



Revisión

Avances en el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular



Miguel Hernández Olmedo y Carmen Suárez Fernández*

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de mayo de 2014

Aceptado el 7 de julio de 2014

On-line el 3 de septiembre de 2014

Palabras clave:

Nuevos anticoagulantes orales

Anticoagulantes de acción directa

Fibrilación auricular

Ictus

Hemorragia intracraneal

RESUMEN

La fibrilación auricular es una patología muy prevalente y representa una de las causas más importantes de ictus invalidante. Las terapias antitrombóticas han reducido la incidencia de esta complicación, aunque son muchas las limitaciones que presentan y las dificultades que plantean. Como consecuencia, un número muy elevado de pacientes de alto riesgo no reciben un tratamiento adecuado. En los últimos años se han presentado 4 nuevos fármacos anticoagulantes orales (NACO) que cuentan con importantes ventajas frente a los antagonistas de vitamina K. Cuatro grandes ensayos de fase III han demostrado un perfil de eficacia y seguridad de los NACO al menos comparable al de warfarina en la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular (FANV) con riesgo trombótico moderado-alto, siendo su principal ventaja la reducción de la hemorragia intracraneal. La llegada de estos fármacos ha despertado grandes esperanzas en el manejo de estos pacientes, pero también nuevas incógnitas. Los escasos datos existentes en determinados subgrupos de pacientes frágiles, la ausencia de antidotos selectivos disponibles y particularmente su elevado coste representan hoy por hoy las principales limitaciones para su generalización.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Progress of anticoagulation therapy in atrial fibrillation

ABSTRACT

Atrial fibrillation is currently a very prevalent disease and it represents one of the most common causes of disabling stroke. Antithrombotic therapies have reduced the incidence of this complication although they pose many limitations and difficulties. As a result, a large number of high risk patients do not receive an appropriate treatment. In recent years, four new oral anticoagulants (NOAC) with relevant advantages in comparison to vitamin K antagonists have been released. Four large phase III clinical trials have demonstrated that NOAC are at least as safe and efficacious as warfarin in stroke prevention in non-valve atrial fibrillation patients with moderate-high thrombotic risk, being their main advantage the reduction in intracranial hemorrhage. The arrival of these drugs has caused great expectations in the management of these patients but also new doubts. Lacking data in some subgroups of frail patients, the absence of specific antidotes available and specially their high cost represent nowadays the main limitations for their generalization.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

New oral anticoagulants

Direct action anticoagulants

Atrial fibrillation

Stroke

Intracranial hemorrhage

Epidemiología de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, con una prevalencia estimada del 4,8% en la

población española¹ y con una estrecha asociación con la edad^{2,3}. Su prevalencia aumenta con el envejecimiento poblacional, y se calcula que en el año 2050 podría llegar a triplicarse⁴. La FA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos tromboembólicos (ET), multiplicando por 5 el riesgo de ictus⁵ y documentándose hasta en el 36% de los sufridos en mayores de 80 años⁶. El 20% de los ictus de causa indeterminada podrían ser secundarios a FA subclínica^{6,7}. Estos datos convertirían a esta

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csuarezf@salud.madrid.org (C. Suárez Fernández).

arritmia en la causa directa de unos 100.000-125.000 ictus anuales en Estados Unidos⁶. Los ictus secundarios a FA conllevan mayor mortalidad, discapacidad funcional y necesidad de encamamiento⁸, de lo que se deduce que esta patología representa un verdadero desafío sociosanitario y económico. El coste directo por persona atribuible a FA varía entre los 450 y 3.000 euros anuales, y se estima que podría incrementarse hasta un 20% si se incluyera también el coste indirecto. Hasta el 70% del total del gasto sanitario asociado a FA se relaciona directamente con la estancia hospitalaria, habiendo supuesto en el año 2005 en Estados Unidos un gasto aproximado de 6.500 millones de dólares⁹, lo que situaría a la FA en un nivel de impacto similar al de otras enfermedades crónicas como la diabetes.

La estrategia antitrombótica

Uno de los principales retos asociados al manejo de la FA ha sido el de reducir el riesgo de ET. La profilaxis antitrombótica se ha demostrado eficaz^{10,11}, pudiendo reducir su probabilidad desde un 20% mediante el tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (AAS) hasta un 64% con tratamiento anticoagulante, como es el caso de warfarina¹², lo que ha supuesto la generalización de los antivitaminas K (AVK) como tratamiento de referencia. Dichas estrategias conllevan un incremento del riesgo de hemorragia, lo que hace imprescindible contar con herramientas que ayuden a realizar una selección minuciosa de pacientes candidatos en los que el beneficio supere al riesgo de sangrado.

La escala CHADS₂¹³ es una herramienta sencilla y ampliamente validada para la clasificación de pacientes con FA en función del riesgo de ictus. Es la más utilizada y divide a los pacientes en 3 grupos de riesgo (bajo, medio y alto). La terapia anticoagulante estaría claramente indicada en pacientes con puntuación > 1, mientras que aquellos con puntuación de 0 no serían candidatos a tratamiento. En los pacientes del grupo intermedio sería recomendable iniciar tratamiento, siendo preferible la anticoagulación frente a la antiagregación¹⁴. La escala CHA₂DS₂VASc, aprobada más recientemente¹⁵, ha sido defendida por la Sociedad Europea de Cardiología¹⁶ por su capacidad de reducir el número de pacientes incluidos en el grupo intermedio¹⁷ y por su fiabilidad para detectar al verdadero paciente con bajo riesgo¹⁸. El uso de esta escala supondría un aumento considerable de pacientes con indicación de anticoagulación¹⁷. Junto a ellas, la escala HAS-BLED¹⁹, que considera 7 factores de riesgo a cada uno de los cuales atribuye 1 punto, identifica a los pacientes con una puntuación superior o igual a 3 como de alto riesgo de sangrado.

Desafortunadamente, los pacientes con mayor riesgo de ET son también los que presentan un mayor riesgo de sangrado, lo que ha supuesto que hasta el 30% de los pacientes con CHADS₂ superior a 1 no estén anticoagulados²⁰. Además, el mantenimiento de unos

valores óptimos de AVK puede ser complicado, llegando a existir una variabilidad de entre el 25 y el 75% del tiempo en rango terapéutico (TRT), lo que tiene un impacto tanto en la eficacia del tratamiento como en su seguridad²¹. La percepción del riesgo de hemorragia, especialmente intracraneal (HIC), en pacientes frágiles²⁰, así como las dificultades logísticas inherentes a los AVK (p. ej., monitorización de tratamiento o interacciones), conllevan un elevado número de pacientes de riesgo sin un tratamiento adecuado. Los datos obtenidos de la primera cohorte del registro GARFIELD²² muestran una tendencia al sobretratamiento en pacientes de bajo riesgo y a una terapia insuficiente en pacientes de alto riesgo.

Los nuevos anticoagulantes

En este contexto surgen los nuevos anticoagulantes orales (NACO), actualmente denominados anticoagulantes de acción directa (AAD). Tanto el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán), como los 3 inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), que han sido comparados frente a warfarina en ensayos de fase III hasta la fecha, cuentan con una serie de ventajas muy atractivas para el manejo de pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Ejercen una inhibición directa y reversible sobre factores específicos de la coagulación, con un inicio de acción rápido, y no requieren monitorización rutinaria²³. Sus vías de metabolización condicionan una respuesta y unas interacciones más predecibles en comparación con AVK. Las características farmacocinéticas de los 4 AAD se resumen en la [tabla 1](#). Uno de los inconvenientes que más temor despierta es la ausencia de antidotos específicos, aunque existen ya datos prometedores en plasma humano con un fragmento de anticuerpo para revertir la acción de dabigatrán²⁴ y un ensayo en fase II en marcha para testar un antidoto para inhibidores del factor X. Los 4 ensayos publicados hasta la fecha y que comparan eficacia y la seguridad de los AAD frente a warfarina son el estudio RE-LY²⁵, con dabigatrán, el ROCKET-AF²⁶, que testó rivaroxabán, el ARISTOTLE²⁷, con apixabán, y más recientemente el ENGAGE AF-TIMI 48²⁸, que evaluó edoxabán. Sus principales resultados se resumen en la [tabla 2a](#).

Resumen y comparativa

A día de hoy no existe ninguna comparación directa entre AAD, lo que dificulta la elección de uno frente a otro. En el último año se han publicado metaanálisis y comparativos con datos agrupados, pero no podemos obviar sus limitaciones. El riesgo trombotico de los pacientes entre los diferentes ensayos no fue uniforme, como no lo fue el tiempo de seguimiento ni el control del grupo warfarina (las características de los 4 ensayos se resumen en la [tabla 2b](#)).

Tabla 1
Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los AAD

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana	Ila	Xa	Xa	Xa
Biodisponibilidad (%)	3-7	66	50	62
Tiempo hasta C _{max} (h)	1-2	2-4	3-4	1-2
Unión a proteínas (%)	35	> 90	87	40-59
Metabolismo	Sustrato de P-gpt	Sustrato de P-gpt y CYP (32%)	Sustrato de P-gpt y CYP (25%)	Sustrato de P-gpt
Semivida (h)	12-17	5-13	8-15	6-11
Eliminación renal (%)	80	36	27	49
Interacciones	C disminuida con inductores de P-gpt (p. ej., rifampicina) y aumentado por inhibidores (p. ej., verapamilo, dronedarona)	C disminuida por inductores combinados de P-gpt y CYP3A4 (p. ej., carbamacepina) y aumentada por inhibidores combinados (p. ej., itraconazol)	C disminuida por inductores combinados de P-gpt y CYP3A4 (p. ej., rifampicina) y aumentada por inhibidores combinados (p. ej., ketoconazol)	C aumentada por inhibidores de P-gpt (p. ej., quinina, verapamilo)

AAD: anticoagulantes de acción directa; C: concentración; C_{max}: concentración máxima plasmática; P-gpt: transportador de P glucoproteína. Adaptado de Stambler⁵⁴.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798947>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798947>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)