, similar al del estudio RE-LY que utilizó dabigatrán (20). Se observó que un número significativamente mayor de sujetos que estaban siendo tratados con Warfarina discontinuaron el tratamiento (27,5%) en comparación con el grupo tratado con apixabán (25,3%; $p=0,001$), aunque las discontinuaciones debido a eventos adversos fueron similares (apixabán 7,6% vs Warfarina 8,4%).

Las tasas anuales del punto final primario fueron del 1,27% para el apixabán en comparación con 1,60% para la Warfarina (Razón de Riesgo: *RR; RR, 0,79; IC 95%, 0,66 a 0,95; $p<0,001$ y 0,014) para no inferioridad y superioridad, respectivamente.

Los beneficios del apixabán fueron consistentes en todos los principales subgrupos. El tratamiento con apixabán también redujo de manera significativa las tasas de sangrado mayor, hemorragia intracraneana y muerte por cualquier causa en un 31% ($p < 0,001$), 58% ($p = 0,001$), y 11% ($p = 0,047$), respectivamente.

El accidente cerebro vascular (ACV) hemorrágico se redujo significativamente en los pacientes tratados con apixabán 0.24%/año vs 0,47%/ año, $p < 0,001$); sin embargo, los índices de ACV isquémico (0,97%/año vs 1,05%/año, $p = 0,42$) e infarto de miocardio (0,53%/año vs 0,61%/año, $p = 0,37$) fueron similares en los dos grupos de tratamiento. A lo largo de los 22 meses del período de tratamiento, el uso de apixabán previno 6 ACV, 15 sangrados mayores y 8 muertes por cada 1000 pacientes en comparación con los tratados con Warfarina (Heidbuchel et al., 2013).

Los sangrados mayores según la clasificación de la Sociedad Internacional de Trombosis y hemostasia (ISTH) se redujeron significativamente con apixabán (2,13%/año vs 3,09%/año, $p < 0,001$; con reducciones considerables en los sangrados severos según la clasificación GUSTO en 54% ($p < 0,001$) y los sangrados mayores según la clasificación TIMI en 43% ($p < 0,001$).

Se observaron dos interacciones significativas en el análisis de subgrupos en cuanto a seguridad. Los pacientes con diabetes y los pacientes con función renal normal no mostraron una reducción significativa en los sangrados mayores según la clasificación ISTH con apixabán, lo cual fue el caso de la población general.

En cuanto a otros efectos adversos, las tasas de función hepática anormal y los eventos hepáticos adversos serios fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

El apixabán se ha evaluado en dos estudios. En el estudio AVERROES (Stöllberger & Finsterer, 2015), se comparó apixabán con ácido acetilsalicílico en la prevención del ictus en pacientes con Fibrilación Auricular para quienes no se consideraba adecuada la Warfarina, basándose en unos criterios

preespecificados. Se distribuyó aleatoriamente a 5.599 pacientes a apixabán 5mg/12h o a ácido acetilsalicílico con dosis entre 81 y 324mg/24h.

El objetivo de eficacia (ictus o embolia sistémica) se observó en el 1,6%/año en el grupo de apixabán y el 3,7%/año en el grupo de ácido acetilsalicílico (HR=0,45; IC95%, 0,32-0,62; $p<0,001$). Las tasas de mortalidad fueron del 3,5%/año en el grupo de apixabán y el 4,4%/año en el grupo de ácido acetilsalicílico (HR=0,79; IC95%, 0,62-1,02; $p=0,07$). La hemorragia mayor se observó en el 1,4%/año en el grupo de apixabán y el 1,2%/año en el grupo de ácido acetilsalicílico (HR=1,13; IC95%, 0,74-1,75; $p=0,57$). Los sangrados intracraneales ocurrieron en el 0,4%/año en el grupo de apixabán y el 0,5%/año en el grupo de ácido acetilsalicílico. El estudio tuvo que suspenderse prematuramente al observarse una clara superioridad del apixabán: los pacientes que recibían apixabán mostraban menos eventos tromboembólicos sin incremento del riesgo hemorrágico, comparados con el grupo de ácido acetilsalicílico.

Resultados.

En la búsqueda de artículos y revistas, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se identificaron los puntos más significativos y con relevancia estadística, que es fácil de encontrar y su costo es muy bajo.

El RELY es un estudio que comparó dabigatrán (dosis alta 150 mg/12h y dosis baja 110 mg/12h) con Warfarina.

El seguimiento se prolongó durante 2 años. La tasa anual de ictus o embolismo sistémico e ictus hemorrágicos fue significativamente menor con dabigatrán.

La tasa anual de hemorragia con dabigatrán fue menor en relación con Warfarina con una estadísticamente significativa ($P=0.003$). No hubo diferencias significativas en la tasa anual de mortalidad total entre dabigatrán y Warfarina.

El estudio ROCKET, cuyo objetivo principal fue determinar si el rivaroxabán no era inferior a la Warfarina. En el análisis principal se cumplió el objetivo de no inferioridad para fenómenos embólicos (el 1,7 y el 2,2% por año en los grupos de rivaroxabán y Warfarina respectivamente; *hazard ratio* [HR] = 0,79; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,66-0,96; $p < 0,001$).

El estudio ARISTOTLE, estudio clínico randomizado y doble ciego, apixabán (5 mg, dos dosis diarias) fue comparado con la Warfarina (rango de RIN 2.0 a 3.0) en 18.201 pacientes.

El análisis primario fue un test de no inferioridad de apixabán versus Warfarina (retención de al menos 50% de la reducción de accidente cerebrovascular y embolia sistémica por Warfarina). El análisis secundario fue un test de superioridad respecto al punto final primario y la tasa de hemorragia mayor y mortalidad por toda causa.

Discusión.

La Fibrilación Auricular es un problema sanitario de primer orden para cualquier sociedad, puesto que causa síntomas a un elevado número de personas, y aumenta muy significativamente la probabilidad de sufrir ictus, lo que conlleva consecuencias devastadoras personales y sociales, y aumenta significativamente la mortalidad. Además, es la arritmia la que causa más ingresos hospitalarios, y en definitiva, un elevado gasto económico. Indudablemente, la anticoagulación oral con dicumarínicos es efectiva para disminuir el riesgo tromboembólico, pero se asocia a riesgo de sangrado y obliga a la monitorización de sus efectos, habitualmente de por vida.

La anticoagulación con dicumarínicos restringe la calidad de vida de las personas y obliga a tener en cuenta variables como la dieta, el alcohol y múltiples fármacos que interaccionan con ella aumentando o disminuyendo sus efectos. Así pues, es necesario desarrollar nuevos fármacos que permitan alterar el escenario, aumentando la eficacia y la seguridad del tratamiento anticoagulante y disminuyendo o aún mejor, eliminando los controles sistemáticos actuales de los efectos del tratamiento en la coagulación.

Actualmente, se están realizando diversos ensayos con dos dianas claramente diferentes. La primera se centra en la inhibición directa de la trombina (dabigatrán), la segunda es la inhibición del factor Xa (rivaroxabán, edoxabán, apixabán, etc.). El estudio RE-LY muestra un avance muy significativo, porque ofrece una alternativa de uso cómoda, eficaz y segura para el tratamiento anticoagulante de los pacientes con fibrilación auricular. Los pacientes con intolerancia a los dicumarínicos o quienes han sufrido eventos clínicos graves, como embolias o hemorragias por difícil control de la coagulación, probablemente pueden beneficiarse de las nuevas opciones terapéuticas. En relación con los posibles costes del tratamiento, no se debe comparar los costes de «fármaco nuevo» con los de «fármacos antiguos», sino las estrategias y los resultados obtenidos con ellos. En algunos países ya se han publicado estudios que muestran que dabigatrán es coste-efectivo en diversos contextos, especialmente para los pacientes con alto riesgo de sangrado o alto riesgo de tromboembolia, y en los contextos en que sea difícil un buen control de la INR.

La corta vida media del dabigatrán puede suponer una ventaja frente a los dicumarínicos en situaciones de sangrado. Como con cualquier fármaco, los pacientes deberán ser disciplinados con las tomas prescritas por su médico, que deberá reforzar el mensaje de la necesidad del cumplimiento terapéutico. Así pues, hay que interpretar los resultados del estudio RE-LY como un avance muy significativo en el tratamiento de los pacientes con FA que cumplían los criterios de inclusión del estudio y no presentaban los criterios de exclusión mencionados. En consecuencia, no se puede aplicar sus resultados a algunos grupos de pacientes (p. ej., en caso de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, pacientes con prótesis valvulares mecánicas, etc.), que probablemente se estudiarán en el futuro, pero para los que actualmente carecemos de datos.

Basándose en los resultados del estudio ROCKET, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó el empleo de rivaroxabán para reducir el riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA de origen no valvular, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su empleo con

una indicación similar: prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular con uno o más factores de riesgo como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, edad > 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente cerebral isquémico transitorio.

Considerando los resultados del estudio ROCKET, así como los resultados de los ensayos clínicos con apixabán y dabigatrán, y las recomendaciones de las agencias reguladoras, en las guías de práctica clínica los nuevos anticoagulantes, deberían estar considerados en la primera línea de la estrategia anticoagulante para la prevención de la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular.

El ARISTOTLE cierra una terna formada por el RE-LY (dabigatrán) y el ROCKET-AF (rivaroxabán), lo que pone de manifiesto el creciente interés de la industria farmacéutica por la fibrilación auricular. Es importante destacar, que ni el diseño es el mismo, ni las poblaciones son similares, ni el porcentaje de pacientes con un INR en rango es parecido (64% en el RE-LY, 55% en el ROCKET-AF y 62% en el ARISTOTLE). La variable de resultado principal del estudio está muy influida por el notable registro conseguido en ACV hemorrágicos (no así en los isquémicos, a diferencia de dabigatrán, con la dosis más alta); apixabán ha mostrado ser superior a Warfarina en términos de reducción de los ACV, la mortalidad por cualquier causa y las hemorragias mortales, graves y no graves (sin incrementar estadísticamente el riesgo de IAM).

CONCLUSIONES.

Con las evidencias actuales de excelentes datos con los DOAC, surge la pregunta de si son todos ellos iguales. La realidad es que con los datos disponibles no se puede responder definitivamente a esta pregunta. En los ensayos clínicos se comparó cada uno de los DOAC con Warfarina, pero no entre ellos. Además, las poblaciones incluidas en los estudios eran muy diferentes entre sí, salvo en el ARISTOTLE y en el RE-LY, que fueron más parecidas (que no idénticas). Así pues, no puede afirmarse con rigor que uno u otro DOAC sea significativamente superior o inferior; sin embargo,

existe alguna diferencia relevante entre los DOAC, como que dabigatrán y apixabán se administran dos veces al día, mientras que rivaroxabán y edoxabán se prescriben en una toma al día.

La monodosis puede facilitar el cumplimiento terapéutico, pero olvidar dosis implica más riesgo. La otra diferencia fundamental entre los DOAC reside en su vía de metabolización y eliminación. Parece lógico, que en pacientes con aclaramiento de creatinina próximo a 30 ml/min, la mejor opción no sea dabigatrán (sobre todo para pacientes ancianos, pues es más probable que se produzca un deterioro brusco de la función renal en caso de deshidratación, etc.); sin embargo, si la elección del fármaco depende de buscar máxima eficacia para reducir el ictus y la embolia sistémica, el dabigatrán a dosis de 150 mg/12 h ofrece la máxima eficacia. Si se busca la máxima seguridad, apixabán parece ofrecer el mejor perfil, mientras que rivaroxabán y edoxabán ofrecen la mayor comodidad de uso. Dabigatrán fue el primer DOAC en comercializarse, y por ello, ofrece la mayor experiencia clínica con datos publicados de seguimiento medio superiores a 4 años.

Finalmente, los diversos estudios de coste-efectividad de los DOAC realizados en diferentes países y por distintos autores, son bastante congruentes entre sí, y en general, concluyen que para los pacientes con mayor riesgo, bien de complicaciones tromboembólicas, bien de hemorragias, y los sujetos con mal control habitual de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, el empleo de DOAC parece la opción recomendable; sin embargo, a pesar de todas las evidencias y los estudios actualmente disponibles, la realidad es que el uso de DOAC es inferior por falta de conocimiento del manejo en los profesionales de la salud y por el costo que representa en relación a los antagonistas de la vitamina K.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Dogliotti, A., Paolasso, E., & Giugliano, R. P. (2013). Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clinical Cardiology*, 36(2), 61-67.

2. Eerenberg, E. S., Kamphuisen, P. W., Sijpkens, M. K., Meijers, J. C., Buller, H. R., & Levi, M. (2011). Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 124(14), 1573-1579.
3. Eikelboom, J. W., & Weitz, J. I. (2010). New anticoagulants. *Circulation*, 121(13), 1523-1532.
4. Eriksson, B. I., Quinlan, D. J., & Weitz, J. I. (2009). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical pharmacokinetics*, 48, 1-22.
5. Frost, C. E., Byon, W., Song, Y., Wang, J., Schuster, A. E., Boyd, R. A., ... & LaCreta, F. (2015). Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor X an inhibitor. *British journal of clinical pharmacology*, 79(5), 838-846.
6. Gnoth, M. J., Buetehorn, U., Muenster, U., Schwarz, T., & Sandmann, S. (2011). In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 338(1), 372-380.
7. Godier, A., Miclot, A., Le Bonniec, B., Durand, M., Fischer, A. M., Emmerich, J., ... & Samama, C. M. (2012). Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(1), 94-102.
8. Hashimoto, H., Toide, K., Kitamura, R., Fujita, M., Tagawa, S., Itoh, S., & Kamataki, T. (1993). Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *European journal of biochemistry*, 218(2), 585-595.
9. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., ... & Kirchhof, P. (2013). European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 15(5), 625-651.

10. Johansson, S., Cullberg, M., Eriksson, U. G., Elg, M., Dunér, K., Jensen, E., ... & Wåhlander, K. (2011). Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of AZD0837, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 49(4), 258-267.
11. Kubitza, D., & Haas, S. (2006). Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert opinion on investigational drugs*, 15(8), 843-855.
12. Mueck, W., Kubitza, D., & Becka, M. (2013). Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 76(3), 455-466.
13. Ogata, K., Mendell-Harary, J., Tachibana, M., Masumoto, H., Oguma, T., Kojima, M., & Kunitada, S. (2010). Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50(7), 743-753.
14. Pinto, D. J., Orwat, M. J., Koch, S., Rossi, K. A., Alexander, R. S., Smallwood, A., ... & Lam, P. Y. (2007). Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl) phenyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydro-1 H-pyrazolo [3, 4-c] pyridine-3-carboxamide (Apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *Journal of medicinal chemistry*, 50(22), 5339-5356.
15. Raghavan, N., Frost, C. E., Yu, Z., He, K., Zhang, H., Humphreys, W. G., ... & Zhang, D. (2009). Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug metabolism and disposition*, 37(1), 74-81.
16. Scaglione, F. (2013). New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clinical pharmacokinetics*, 52, 69-82.

17. Shapiro, L. E., & Shear, N. H. (2002). Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(4), 467-488.
18. Stangier, J. (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical pharmacokinetics*, 47, 285-295.
19. Stangier, J., Rathgen, K., Stähle, H., Gansser, D., & Roth, W. (2007). The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 64(3), 292-303.
20. Stöllberger, C., & Finsterer, J. (2015). Relevanz von P-Glykoprotein in der Schlaganfallprävention mit dabigatran, rivaroxaban und apixaban. *Herz*, 40, 140-145.

DATOS DE LOS AUTORES.

- 1. Pablo Danilo Jurado Carrera.** Médico Especialista en Cardiología. Docente de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Sede Ibarra, Ecuador. E-mail: ui.pablojc21@uniandes.edu.ec
- 2. María Belén Muñoz Padilla** Especializada en Endodoncia. Docente de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Sede Ibarra, Ecuador. E-mail: ui.mariamp47@uniandes.edu.ec
- 3. Verónica Alicia Vega Martínez.** Especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva. Docente de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Sede Ibarra, Ecuador. E-mail: ui.veronicavm93@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 5 de mayo del 2023.

APROBADO: 18 de junio del 2023.