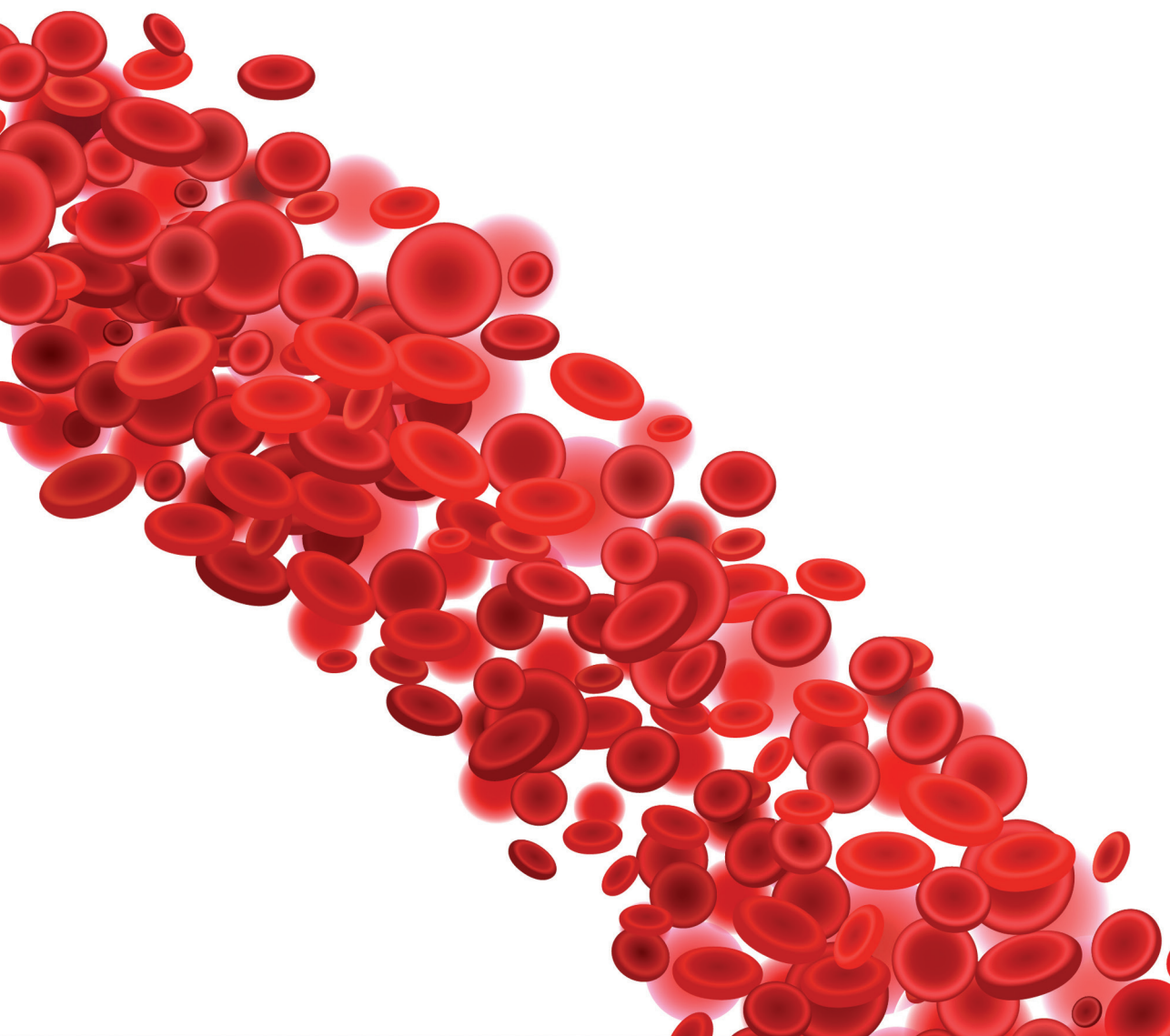


FARMACOLOGÍA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES



Director Ezequiel J Zaidel

Ezequiel J Zaidel

Farmacología de los anticoagulantes orales



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

PRIMERA EDICIÓN
ABRIL DE 2021

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

© 2021, Editorial Sciens S.R.L. ®
Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Índice

Director 06

Prólogo 10

Capítulo 1 - Introducción 11

Capítulo 2 - Coagulación normal y patológica 13

Capítulo 3 - Reseña de los anticoagulantes parenterales 19

Capítulo 4 - Farmacología de los antagonistas de la vitamina K 25

Capítulo 5 - Anticoagulantes orales directos 35

Capítulo 6 - Terapéutica anticoagulante en fibrilación auricular 47

Capítulo 7 - Terapéutica anticoagulante en la enfermedad tromboembólica venosa 75

Capítulo 8 - Anticoagulación como tratamiento de la enfermedad coronaria 58

Capítulo 9 - Estado actual del uso de los ACOD y visión a mediano y largo plazo 95

Director

Ezequiel José Zaidel

Formación médica y especializaciones

Médico, diploma de honor, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina.
Posgrado en cardiología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Residencia Hospital Argerich, Jefe de Residentes, Sanatorio Güemes (CABA).

Posgrado de Clínica Médica ambulatoria, Universidad de La Plata.

Curso superior de estadística médica e investigación, GEDIC- Asociación Médica Argentina.

Curso superior universitario de insuficiencia cardíaca avanzada, Univeridad Católica Argentina y Duke University.

Curso de actualización en hipertensión pulmonar, Cleveland Clinic.

Actividad en sociedades científicas

Federación Mundial del Corazón (WHF): Miembro del programa de Líderes Emergentes. Miembro del grupo de trabajo en enfermedad de Chagas.

Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC): Miembro del grupo de trabajo en enfermedad de Chagas. Área de fármacos cardiovasculares en siacardio.com

Sociedad Argentina de Cardiología (SAC): Miembro activo, ex secretario del área de políticas de salud, y miembro fundador de Wikicardio.

Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC): Presidente (2013).

Actividad docente

Docente de Farmacología (Jefe de trabajos prácticos por concurso), 1ra Cátedra de Farmacología, Departamento de Farmacología y toxicología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Ex docente de fisiología de la sangre y endocrina, y de semiología y medicina interna (4ta Cátedra Htal de Clínicas), en FMED, UBA.

Docente invitado de cursos de posgrado de medicina interna, cardiología, insuficiencia cardíaca, terapia intensiva, y farmacología, en FMED UBA, Asociación Médica Argentina, Universidad Católica Argentina, y Sociedad Argentina de Medicina.

Actividad asistencial

Coordinador de Unidad Coronaria, y del programa de Insuficiencia Cardíaca, miocardiopatías, e Hipertensión Pulmonar del Sanatorio Güemes. Buenos Aires.

Actividad científica

90+ abstracts aceptados en congresos científicos nacionales e internacionales.

60+ artículos científicos en revistas indizadas.

4 capítulos de libros.

Peer reviewer de revistas científicas indizadas internacionales y nacionales.

Líneas de investigación: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, antitrombóticos, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar, telemedicina, enfermedad de Chagas.

Menciones y premios

Mención Premio Ignacio Chávez, congreso interamericano de cardiología SIAC 2013.

Mención Young investigator's award, congreso ISCP 2015.

Premio al mejor trabajo original de insuficiencia cardíaca. Congreso CONAREC 2017.

Mención Premio Cossio, Congreso SAC 2018.

Premio al mejor trabajo original. Jornadas científicas Sanatorio Güemes 2015 y 2018.

Mención Premio Cossio, Congreso SAC 2019.

Premio Young investigator's award, congreso europeo y mundial de cardiología 2019. ESC-WHF.

Premio mejor caso clínico, congreso CONAREC 2020.

Premio mejor artículo original, congreso CONAREC 2020.

Premio Rosenbaum, mejor artículo original Revista Argentina de Cardiología 2020.

Agradecimientos

A Silvina, Julieta, Lucía y Joaquín,
por alegrar mis días todos los días.

A Liana, Mauricio, Ariel, y Lola,
por haberme inculcado valores y un constante interés por todo.

Prólogo

El sistema de coagulación y las trombosis son responsables de diversos cuadros cardiovasculares. El descubrimiento y desarrollo de los antagonistas de la vitamina K generó un antes y un después en la terapéutica de diferentes cardiopatías. Sin embargo, el manejo artesanal, complejo, minucioso y, a pesar de todo ello, parcialmente eficaz ha impulsado al desarrollo de nuevas y mejores moléculas.

El advenimiento de los anticoagulantes orales directos, no dependientes de la vitamina K (ACOD), ya con más de diez años de uso, ha mejorado la calidad de vida de los pacientes en diversos aspectos. Hoy sabemos que estos medicamentos son más seguros, más eficaces, y costoefectivos. Quien escribe llevó a cabo el proyecto por el cual estos fármacos fueron considerados medicinas esenciales para la población por parte de la Organización Mundial de la Salud.

Este libro tiene como fin revisar “desde la molécula al paciente y más allá”, desde la farmacología básica de los anticoagulantes hasta los desafíos actuales en la terapéutica de la coagulación y de la trombosis, considerando aspectos de costoefectividad y datos de los ensayos clínicos y del mundo real. Espero que los lectores de este texto lo disfruten con la misma pasión que la de este autor.

Dr. Ezequiel José Zaidel

Introducción

Ezequiel José Zaidel

Las enfermedades cardiovasculares (CV) representan, en la actualidad, la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel global. Aproximadamente, una de cada cinco muertes en el mundo es atribuida a un evento CV.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente. Se estiman cincuenta millones de casos en el mundo con una incidencia en aumento atribuida al incremento y envejecimiento de la población, así como a una mayor supervivencia de los pacientes. Esta es la responsable de uno de cada cuatro accidentes cerebrovasculares (ACV), aproximadamente.

Por otro lado, la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye las trombosis venosas profundas (TVP) y el tromboembolismo de pulmón (TEP), representa la tercera causa de mortalidad CV. En todos ellos, la activación de la cascada de la coagulación cumple un papel crucial.

La trombosis es responsable, también, de eventos vasculares como infartos de miocardio y trombosis carotídeas, aunque, en dichos casos, la terapéutica con mayor beneficio es la antiagregación y, por ello, estos eventos no serán discutidos en este libro en extensión. Sin embargo, es evidente que la trombosis cumple un papel central en todos los procesos. Esto ha llevado a los máximos referentes actuales en cardiología, como Eugene Braunwald, a acuñar el término *trombocardiología*, o *cardiotrombología*,

lo que refleja la necesidad de incrementar el conocimiento tanto fisiopatológico como terapéutico de los procesos de formación de trombos como agentes causales de enfermedad CV.

En este libro se revisará la coagulación normal y la patológica; la farmacología de los anticoagulantes orales clásicos, los antagonistas de la vitamina K (AVK), y de los anticoagulantes orales directos (ACOD), también llamados *nuevos o no dependientes de la vitamina K*, abreviados como NOACs en inglés o NACO en español.

Los ACOD representaron un cambio de paradigma en la terapéutica anticoagulante y, a más de diez años del inicio de su comercialización, son reconocidos como medicinas esenciales. Su costo se ha reducido significativamente. Han sido incorporados a las guías de tratamiento en todas las regiones y se consideran beneficiosos tanto individual como socialmente.

Este libro puede ser utilizado tanto para la medicina de pregrado –para los estudiantes de Fisiología, Farmacología y Medicina Interna– como para los médicos de diferentes especialidades que tengan interés en reconocer aspectos de la fisiología, fisiopatología, farmacología y terapéutica. Médicos de familia, generalistas, clínicos, internistas, emergentólogos, terapeutas, cardiólogos, neurovasculares, hematólogos y gerontólogos pueden encontrar información valiosa y actualizada en los próximos capítulos.

Coagulación normal y patológica

Ezequiel José Zaidel

Activación de la coagulación en el contexto de un daño endotelial

En el subendotelio expuesto se encuentra el factor tisular (factor III), que inicia la cascada de la coagulación sanguínea fisiológica en humanos (vía extrínseca), lo que activa el factor VII. Luego se inicia la activación de la vía final común a través del factor X, el cual transforma la protrombina en trombina (factor IIa). Finalmente, se estabiliza y se organiza la red de fibrina mediante el factor XIII, por lo que queda conformado el trombo, en el cual se encuentran acúmulos de plaquetas fusionadas, eritrocitos, leucocitos y la red de fibrina. La limitación de este sistema se debe a mediadores anticoagulantes endógenos, como las proteínas C y S, el inhibidor plasmático del factor tisular y la antitrombina III.

Activación de la coagulación en otras situaciones clínicas

Ante la exposición de la sangre a agentes externos, tales como los catéteres y las prótesis endovasculares a nivel cerebral o cardíaco —como el vascular periférico—, se activa la vía de coagulación del contacto a través del sistema calicreína-precalicreína, el quininógeno de alto peso molecular y, posteriormente, los factores XII, XI, IX, hasta llegar a la vía final común. Otro mecanismo de génesis de trombos es la estasis

sanguínea en zonas de baja presión o de flujo turbulento. Este es el mecanismo de la trombosis venosa profunda, o la trombosis en sujetos con fibrilación auricular o aneurismas intracardíacos (aneurismas - pseudoaneurismas ventriculares, aneurisma del septo interauricular). Estos predisponen a fenómenos embólicos pulmonares (tromboembolia pulmonar) o del lado izquierdo (accidente cerebrovascular isquémico y embolias sistémicas).

Todos los factores de coagulación son proteínas hepáticas que circulan inactivadas. Los cofactores V y VIII, las proteínas C, S, antitrombina III, el inhibidor plasmático del factor tisular (TFPI, por su sigla en inglés), así como el calcio (factor IV) participan y modulan activamente los procesos de trombosis.

El factor IV de la coagulación es el calcio, el cual funciona como un cofactor y debe estar presente en todos los procesos. Al exponer la sangre a un quelante de calcio, como es el caso del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, por su sigla en inglés), se evitan los procesos de activación; por ello, para las pruebas bioquímicas de coagulación, la sangre se almacena en tubos con EDTA y luego se administra calcio para iniciar y medir el tiempo (en segundos) en que se tarda en formar la red de fibrina en los tubos.

Limitación

La limitación de estos procesos de coagulación la lleva a cabo el sistema fibrinolítico

endógeno. La fibrinólisis consiste en la degradación de la malla de fibrina. El plasminógeno sintetizado en el hígado es catalizado a plasmina por el activador tisular de plasminógeno (tPA); entonces, la plasmina degrada a la fibrina, lo que genera los productos de degradación de fibrina o PDF (como el dímero D, que puede ser dosado en plasma, o el trímero D).

La tríada de Virchow, clásicamente, refiere que los factores relacionados con la formación de un trombo son la lesión endotelial, la estasis sanguínea y los estados de hipercoagulabilidad. En la mayoría de los eventos trombóticos en humanos pueden ocurrir en simultáneo los tres factores. A continuación, se desarrollan los mecanismos trombóticos en diferentes escenarios clínicos.

Enfermedad tromboembólica venosa

Ante situaciones de reposo prolongado, por ejemplo, luego de una cirugía de cadera o de rodilla, o ante viajes prolongados, hospitalización en cama o postración, se pueden formar trombos de grandes dimensiones en el sistema venoso profundo de los miembros inferiores (TVP, trombosis venosa profunda). Los trombos pueden migrar hasta la vasculatura pulmonar y provocar un tromboembolismo pulmonar (TEP). La asociación de ambas es llamada, en la actualidad, *enfermedad tromboembólica venosa* (ETV).

Cáncer

En pacientes con ciertos tumores, puede ocurrir un estado de hipercoagulabilidad que predispone a la formación de trombos venosos o arteriales, ya sea por reposo, por la presencia de catéteres endovasculares para tratamiento, por un estado inflamatorio sistémico o como fenómenos paraneoplási-

cos. Finalmente, diversos quimioterápicos presentan efectos protrombóticos *per se*.

Mutaciones genéticas

Existen mutaciones que predisponen a la formación de trombos, como la mutación del gen de la protrombina, los déficits de proteínas C o S y de antitrombina III, y otros menos frecuentes.

Enfermedades inflamatorias autoinmunes reumatológicas

También pueden provocar trombogénesis (síndrome antifosfolipídico, lupus y otras con menor frecuencia). Existe evidencia cada vez mayor que relaciona los procesos inflamatorios agudos con el desarrollo de eventos trombóticos. La inmuntrombosis se ve mediada por diversos factores, entre ellos, los péptidos de las paredes bacterianas, interleuquinas, la proteína C y otros.

Fibrilación auricular

El flujo sanguíneo turbulento en la aurícula izquierda y, principalmente, en la orejuela de la aurícula predispone a la rémora con formación de trombos. Esto se observa en la fibrilación auricular (FA), que, en la actualidad, es la arritmia cardíaca más frecuente, ya que alcanza el intervalo epidémico (se estiman 50 millones de personas con FA para el 2050). El aleteo auricular es otra arritmia que presenta un riesgo similar de trombosis al de la FA.

Cardiopatías con compromiso del ventrículo izquierdo

Los aneurismas y los pseudoaneurismas del ventrículo izquierdo presentan un mo-

vimiento disquinético con flujo sanguíneo turbulento, y es común observar trombosis *in situ* con potencial embolia. Esto puede observarse como secuela de un infarto de miocardio (principalmente, en los casos de sujetos que no recibieron perfusión), como consecuencia de miocardiopatías genéticas, miocarditis o –más frecuentemente en Latinoamérica– como consecuencia de enfermedad de Chagas, en la cual, actualmente,

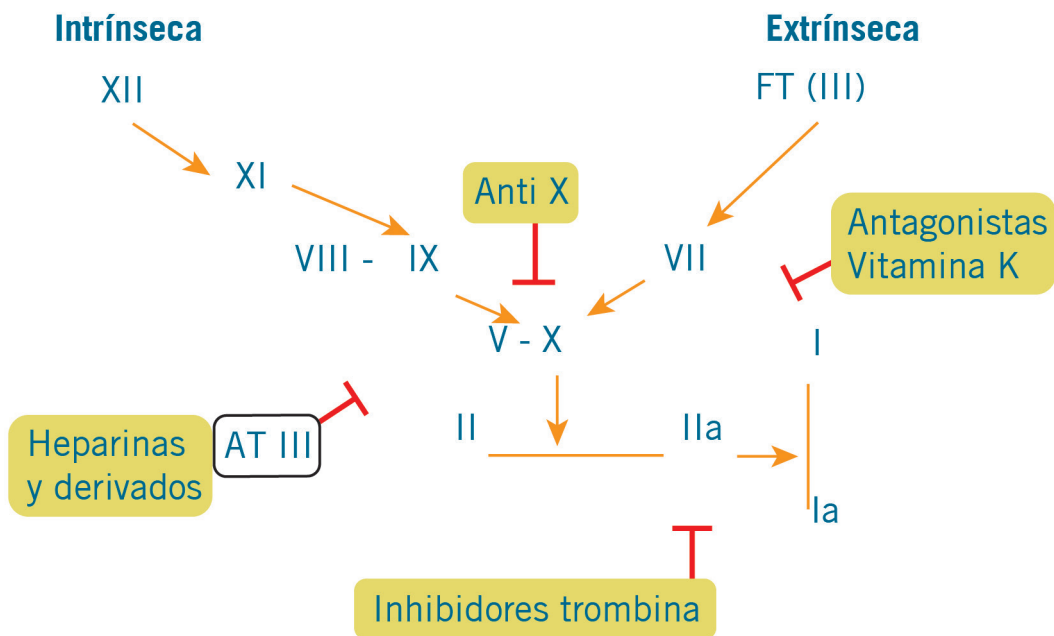
se reconoce el riesgo trombótico y existen puntajes de riesgo de cardioembolias específicos (puntaje de Sousa).

Prótesis endovasculares metálicas

Los *stent* o las válvulas mecánicas pueden predisponer a la activación de la vía intrínseca de coagulación y formación de trombos que pueden provocar un infarto por trombo-

Figura 1

Cascada de coagulación y sitio de acción de los diferentes anticoagulantes.



sis aguda del *stent* o disfunción de las válvulas mecánicas y cardioembolias.

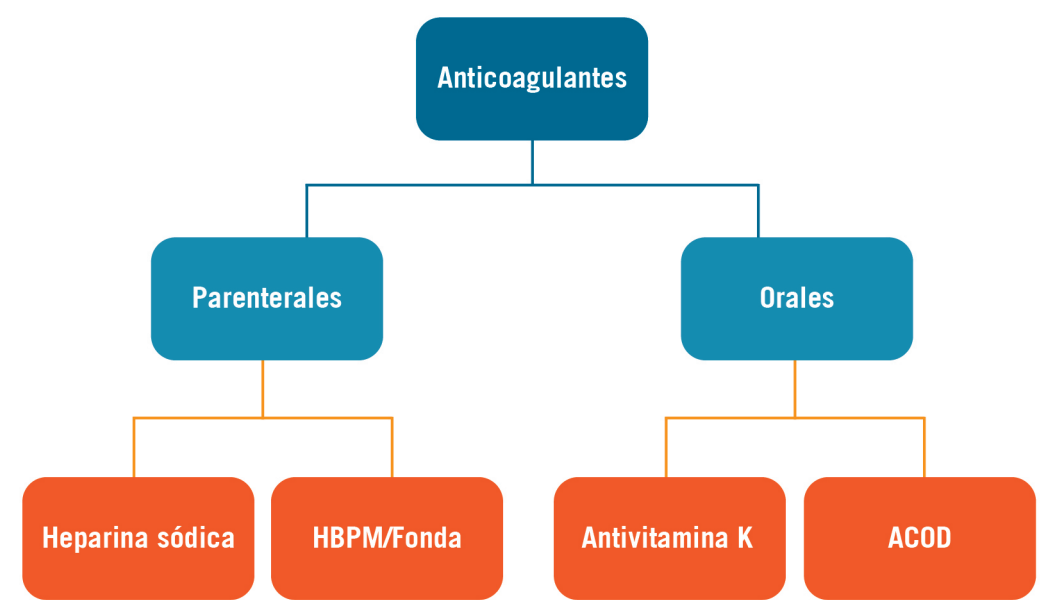
Aterosclerosis

La aterosclerosis coronaria y carotídea se asocia con el riesgo de lesión endotelial, exposición del subendotelio, donde se encuentra el factor tisular (factor III) y, entonces, se puede activar la vía extrínseca de la coagulación, lo que provoca infartos cerebrales (ACV, accidente cerebrovascular) o cardíacos. Estos cuadros son tratados en la mayoría de los casos con antiagregantes plaquetarios, pero la anticoagulación también cumpliría un papel importante (ver capítulo 8).

Vínculo entre la coagulación y la agregación

Las plaquetas cuentan con receptores para trombina llamados PAR1/PAR4. Se demostró que los antagonistas de dichos receptores (vorapaxar, atopaxar y otros) logran reducir significativamente la agregación. Si bien en condiciones fisiológicas la agregación plaquetaria no es mediada por este mecanismo, ante situaciones como un evento trombótico agudo o en el caso de que los mediadores de la agregación habituales se encuentren bloqueados (ciclooxigenasa, receptor de ADP), la vía de la agregación mediada por trombina podría ser relevante y, quizás, este fenómeno explique el beneficio de la terapéutica con anticoagulantes.

Figura 2
Clasificación de los anticoagulantes.



El receptor plaquetario PAR1 presenta una estructura química de siete asas transmembrana y los mecanismos de señalización intracelulares son los siguientes: por activación de cadenas alfa, por movilización del citoesqueleto (cadherinas, cateninas, rho quinasas), por acople con la proteína Gq y activación de fosfolipasa C (inositol trifosfato con movilización de calcio intracelular y

degranulación, y diacilglicerol, que estimula la proteína quinasa C), y por acople con el heterodímero proteína G alfa/proteína G beta gamma, bloqueo de la adenilato ciclasa y estimulación de la vía del fosfatidilinositol-3 quinasa. La unión de la trombina provoca una heterodimerización de los receptores PAR1 y PAR4, que funcionan en conjunto.

Bibliografía sugerida

- Goodman & Gillman's . Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12.a ed. McGraw-Hill.
- Borgel D, Vieillard-Baron A. La protéine C activée: une protéine à l'interface de l'inflammation et de la coagulation [Activated protein C, a protein at the crossroads between coagulation and inflammation]. *Med Sci*. 2011; 27(5):501-7. doi: 10.1051/medsci/2011275015.
- Lin L, Zhao L, Gao N, Yin R, Li S, Sun H, Zhou L, Zhao G, Purcell SW, Zhao J. From multi-target anticoagulants to DOACs, and intrinsic coagulation factor inhibitors. *Blood Rev*. 2020;39:100615. doi: 10.1016/j.blre.2019.100615.
- Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017; 151(1):S43-S47. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X.
- Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9(8):437-49. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.106.
- Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(5):515-23. doi: 10.4103/0019-5049.144643.
- Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733. doi: 10.1016/j.blre.2020.100733.
- Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(24):2670-2689. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.958.
- Mendes FSNS, Mediano MFF, Silva RS, Xavier SS, do Brasil PEAA, Saraiva RM, Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS. Discussing the Score of Cardioembolic Ischemic Stroke in Chagas Disease. *Trop Med Infect Dis*. 2020; 5(2):82. doi: 10.3390/tropicalmed5020082.

Reseña de los anticoagulantes parenterales

Ezequiel José Zaidel

Para comprender varios de los aspectos de los anticoagulantes orales y de los procesos de hemostasia y trombosis, es fundamental revisar la farmacología de los anticoagulantes parenterales.

Heparina y derivados

La heparina fue el anticoagulante más ampliamente utilizado en los inicios de la terapéutica antitrombótica. Se trata de un glucosaminoglicano de alto peso molecular que presenta una estructura pentasacárida terminal, la cual se une a la antitrombina III y provoca un cambio conformacional en ella, lo que la hace más activa en su función de inhibición de la trombina. La antitrombina III es una glucoproteína inhibidora de la serina proteasa (serpina). Actúa como un anticoagulante endógeno, ya que inhibe la actividad del factor II (trombina) y también tiene la capacidad de inhibir el factor X y los factores de la vía intrínseca. La modulación farmacológica de la antitrombina III para lograr una mayor potencia se ha conseguido hace varios años con la administración de heparina. El sitio de unión de la heparina a la antitrombina tiene un extremo pentasacárido terminal.

Las heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, bemiparina, reviparina y otras) constan de una cadena menor de 18 sacáridos. Conserva el pentasacárido terminal y, tras

su unión, estos potencian el efecto de la antitrombina III sobre el factor II, pero, en mayor medida, sobre el factor X (a medida que se acorta la cadena, la relación anti-X: anti-II es mayor); por ejemplo, la enoxaparina tiene un cociente anti-X: anti-II de 4:1. Por último, se desarrolló un fármaco compuesto solo por el pentasacárido terminal que provoca un efecto anti-X exclusivo (fondaparinux). El idraparinax es un derivado de administración subcutánea con una duración del efecto de hasta siete días.

Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina afectan la vía final común de la coagulación, actuando en forma independiente de la antitrombina III. La hirudina, cadena peptídica de 65 aminoácidos hallada en la saliva de las sanguijuelas, fue el primer inhibidor directo de trombina descrito. La hirudina y sus derivados (lepirudina, desirudina), dado su gran tamaño (peso molecular 7000 kDa), se unen al sitio llamado *exosito 1*, o sitio de unión al fibrinógeno, y también al sitio catalítico de la trombina, por lo que se los denomina inhibidores bivalentes. La bivalirudina es otro derivado bivalente que se encuentra comercialmente disponible. En cambio, los inhibidores directos de trombina univalentes (argatrobán, melagatrán, ximelagatrán y dabigatrán, estos dos últimos de administración oral) se unen solo al sitio catalítico de

la trombina. También se los denomina inhibidores de trombina de bajo peso molecular.

Otros anticoagulantes parenterales

Utilizado en situaciones menos frecuentes, se describe el drotrecogin alfa, análogo recombinante humano de la proteína C activada, la cual inhibe fisiológicamente los factores V y VIII. Posee un efecto anticoagulante y además fibrinolítico (por bloquear la actividad del PAI-1). Se ha utilizado como tratamiento de sepsis graves por efectos antiinflamatorios concomitantes, pero no demostró beneficios. Finalmente, el rNAPc2 es un péptido recombinante de 85 aminoácidos con efectos anticoagulantes, antiinflamatorios y antivirales, derivado de la saliva del *Ancylostoma caninum*. Es un inhibidor del complejo del factor VII activado por el factor tisular que inicia la vía extrínseca y activa los receptores PAR, que desempeñan un papel en la inflamación en casos de sepsis. Se ha evaluado su uso en cirugías traumatológicas y eventos cardiovasculares, y actualmente se encuentra en estudio para el tratamiento de la inflamo-trombosis de ciertas infecciones virales como el ébola o la COVID-19.

Farmacocinética de las heparinas: La heparina sódica –o no-fraccionada o de alto peso molecular– se administra por vía endovenosa continua, en bolos únicos o por vía subcutánea. Presenta cinética de orden 0, es decir que su vida media es dosis-dependiente. Tras la administración de pequeñas dosis (por ejemplo, 2500 UI), el efecto desaparece casi inmediatamente, mientras que, ante dosis más altas (por ejemplo, un bolo endovenoso de 10 000 UI), el efecto puede persistir por varias horas. Este fármaco es capturado y degradado por el sistema reti-

culoendotelial, por lo que no se ve afectada su cinética en casos de insuficiencia renal. Dado su alto peso molecular, no atraviesa el tubo digestivo ni la membrana placentaria.

Al inhibir la AT III a los factores II X IX XI y XII, las vías finales común e intrínseca se ven afectadas, por lo que es factible evaluar el nivel de anticoagulación mediante los incrementos en el tiempo de la tromboplastina parcial activada con caolín (KPTT, por su sigla en inglés). Si el valor de referencia en un laboratorio local es de 30 segundos, un resultado de 60 segundos implica que la heparina duplicó el efecto anticoagulante endógeno de la antitrombina III. Para la mayoría de las condiciones clínicas en las que es necesario el uso de heparina, se recomienda un valor dos a tres veces mayor en segundos en comparación con el valor de referencia local en los niveles de KPTT. Por su parte, las heparinas de bajo peso molecular tienen una cinética de orden 1, intervalo interdosis de 12 horas (24 horas en casos de uso como profilaxis). Dada su farmacocinética estable y predecible, no requiere monitorización mediante KPTT. Sin embargo, en casos de insuficiencia renal o pesos extremos, se sugiere evaluar la actividad anticoagulante mediante los niveles de actividad anti-Xa. Finalmente, las hirudinas requieren administración endovenosa y se encuentran contraindicadas en caso de insuficiencia renal.

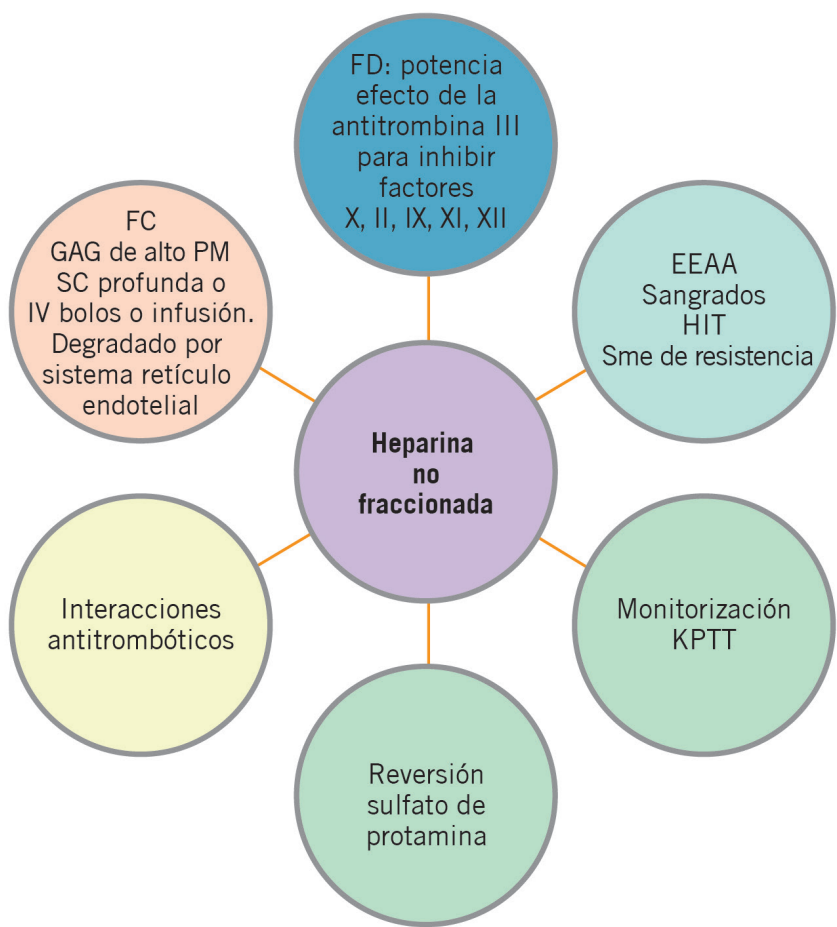
Efectos adversos de los anticoagulantes parenterales

Además de los sangrados de cualquier tipo e intensidad, se encuentran descritos los siguientes efectos adversos:

- Reacciones alérgicas.

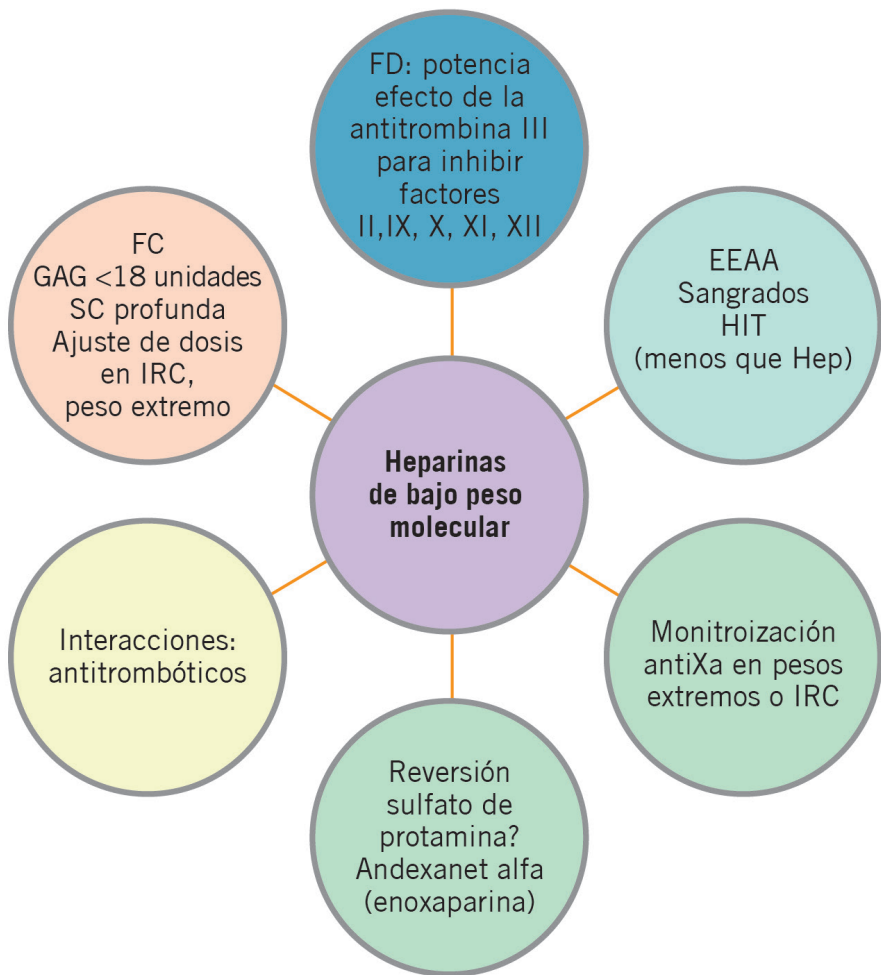
- Trombocitopenia inducida por heparinas (HIT, por su sigla en inglés) con heparina sódica y en menor medida con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Es un fenómeno inmune, ante exposiciones reiteradas, en el que se incrementan los niveles de antifactor 4 plaquetario.

Figura 1
Aspectos farmacológicos de las heparinas no fraccionadas.



- Síndrome de resistencia a la heparina: en caso de tromboembolismos de pulmón masivos, donde se requieren dosis altas de heparina o en casos de déficit congénito o adquirido de antitrombina III.
- Alteraciones metabólicas y del potasio, y osteoporosis (en tratamientos prolongados).

Figura 2
Aspectos farmacológicos de las heparinas de bajo peso molecular.



Reversión del efecto de los anticoagulantes parenterales

El sulfato de protamina inhibe, mol a mol, la heparina y es útil como antídoto para la heparina no fraccionada. También se lo utilizó para revertir el efecto de las heparinas de bajo peso, pero con menor evidencia y eficacia. El advenimiento de los ACOD provocó un rápido desarrollo de antídotos. Entre ellos, se cuenta con el andexanet alfa, que es un “falso factor X” y que demostró ser útil como antídoto de la enoxaparina.

Contraindicaciones

Las heparinas se encuentran contraindicadas en casos de HIT previo.

Indicaciones

- Fibrilación auricular: como cabalgamiento hasta el efecto pleno de los antagonistas de la vitamina K (AVK).

- Enfermedad tromboembólica venosa (ETV): como cabalgamiento hasta el efecto de los AVK, como terapia inicial para luego rotar a dabigatrán o edoxabán, o como tratamiento parenteral prolongado. Heparina sódica y heparinas de bajo peso (heparina, HBPM, fondaparinux).

- Infarto de miocardio: durante la fase aguda inicial (2-7 días) (heparina sódica, HBPM, fondaparinux).

- Tromboembolismos arteriales, trombos en el ventrículo izquierdo, implante de prótesis valvulares cardíacas metálicas, síndrome antifosfolipídico, como cabalgamiento hasta el efecto pleno de los AVK (heparina, HBPM).

- Profilaxis de ETV en pacientes hospitalizados, en pacientes con reposo prolongado, postración en sujetos ambulatorios, en posoperatorios de cirugía de rodilla, de cadera o abdominal (heparina, HBPM, fondaparinux).

Bibliografía sugerida

- Goodman & Gillman's . Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12.a ed. McGraw-Hill.
- Hao C, Xu H, Yu L, Zhang L. Heparin: An essential drug for modern medicine. Prog Mol Biol Transl Sci. 2019;163:1-19. doi: 10.1016/bs.pmbts.
- Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(21):2519-32. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.
- Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. Ann Pharmacother. 2018; 52(9):898-909. doi: 10.1177/1060028018768449.

Farmacología de los antagonistas de la vitamina K

Ezequiel José Zaidel

La vitamina K, presente en los vegetales (K1, filoquinona) o como producto bacteriano (K2, menaquinona), participa en el proceso de *gamma* carboxilación del extremo aminoterminal de algunos de los factores de coagulación sintetizados en el hígado (factores II, VII, IX, y X), de los anticoagulantes endógenos proteína C y proteína S (efecto responsable de la latencia de acción y del potencial riesgo protrombótico inicial), así como de la osteocalcina (responsable de efectos adversos, como la calcifilaxis y la teratogénesis).

Farmacodinamia

Se trata de falsos sustratos de reductasas (concretamente, de la subunidad 1 de la vitamina K epóxido reductasa, VKOR), los que provocan que las diferentes formas de la vitamina K no se activen y, consecuentemente, se interfiera con la *gamma* carboxilación de los extremos aminoterminal de los factores de coagulación sintetizados en el hígado II, VII, IX y X. Estos, entonces, se activan más lentamente y en un porcentaje menor. Los antagonistas de la vitamina K (AVK), por lo tanto, afectan la vía extrínseca (factor VII) y la vía final común (factor X y II).

Historia del descubrimiento de los antagonistas de la vitamina K

En la década de 1920, los ganaderos comenzaron a notar que estaban perdiendo vacas y ovejas debido a un trastorno hemorrágico. Los veterinarios y los granjeros notaron que los animales afectados habían comido heno húmedo contaminado con mohos de penicillium.

Una década después de los informes iniciales de la enfermedad del trébol dulce, Ed Carlson, un agricultor de Wisconsin, angustiado por la pérdida de su ganado, puso una vaca muerta y una lata de leche con la sangre no coagulada de la vaca en la parte trasera de su camioneta y condujo doscientas millas en una tormenta de nieve hasta la Estación Agrícola de la Universidad de Wisconsin, donde trabajaban Karl Link y su estudiante Wilhelm Schofield, quienes examinaron la sangre y purificaron el químico en el trébol estropeado que había hecho que la sangre no pudiera coagularse. Se trataba de la 3,3'-metilen-bis [4-hidroxycumarina]. La investigación fue financiada por la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), que obtuvo los derechos de patente del dicumarol en 1941.

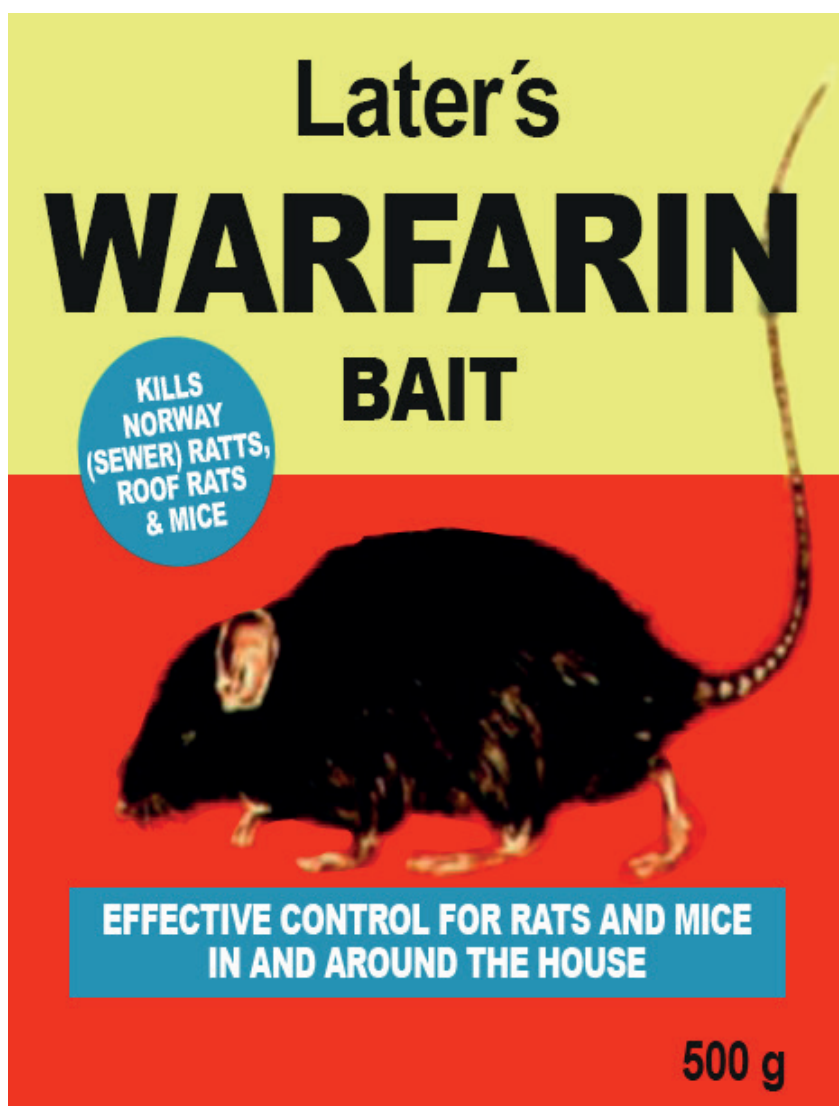
Aunque el descubrimiento del dicumarol resolvió el misterio del trébol dulce, la molécula no tuvo un uso inmediato. En 1945,

Link tuvo la idea de usar un derivado cumarínico como rodenticida y se desarrollaron derivados de la cumarina de acción más prolongada, como el brodifacoum, que se utilizan ampliamente para controlar las poblaciones de roedores. Sin embargo, los mé-

dicos estaban horrorizados ante la idea de dar veneno para ratas a sus pacientes, hasta que, en 1955, el presidente Eisenhower fue hospitalizado por un infarto y sus médicos le administraron warfarina.

Figura 1

Uso de warfarina como raticida comercial.



Farmacocinética

La farmacocinética de los antagonistas de la vitamina K –warfarina, acenocumarol, fenprocumón y otros– es realmente compleja, con metabolismo hepático, elevada unión a proteínas, múltiples interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, recirculación enterohepática y dependencia de la dieta y de la flora intestinal.

Son fármacos de elevada liposolubilidad, con absorción oral casi completa. Presentan alta unión a las proteínas –pero son desplazadas por otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o sulfonilureas– y atraviesan fácilmente las barreras (por ejemplo, la placenta). El metabolismo es microsomal, a través de los citocromos CYP P450, subtipos 2D6 y 3A4. La eliminación de AVK es, principalmente, a través del circuito enterohepático y también por vía renal, aunque no requieren ajustes de las dosis en casos de insuficiencia renal. Para la recirculación enterohepática, los AVK requieren la presencia de flora bacteriana intestinal habitual con función desconjugante.

Los más utilizados en la actualidad son la warfarina y el acenocumarol (cuyo uso prepondera en Argentina), además de la hidroxycumarina, dicumarol, indandiona, fenprocumón y anisindiona en otros países. Otros AVK se utilizan en la actualidad como raticidas. Como existe una gran variabilidad interindividual de la flora bacteriana que sintetiza la vitamina K, de la flora desconjugante que participa en el circuito enterohepático, así como en los alimentos que interfieren con el citocromo hepático o la glicoproteína-P de los enterocitos, el efecto anticoagulante de los AVK es muy variable. La tecarfarina, que no requiere metabolismo hepático, se encuentra en fase de experimentación.

Indicaciones

Prevención de ACV en pacientes con FA, presencia de trombos en el ventrículo izquierdo, uso de prótesis valvulares cardíacas metálicas, síndrome antifosfolipídico, tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP), y prevención de estos. También se encuentran indicados en caso de estenosis mitral reumática, donde la dilatación marcada de la aurícula izquierda puede predisponer a eventos tromboembólicos arteriales incluso en sujetos sin fibrilación auricular (FA) manifiesta. En pacientes con enfermedad de Chagas, el puntaje de Sousa es útil para predecir eventos embólicos e indicar anticoagulación para reducir el riesgo de ACV en sujetos en ritmo sinusal.

Interacciones

Aquellos fármacos y alimentos que modulan la actividad del citocromo o de la glicoproteína-P, potencialmente, pueden modificar el efecto de los AVK. Esto incluye situaciones muy variables: desde el jugo de pomelo hasta la amiodarona o desde el consumo de mate hasta el ketoconazol. Lo mismo ocurre con la unión a proteínas plasmáticas, ya que los AVK tienen elevada unión a proteínas (aproximadamente, 97 %) y son desplazados por varios fármacos.

Algunos fármacos que incrementan el efecto de los AVK son los siguientes: ivermectina, alopurinol, metronidazol, tramadol, amoxicilina, lidocaína, carbamazepina, ceftriaxona, valproato de sodio, claritromicina, doxiciclina, fluoxetina, trimetoprima-sulfametoxazol, ketoconazol, esteroides, ácido acetilsalicílico, amiodarona, anticonceptivos, levotiroxina, gemfibrozil, ibuprofeno. En Drugs.com

se describe un listado completo con 880 fármacos que presentan interacciones, al menos leves, con los AVK.

Interacciones con alimentos: las interacciones con el consumo de ciertos alimentos ha sido, desde siempre, un tema controversial. Las verduras de hoja verde, ricas en vitamina K, han sido desaconsejadas sin un fundamento apropiado, afectando la calidad de vida de los pacientes. Algunas de estas son el jugo de pomelo, el té verde, el jengibre, el *cannabis*, el ajo, el boldo, el regaliz, la soja, el ginkgo biloba, la calabaza, la *serenoa repens*, entre otras tantas.

Interacciones con antibióticos: con respecto a los antibióticos que eliminan la flora desconjugante, por un lado, se puede observar una reducción de la población de bacterias que sintetizan la vitamina K, con mayor efecto anticoagulante, pero, por otro lado, al eliminar la flora desconjugante, los antibióticos también podrían provocar un menor efecto de los AVK al impedir su recirculación. Por ello, ante tratamientos con antibióticos, incluso ante ciclos breves, es recomendable una evaluación exhaustiva del RIN.

Interacciones con antiarrítmicos en la terapéutica de la FA: si bien existen interacciones conocidas con la quinidina, esta cayó en desuso actualmente. En la práctica cotidiana, en FA se utilizan los AVK para reducir el riesgo de ACV y la amiodarona para controlar el ritmo: revertir el FA a ritmo sinusal, también llamado *cardioversión farmacológica* y, además, preservar el ritmo sinusal alcanzado, evitando las recurrencias (la tasa de éxito en evitar recurrencia de FA con amiodarona, igualmente, es de 50 % a los 12 meses). En general, la indicación de amiodarona se

realiza luego de que el paciente esté plenamente anticoagulado y, ante el inicio de tratamiento con amiodarona, se recomienda reducir un 50 %, aproximadamente, las dosis semanales de AVK por el efecto de inhibición de la degradación hepática del acenocumarol por parte de la amiodarona.

Efectos adversos

Como consecuencia de su acción, pueden aparecer sangrados de cualquier tipo y gravedad. El abordaje de los niveles de anticoagulación, los sangrados por AVK y su reversión serán descritos más adelante.

Se describe un efecto protrombótico paradójico durante los primeros días del tratamiento adjudicado a que las proteínas anticoagulantes endógenas C y S tienen una vida media más corta que los factores de coagulación y, por ello, en algunos escenarios clínicos, se sugiere el inicio del tratamiento con heparinas los primeros días como “puente” hasta que los AVK alcancen un efecto anticoagulante, evaluado con un RIN (razón internacional normatizada) mayor que 2.

Otros efectos adversos de aparición poco frecuentes son la urticaria, la fiebre, la dermatitis, la alopecia, el síndrome del dedo gordo púrpura (se supone que se debe a embolias parciales de colesterol hacia la circulación terminal). También están descritos algunos efectos relacionados con la movilización del calcio y el depósito en tejidos. Se ha observado calcifilaxis con lesiones cutáneas, calcificación renal, microcalcificaciones mamarias y algunos autores atribuyen al tratamiento a largo plazo con AVK un efecto vascular deletéreo en la circulación renal y coronaria en relación con depósitos de calcio vasculares. La inhibición de la síntesis de osteocalcina tendría una función en estos

efectos, así como en los efectos teratogénos (malformaciones craneofaciales).

Contraindicaciones

Se encuentra contraindicado en el primer trimestre y en el tercer trimestre del embarazo. Los AVK atraviesan la placenta y, además de inhibir los factores de coagulación, inhiben la osteocalcina, que participa en la osteogénesis durante los primeros meses del embarazo. Se han descrito efectos teratogénicos con malformaciones óseas y craneofaciales. Durante el tercer trimestre, se observó un mayor riesgo de sangrados relacionados con el parto y desprendimientos placentarios. Las normativas más recientes estadounidenses, sin embargo, autorizan y amplían el uso de warfarina en mujeres gestantes.

También se encuentra contraindicada en la fase aguda del ACV por el riesgo de transformación hemorrágica y en la cirrosis hepática. Se debe utilizar con precaución en pacientes con diátesis hemorrágicas, con antecedente de ACV hemorrágico o con úlceras gastrointestinales no resueltas. En el caso de los ACV isquémicos, la tendencia actual es iniciar precozmente los anticoagulantes orales, pero en función de escalas de extensión del ACV como la escala NIHSS.

Además, si bien el metabolismo y la eliminación son principalmente hepáticos, se encuentran formalmente contraindicados en la enfermedad renal en estadios 4 y 5 por el potencial riesgo de sangrados de dicha población, aunque en la práctica clínica se utilizan juiciosamente en esos pacientes.

Dosis

Los fármacos utilizados en Argentina y en Sudamérica son el acenocumarol y la warfarina principalmente. Los comprimidos de

acenocumarol son de 4 mg y los de warfarina de 5 mg. En algunos países se encuentran disponibles comprimidos de menos dosis para la población pediátrica: de 1 mg o de 1,25 mg, respectivamente. En general, los comprimidos tienen una presentación birranurada para poder ajustar las dosis semanales en función de los valores de RIN.

Intoxicación y antídotos

Los AVK no tienen un antídoto formal. La administración de vitamina K en forma endovenosa o subcutánea revierte lentamente el efecto en, aproximadamente, 72 horas. Las dosis usuales son 10 mg de vitamina K hasta 3 días consecutivos. En casos de sangrados activos graves con RIN pasado de intervalo o en caso de que un paciente anticoagulado requiera una cirugía urgente, se puede lograr la reversión del efecto con plasma fresco congelado o concentrado de factores (complejos protrombínicos de tres o cuatro factores de la coagulación activados). Se debe recordar que el efecto procoagulante de estos factores es inmediato tras su administración endovenosa, pero transitorio y de muy corta duración, por lo que una vez que desaparece su efecto, continúa observándose el estado anticoagulante de los AVK. Dado que los AVK presentan un circuito enterohepático, algunos autores sugieren el lavado gástrico en casos de intoxicaciones graves.

La elección entre el plasma fresco congelado o los concentrados de factores de coagulación activados se basa no solo en su disponibilidad y costes, sino también en factores inherentes al uso de hemoderivados y a posibles complicaciones relacionadas con el uso de plasma –daño pulmonar por transfusión (TRALI, por su sigla en inglés) o sobrecarga hídrica por transfusión (TACO, por su sigla en inglés), principalmente, en

sujetos con insuficiencia cardiaca de base—. La dosis usual de los concentrados protrombínicos es de 50 U/kg.

Monitorización

El único factor de la vía extrínseca *per se* es el factor VII, cuya activación depende de la vitamina K; por ello, la evaluación de la vía extrínseca, mediante el tiempo de protrombina (TP), es útil para evaluar el efecto de los AVK. Dada la gran variabilidad interindividual, se recomienda utilizar periódicamente el RIN, que se obtiene a partir del tiempo de protrombina del paciente en función del tiempo de protrombina de la población (valor normal en un sujeto no anticoagulado = 1). El objetivo terapéutico en la mayoría de los casos es un intervalo de RIN entre 2 y 3.

En pacientes con válvulas metálicas antiguas, se recomienda un intervalo entre 2,5 y 3,5. En pacientes con fibrilación auricular que sean añosos o se encuentren en riesgo elevado de sangrado (puntaje HASBLED mayor que 2), en Europa y en Japón, las guías de tratamiento más recientes sugieren un intervalo entre 1,6 y 2,4 o entre 1,6 y 2,6. Otras situaciones donde se sugieren niveles de anticoagulación más elevados (RIN 2,5 a 3,5, o 3 a 4) son ante la presencia de prótesis valvulares cardíacas metálicas mitrales, ante eventos tromboembólicos venosos recurrentes o ante trombosis de válvulas cardíacas.

Concepto de “tiempo en rango terapéutico” y automonitoreo del RIN

Durante más de medio siglo, los AVK fueron los únicos anticoagulantes orales y las situaciones descritas previamente provocaron que se desarrollaran diversas estrategias

para lograr que un paciente se encontrara “bien anticoagulado”. Se inculcó el término *tiempo en rango terapéutico*, es decir, el tiempo en el que el paciente se encuentra con valores de RIN oscilantes dentro del objetivo (RIN entre 2 y 3 para la mayoría de las indicaciones). La comunidad médica aceptó que los pacientes pasaran hasta un tercio del tiempo fuera del rango (RIN por debajo de 2 con riesgo de trombosis o RIN por encima de 3 con riesgo de sangrados). De hecho, en los estudios observacionales poblacionales, los pacientes no alcanzan tiempos en rango terapéutico superiores a 70 % y un término relacionado es el *RIN lábil*: cuando el tiempo en rango es menor que el 60 % o 66 %, de acuerdo con diferentes definiciones.

Para la evaluación del tiempo en rango, existen diversas metodologías: porcentaje de RIN en intervalo (valores entre 2 y 3 en función del total de mediciones), RIN promedio y el tiempo en rango terapéutico ajustado por tiempo, es decir, entre medición y medición, utilizando la técnica de interpolación lineal de Rosendaal, la cual se considera el método más específico, pero, lamentablemente, es más complejo y está infrutilizado.

En países de bajos recursos o sistemas de salud deficientes, se han reportado cohortes con tiempo en rango terapéutico menor de 40 %, como en algunos países de Asia, de África y de Latinoamérica, mientras que en sistemas de salud guiados por enfermería dedicada o clínicas de anticoagulación estrictas, y utilizando sistemas *point of care*, es decir, resultado instantáneo con una gota de sangre, similar a un hemoglucotest, sí se alcanzan buenos resultados. En una cohorte del Reino Unido donde se instruyó a pacientes jóvenes con buen nivel intelectual, el automonitoreo con sistemas *point of care*

semanales en domicilio se logró un tiempo en rango terapéutico superior al 80 %.

Tiempo en rango terapéutico: en un análisis del tratamiento de la FA en 46 países utilizando el registro de fibrilación auricular RE-LY, se demostró que el tiempo medio en el rango terapéutico era del 62 % en Europa Occidental, del 51 % en América del Norte, pero solo entre el 32 % y el 40 % en India, China, el Sudeste Asiático y África.

Se estudió si los polimorfismos genéticos del citocromo podían tener relevancia en la respuesta de los pacientes a los AVK y se desarrollaron estrategias de control del rango terapéutico adecuado por médicos hematólogos, generalistas, enfermeras entrenadas, los propios pacientes (automonitoreo del RIN) u otras. No obstante, a pesar de todo ello, el uso de AVK continúa siendo poco práctico por la frecuencia de controles requeridos para lograr el objetivo y, sobre todo, por la eficacia variable.

Tabla 1

Algoritmo de manejo de exceso de dosis de AVK sin sangrados evidentes

• RIN menor que 6: ajuste de dosis.
• RIN 6-10: suspender el AVK, eventual uso de vitamina K.
• RIN 10-20: administración de vitamina K, pesquisa de sangrados ocultos.
• RIN mayor que 20: vitamina K y concentrado de factores o plasma fresco congelado, pesquisa de sangrados ocultos.

Tabla 2

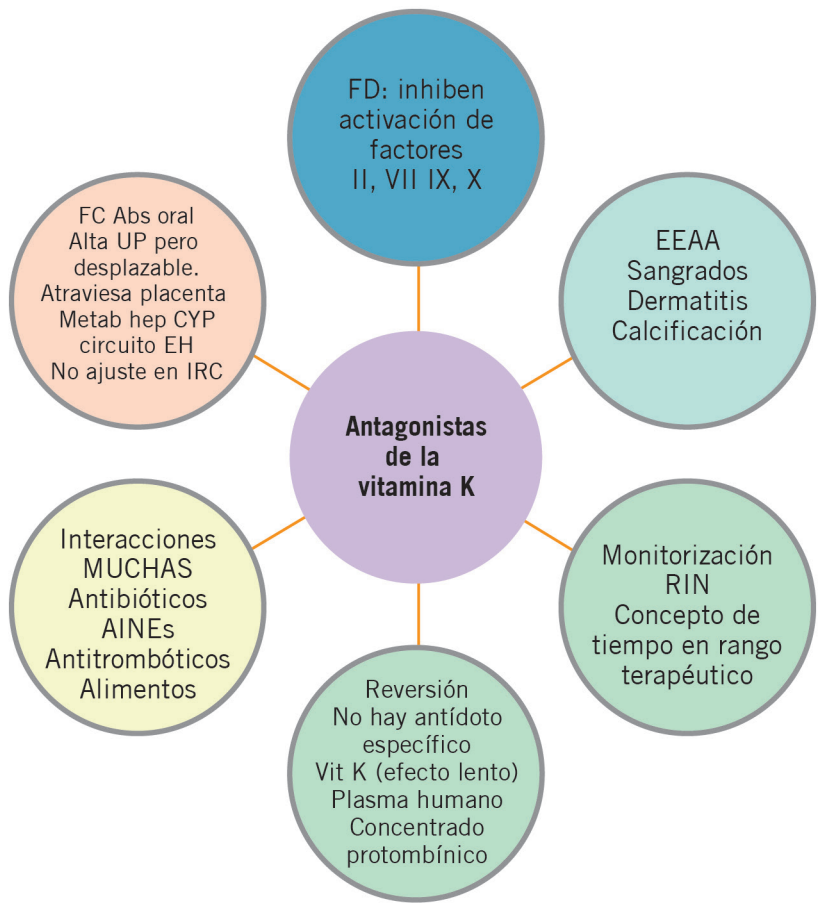
Algoritmo de manejo de sangrados por AVK

• Sangrados leves: Evaluar RIN, investigar motivo de sangrados (por ejemplo, patología gingival, epistaxis por arteria esfenopalatina o etmoidal anterior)
• Sangrados graves: Vitamina K 10 mg endovenosa o SC, eventual uso de factores de coagulación activados o plasma fresco congelado.
• Sangrados con riesgo de vida: Uso inmediato de plasma fresco congelado o concentrado de factores.
• Paciente que requiere una cirugía en forma urgente y se encuentra anticoagulado en rango terapéutico: Plasma fresco congelado o concentrado de factores.
• En todos los casos: Medidas de hemostasia local. Considerar reposición de fluidos, transfusión de glóbulos rojos, eventualmente, reposición de plaquetas y de calcio ante transfusiones reiteradas. Tratamiento del sitio de sangrado (cauterización de epistaxis o tratamiento de hemorragias digestivas altas por vía endoscópica o por acceso hemodinámico).

El uso de pruebas genéticas de polimorfismos del citocromo para guiar la terapéutica con warfarina ha logrado un incremento estadísticamente significativo, aunque leve, del tiempo en rango terapéutico. En uno de los ensayos clínicos, por ejemplo, se incre-

mentó de 55 % a 62 % el tiempo en rango, lo cual sigue siendo inaceptable desde el punto de vista asistencial, ya que agrega un exceso de costos insostenible para los sistemas de salud y para los pacientes.

Figura 2
Farmacología de los antagonistas de la vitamina K.



Bibliografía sugerida

- Goodman & Gillman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12.a ed. McGraw-Hill.
- Jorgensen, AL, Prince C, Fitzgerald G et al. Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study. *BMC Med.* 2019; 17:76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1308-7>
- Deaton JG, Nappe TM. Warfarin Toxicity. En: StatPearls [en línea]. StatPearls Publishing. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431112/>
- Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014:957362. doi: 10.1155/2014/957362.
- Robert I. Handin. The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2016; 30(5):987-993. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.06.002>.
- Tajer CD, Ceresetto JM, Bottaro F, Martí A, Casey M. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de la vitamina K por especialistas en hemostasia de la Argentina. Registro TERRA (Tiempo En Rango en la República Argentina). *Rev Argent Hematol.* 2016; 20(1):9-16.
- Alzérreca A, Eugenio, León S, Karen, Boettiger B, Paul y Naser G, Alfredo. Tratamiento endoscópico de las epistaxis posteriores: Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 2007 y 2011. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello,* 2012; 72(2), 169 174. doi: <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162012000200011>
- Saifan C, Saad M, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Warfarin-induced calciphylaxis: a case report and review of literature. *Int J Gen Med.* 2013; 6:665-9. doi: 10.2147/IJGM.S47397.

Anticoagulantes orales directos

Ezequiel José Zaidel

Los anticoagulantes orales directos (ACOD), nuevos o no dependientes de la vitamina K, fueron uno de los principales descubrimientos en los últimos años en la terapéutica cardiovascular.

Farmacodinamia

Se han desarrollado inhibidores directos de la trombina (moléculas de bajo peso molecular que se unen al sitio catalítico de la trombina). El único disponible actualmente es el dabigatrán. Más recientemente, se describieron los inhibidores directos del factor Xa (se unen directamente al sitio activo del factor Xa libre o unido al complejo protrombinasa). Se encuentran actualmente disponibles el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán. En Estados Unidos, se encuentra disponible también el betrixabán. Estos fármacos, tras su administración oral, tienen un inicio y un fin de acción rápido, dependiendo de su cinética de eliminación. Esto los hace atractivos en la terapéutica de diferentes condiciones, como la enfermedad tromboembólica venosa y su profilaxis, así como en la fibrilación auricular. Con las dosis recomendadas y en contexto de función renal, hepática, peso corporal y fármacos concomitantes, los niveles plasmáticos son estables y las pruebas bioquímicas de hemostasia no suelen reflejar el nivel de anticoagulación alcanzado, a diferencia de los AVK donde el RIN es un marcador claro del

nivel de anticoagulación o del TTPa en caso de la heparina. Se han desarrollado estudios de antiXa específicos para apixabán y rivaroxabán, pero no son requeridos en la terapéutica actual (en la sección Monitoreo se amplía esta información).

Durante décadas, los médicos y los pacientes, cansados de medir el RIN tan frecuentemente, esperaron con ansias la aparición de un anticoagulante con estrategia de dosis fija. Ahora que están disponibles los ACOD, muchos escépticos se preguntan: “¿Y cómo mido el efecto?”. La naturaleza humana funciona así.

Farmacocinética

Las variables farmacocinéticas de los ACOD se describen en la tabla adjunta. Todos se administran por vía oral. El dabigatrán debe administrarse como etexilato. Esto es una sal que luego se desconjuga para mejorar su absorción en el duodeno, por lo que puede provocar algunos efectos adversos gastrointestinales.

Todos presentan, en mayor o menor medida, metabolismo hepático. El dabigatrán es el que menos metabolismo hepático y más eliminación renal tiene, mientras que el apixabán es el que más metabolismo hepático y menos eliminación renal tiene. El dabigatrán es una prodroga que requiere activación hepática y luego se elimina casi

completamente por vía renal, mientras que los inhibidores del factor Xa se eliminan por vía biliar principalmente. El intervalo inter-dosis de los ACOD es variable: el dabigatrán y el apixabán se deben administrar cada 12 horas, el Edoxabán cada 24 horas, y con el rivaroxabán, se han evaluado diferentes esquemas posológicos, adecuados a cada patología y carga trombótica en particular. Los tratamientos en la fase aguda de ETV y de un síndrome coronario agudo son cada 12 horas, mientras que, en la profilaxis de ETV y de ACV en pacientes con FA, los tratamientos son cada 24 horas (esta estrategia

Tabla 1
Farmacocinética de los ACOD.

ACOD	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Prodroga	Sí	No	No	No
Biodisponibilidad	3-7 %	50 %	62 %	66 % sin comida, 80-100 % con comida
Absorción con comida	Sin cambios Dispepsia 5-10 %	Sin cambios	6-22 % más	39% más. Uso mandato-rio con las comidas
Absorción con IBP o bloq. H2	-12-30 %	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Unión a proteínas	35 %	87 %	55 %	95 %
Eliminación renal	80 %	27 %	50 %	35 %
Dializable	50 %	14 %	SD	SD
Vida media	12-17 hs	12 hs	10-14 hs	5-13 hs
Intervalo interdosis	12 hs	12 hs	24 hs	12 hs (enfermedad coronaria, ETV aguda) 24 hs Profilaxis de ACV en FA Fase de mantenimiento de ETV y profilaxis de ETV
Sustrato de la glicoproteína-P	Sí	Sí	Sí	Sí
Metabolismo hepático (CYP3A4)	No	Sí (moderada, 25 %)	Mínima	Sí (18 %)

debe considerarse con cierta precaución, ya que es posible que el intervalo de 24 horas lleve a que, momentáneamente en algunos casos o ante el retraso de la dosis, los nive-

les plasmáticos de rivaroxabán se encuentren por debajo del valle terapéutico). Los ACOD atraviesan la placenta. Los pacientes con pesos extremos (menos de 50 kg o más

Tabla 2
Interacciones

Fármaco	Interacción	Acción
Ritonavir (inhibidores de proteasa), Ketoconazol (itraconazol, voriconazol, posaconazol), dronedarona, imatinib, abiraterona, enzalutamida, ciclosporina, tacrolimus.	Competición por la GpP, inhibición CYP3A4. Incrementan, aproximadamente, 100 % los niveles de ACOD.	Evitar el uso de ACOD.
Rifampicina, Hipérico (StJohn’s Wort), Vinblastina, Doxorubicina, Sunitinib, dexametasona (tratamientos crónicos), carbamazepina, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico.	Inducción enzimática.	Evitar el uso de ACOD (Apixabán y Edoxabán podrían utilizarse con precaución en conjunto con antiepilépticos).
Verapamilo.	Competición por GpP, incrementa hasta 180 % niveles de dabigatrán.	Evitar uso de Dabigatrán.
Macrólidos (Claritromicina, Eritromicina).	Competición moderada por GpP, pero inhibición potente del CYP3A4. Incremento 20-30 % niveles de ACOD, 90 % edoxabán.	Usar con precaución, evitar el uso de Edoxabán.
Amiodarona, diltiazem, quinidina, fluconazol, naproxeno, nilotinib, bicalutamida, tamoxifeno.	Competición por GpP e inhibición de CYP3A4 de menor intensidad. Leve incremento en los niveles de ACOD.	No se requiere modificación de dosis. Utilizar con precaución si 2 o más fármacos concomitantes.
Prednisona, paclitaxel, docetaxel, vincristina, sirolimus, ciclofosfamida, ifosfamida, idarrubicina.	Inhibición o inducción leve a moderada.	Uso con precaución de los ACOD.

Nota: ante la decisión de utilizar un ACOD específico y uno de los fármacos específicos o no usarlos, se sugiere la búsqueda específica de la interacción en los prospectos avalados por la agencia reguladora de medicamentos de su país. Esta tabla es orientativa y basada en la lista de interacciones postulada en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología del 2018.

de 120 kg) fueron poco evaluados en los ensayos clínicos, por lo que podrían requerir una monitorización de sus niveles.

El dabigatrán se manufactura como cápsulas, las cuales pueden deteriorarse si se retiran del blíster por tiempos prolongados, por lo que se recomienda retirarlas al momento de la administración únicamente. El apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán son comprimidos o tabletas pequeñas con cubierta entérica y no ranuradas.

¿Qué hacer ante el olvido de la toma de una dosis?

En los fármacos con intervalo de 12 horas, la dosis se puede tomar hasta 6 horas pasado el horario habitual. Si se pasaran las 6 horas, se debería omitir la toma, salvo que presente un muy elevado riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado.

En los fármacos con intervalo de 24 horas, una dosis olvidada se puede tomar hasta 12 horas más tarde. Si pasaron más de 12 horas, se debería omitir la toma.

Interacciones

Se describieron diversas interacciones, principalmente, de la glicoproteína P (todos los ACOD son sustratos) y del citocromo (el dabigatrán no lo utiliza en su metabolización, mientras que el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán utilizan leve a moderadamente el CYP3A4 para su metabolismo). Se destaca que los inductores enzimáticos potentes (como la rifampicina y los anticonvulsivantes clásicos), así como los inhibidores del citocromo 3A4, entre los que se encuentran el ritonavir y los antifúngicos azólicos (ketoconazol), no deben utilizarse en conjunto con los ACOD (ver tabla adjunta). Los antibióticos macrólidos también deben utilizarse con precaución.

Con respecto a los fármacos cardiovasculares, se menciona que se deben reducir las dosis de los ACOD un 50 % si se utiliza concomitantemente verapamilo (con dabigatrán) y algo similar ocurre con la quinidina y la dronedarona. El diltiazem eleva parcialmente los niveles de los ACOD, pero no requiere ajuste de dosis, al igual que la amiodarona. En la tabla 2 se enlistan las interacciones y sus mecanismos.

Efectos adversos

Se han descrito sangrados de distinta intensidad, aunque con menor incidencia que con los AVK. Dado el rápido fin de acción, en caso de ocurrir un sangrado, su manejo es mejor en comparación con los sangrados por AVK (se amplía la información acerca del manejo de sangrados a continuación). Además de ello, con el dabigatrán se describió una elevada tasa de dispepsia y, en diversos ensayos clínicos, un incremento numérico en el riesgo de infarto de miocardio. También se observó trombosis de válvulas cardíacas mecánicas en un estudio con dabigatrán.

Indicaciones

Las indicaciones formales de los ACOD en la actualidad son:

- Profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugías de rodilla o de cadera.
- Tratamiento de la fase aguda de ETV y prevención de las recurrencias.
- Prevención de ACV y embolismos sistémicos en pacientes con FA (en ausencia de prótesis valvulares cardíacas mecánicas o estenosis mitral moderada a grave).

- El rivaroxabán se encuentra aprobado en dosis bajas durante un año luego de un infarto de miocardio asociado al tratamiento antiagregante para reducir eventos isquémicos y, más recientemente, demostró su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares recurrentes como prevención secundaria asociada a la aspirina luego de un evento vascular de miembros inferiores o a más de un año de un evento cardiovascular.

Contraindicaciones

No deben utilizarse en diátesis hemorrágicas, antecedentes de sangrado cerebral o en sangrado gastrointestinal no resuelto. Estos fármacos no fueron evaluados en niños ni en embarazadas (atravesan la placenta).

Las contraindicaciones cardíacas de los ACOD son la presencia de prótesis valvulares metálicas (dado un incremento de la trombosis de estas en un estudio con dabigatrán) y la estenosis mitral reumática, la cual no fue evaluada en los ensayos clínicos de ACOD.

Al inicio de la terapéutica con ACOD, se generó una confusión con el concepto de FA no valvular. Los pacientes con válvulas metálicas y con estenosis mitral requieren anticoagulación independientemente de la FA. Un paciente con estenosis aórtica o con insuficiencia mitral que presenta FA puede recibir un ACOD.

Otras contraindicaciones son las siguientes: sangrado activo, neoplasias malignas activas, várices esofágicas, neurocirugía reciente, úlcera gastrointestinal reciente, sangrado intracraneal reciente, cirugía oftálmica reciente.

Evitar su uso en embarazo, lactancia, falla hepática grave (Child Pugh C). La contraindicación de su uso en insuficiencia renal

grave, con depuración menor a 15 o diálisis, es formal para los ACOD, pero se encuentra en revisión para el apixabán, ya que la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por su sigla en inglés) aprobó su uso en dicha condición. Usar con precaución y evaluando riesgo beneficio en casos de riesgo elevado de sangrados mayores y aneurismas vasculares no resueltos.

Monitoreo

Una gran ventaja de los ACOD por sobre los AVK es la no necesidad de monitoreo activo. Con las dosis descritas, se asume que el paciente se encuentra anticoagulado el 100 % del tiempo. El RIN, el TP o el TTPa pueden presentar resultados variables, por lo que no se recomienda su utilización.

El tiempo de trombina diluido tiene una buena correlación con el dabigatrán (un tiempo de trombina normal es equivalente a ausencia de efecto del dabigatrán). Otro parámetro útil es el tiempo de coagulación con ecarina. Se han desarrollado también dosaje de antiXa específicos para apixabán y rivaroxabán, los cuales se podrían utilizar en pacientes con disfunción renal limítrofe o de pesos extremos. Con respecto a la omisión de dosis, en modelos matemáticos de farmacocinética, los fármacos con intervalo interdosis de 24 horas demoran más tiempo en recuperar niveles plasmáticos estables, mientras que la omisión de una toma en pacientes que reciben fármacos con intervalo interdosis de 12 horas provoca niveles por debajo del intervalo terapéutico por pocas horas.

Reversión de los ACOD

Al aparecer nuevos anticoagulantes y revolucionar la terapéutica de la anticoagulación

oral crónica, la comunidad médica se alarmó por el potencial riesgo de sangrados y el desconocimiento acerca de las estrategias para revertir dichas situaciones. Desde ese entonces hasta la actualidad, se establecieron con claridad cuáles son las mejores estrategias. La menor vida media de eliminación en comparación con los AVK facilita las estrategias de reversión.

- Ante una administración en dosis mayores a las habituales (dos tomas por error del paciente, por ejemplo), sin constatar sangrados, se sugiere diferir la siguiente toma en caso de ACOD de 12 horas, o no diferirla en caso de ACOD cada 24 horas.

- Ante intoxicaciones por intentos suicidas o niños que accidentalmente ingieren un ACOD, se podría considerar el uso de carbón activado, principalmente, en las primeras horas de la ingesta, con un bajo nivel de evidencia.
- El tiempo de trombina diluido es un buen parámetro para evaluar si existe un efecto anticoagulante del dabigatrán o no, mientras que los demás parámetros de un coagulograma normal no son útiles para describir el efecto de los ACOD (ver Tabla 3).
- Los únicos casos en que se debe revertir el efecto de los ACOD son los sangrados graves e incoercibles, y la necesidad

Tabla 3
El perfil bioquímico en el laboratorio básico de hemostasia en pacientes que reciben ACOD.

ACOD	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Niveles plasmáticos (ng/mL)	31-225	34-230	31-230	12-137
Análisis específico	Tiempo de coagulación con ecarina/tiempo de trombina diluido	antiXa específico	antiXa específico	antiXa específico
TP (tiempo de protrombina)	↑	↑	↑	↑↑
aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activada)	↑↑	↑	↑	↑
TCA (tiempo de coagulación activada)	↑	↑	↑	↑
TT (tiempo de trombina)	↑↑↑↑↑	–	–	–

de una cirugía de urgencia en un paciente anticoagulado. En esas situaciones, en la actualidad, se puede utilizar plasma fresco congelado o concentrado de factores, pero además se desarrolló recientemente un anticuerpo monoclonal antidabigatrán, llamado *idarucizumab*, que se une al dabigatrán libre en plasma y al unido a la trombina. Las dosis utilizadas son 2,5 gr en bolo endovenoso y un segundo bolo de igual dosis a los 15 minutos.

Con el apoyo de las empresas que desarrollaron el apixabán, el rivaroxabán y el edoxabán, se avanzó rápidamente en el desarrollo de un antídoto común para todos los inhibi-

dores del factor Xa llamado *andexanet alfa*. Se trata de una proteína similar al factor Xa, pero que no posee actividad catalítica y es también llamado *factor Xa recombinante humano*. Actúa como falso sustrato, uniendo en relación 1:1 las moléculas de los antagonistas del factor Xa. Los primeros estudios en humanos demostraron que el andexanet podía inhibir la acción del apixabán, del edoxabán, del rivaroxabán y también de la enoxaparina (que hasta entonces no contaba con un antídoto).

Las pruebas de laboratorio para demostrar su efectividad fueron el tiempo de trombina,

Tabla 4

Manejo de complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben ACOD.

Sangrado leve que se detiene espontáneamente.	No se necesita ninguna intervención después de determinar la dosis y el momento del medicamento para los pacientes que toman ACOD.
Sangrado moderado a mayor, que no sea potencialmente fatal.	Los anticoagulantes orales deben suspenderse inmediatamente y deben iniciarse las mediciones de soporte estándar. Puede considerarse el uso de antifibrinolíticos tópicos en caso de sangrados de cavidad bucal.
Sangrado potencialmente fatal.	Medidas de soporte: compresión mecánica, hemostasia endoscópica o quirúrgica, reposición de fluidos, transfusiones, diuresis adecuada. Dada la corta vida media de los ACOD, el uso de estas medidas sin tratamientos adicionales puede ser suficiente. Se deben considerar tratamientos para revertir los efectos de la anticoagulación, como el idarucizumab, en pacientes que reciben dabigatrán. Cuando no se dispone de idarucizumab, la hemodiálisis acelera la eliminación del dabigatrán del organismo. Para los pacientes que toman inhibidores del factor Xa, el concentrado de complejo de protrombina o el concentrado de complejo de protrombina activado pueden considerarse en caso de hemorragia grave o potencialmente mortal. Para los pacientes que toman apixabán y rivaroxabán, y que requieren una reversión urgente de la anticoagulación, se sugiere andexanet alfa. En contexto de sangrados por politraumatismos, se podría considerar el ácido tranexámico, un antifibrinolítico, en dosis de 1 gr IV, que puede repetirse cada 6 horas de ser necesario, de acuerdo con la Guía Europea de Cardiología. También se sugiere utilizar desmopresina.

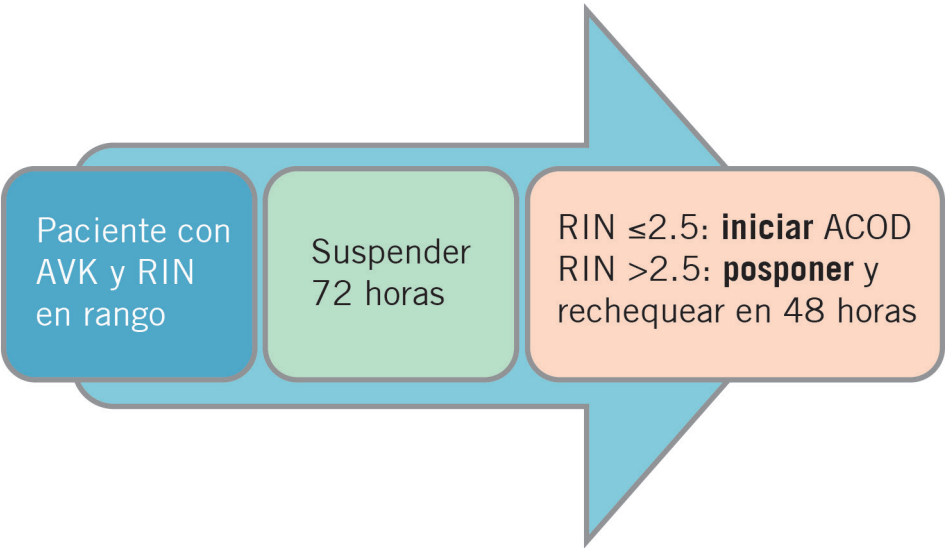
la actividad antiXa, la concentración plasmática de los ACOD y, además, el potencial de la trombina endógena, un parámetro experimental. Las dosis evaluadas que lograron revertir el efecto fueron 400 mg en bolo y luego mantenimiento de 4 mg/minuto por 3 horas para el apixabán, utilizado en dosis de 5 mg dos veces al día. Para el rivaroxabán (utilizado en dosis de 20 mg diarios), 800 mg en bolo y luego mantenimiento de 8 mg/minuto por 3 horas. Este fármaco fue recientemente aprobado por la FDA. Otro fármaco en evaluación para la reversión tanto de los inhibidores del factor Xa como del da-

bigatrán, la enoxaparina y el fondaparinux, es el aripazine (o ciraparantag), que en modelos animales demostró una reversión total del efecto de los anticoagulantes en menos de 30 minutos, aunque aún no se han llevado a cabo estudios en humanos.

- Más allá de lo descrito, se debe enfatizar que el más simple antídoto para los ACOD es el tiempo. El efecto de los ACOD se revierte totalmente en 12 a 24 horas (salvo en falla renal grave con dabigatrán, aproximadamente 48 horas).

Figura 1

¿Cómo cambiar de AVK a un ACOD?



Antídotos

En el último siglo, la principal causa de sangrado gastrointestinal fue el uso de aspirina. Nadie pidió un antídoto. En los últimos cincuenta años, ante sangrados por AVK, nadie pidió un antídoto (ni el plasma ni los factores activados ni la vitamina K pueden considerarse antídotos).

Con el advenimiento de los ACOD, se exigió la presencia de antídotos. Fueron rápidamente desarrollados el idarucizumab (para el dabigatrán) y el andexanet alfa (para los antagonistas del factor Xa), y ya están disponibles. Este desarrollo provocó que la enoxaparina, que hasta entonces no tenía antídoto efectivo, ahora cuente con uno (andexanet).

Estrategias para el cambio de AVK a ACOD y viceversa

Luego de la última ingesta de AVK, al tercer día se debe solicitar un RIN y, si es menor a 2,5, iniciar directamente el ACOD o al día siguiente. Para la situación inversa, se recomienda la toma diaria de ACOD y el inicio del AVK con monitorización de RIN al tercer día. Si este es de 2 o más, interrumpir el ACOD (el esquema propuesto es idéntico al utilizado con el cabalgamiento de heparinas a AVK). Se recomienda analizar el RIN por la mañana antes de la ingesta de la dosis del ACOD (ver figura adjunta).

Suspensión de los ACOD para cirugías electivas

Si no hay riesgo importante de sangrados y se puede realizar una hemostasia local, se

Tabla 5

Suspensión de los ACOD en cirugías electivas. En base a guía EHRA ESC 2018.

ACOD	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Cirugía, riesgo de sangrado	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Depuración de creatinina ≥ 80 mL/min	≥ 24 hs	≥ 48 hs	≥ 24 hs	≥ 48 hs
Depuración de creatinina 50-79 mL/min	≥ 36 hs	≥ 72 hs	≥ 24 hs	≥ 48 hs
Depuración de creatinina 30-49 mL/min	≥ 48 hs	≥ 96 hs	≥ 24 hs	≥ 48 hs
Depuración de creatinina 15-29 mL/min	NO USAR	NO USAR	≥ 36 hs	≥ 48 hs
Depuración de creatinina < 15 mL/min.	NO USAR		NO USAR (considerar Apixabán y suspender ≥ 48 hs)	

podría iniciar el procedimiento sin tomar el comprimido de la mañana (12 a 24 horas luego de la última dosis).

Para procedimientos odontológicos sobre los dientes, sin acceso a las encías, no debería posponerse la anticoagulación. Con los ACOD no se aconseja realizar puentes con heparinas periprocedimientos.

El reinicio de los ACOD puede realizarse a las 24 horas, en caso de cirugías de bajo riesgo de sangrado, o a las 48 a 72 horas en cirugías con alto riesgo de sangrado. En función del riesgo de sangrado de la cirugía y de la depuración de creatinina, se aconse-

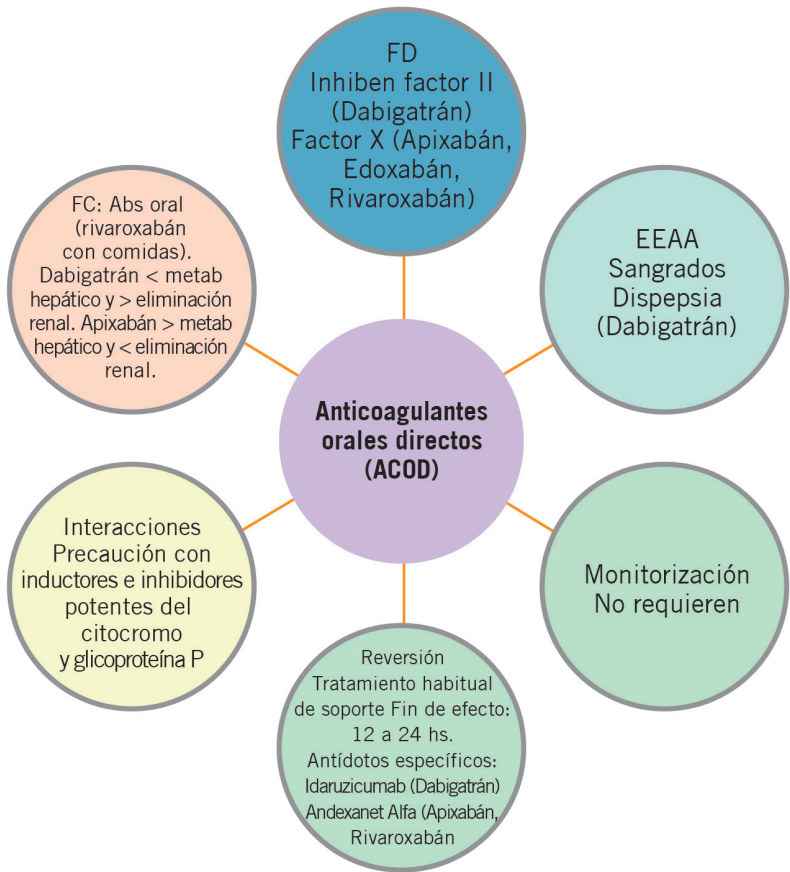
jan los siguientes intervalos de suspensión previa de cada ACOD (ver tabla 5).

Dosis de ACOD

Apixabán

- Prevención de ACV en pacientes con FA: 5 mg, dos veces al día. Se recomienda la reducción de dosis a 2,5 mg dos veces al día en casos en los que los pacientes presenten dos de las tres siguientes condiciones: edad mayor que 80 años, peso menor que 60 kilos, o valor de creatinina mayor que 1,5 mg/

Figura 2



dl. En caso de creatinina mayor que 2,5 mg/dl, se encuentra formalmente desaconsejado. Sin embargo, en estudios más recientes, se comprobó su seguridad en casos de insuficiencia renal grave o incluso en sujetos en diálisis. Es el anticoagulante oral con mayor aval para el uso en pacientes con dicha condición. Para dosis en contexto de FA y enfermedad coronaria concomitante con angioplastia o sin esta, ver el capítulo 6.

- Tratamiento de TVP / TEP: 10 mg cada 12 h por 7 días, luego 5 mg cada 12 h por 3, 6 y 12 meses según indicación. Luego considerar prevención de recurrencia a largo plazo con 2,5 mg cada 12 h.

- Profilaxis luego de cirugía ortopédica: 2,5 mg cada 12 h.

Dabigatrán

- Prevención de ACV en FA: 150 mg cada 12 h. Recomendación de reducción a 110 mg cada 12 h en pacientes mayores de 80 años, uso concomitante de verapamilo. Sugerencia de reducción en casos de riesgo elevado de sangrado, definido por depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min y factores asociados al sangrado. Para dosis en contexto de FA y enfermedad coronaria concomitante con angioplastia o sin esta, ver el capítulo 6.

- Para FDA, en casos de depuración menor a 15 ml/min o diálisis, se desaconseja su uso. Entre 15 y 30 ml/min, pero con uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P, se sugiere evitar el uso de dabigatrán. Con depuración entre 30 y 50 ml/min, se sugiere reducir la dosis a 75 mg cada 12 horas ante el uso concomitante de dronedarona o ketoconazol. Dicha dosificación no

está aconsejada en Argentina o en Europa.

- Tratamiento de TVP/TEP: Está desaconsejado su uso en la fase inicial. Luego 150 mg cada 12 h. Luego considerar prevención de recurrencia a largo plazo con 150 mg cada 12 h (considerar reducir a 110 mg cada 12 horas en mayores de 80 años, uso concomitante con verapamilo o riesgo de sangrado gastrointestinal elevado).

- Profilaxis luego de cirugía ortopédica: 220 mg cada 24 horas (2 comprimidos de 110 mg). Eventual reducción a 150 mg cada 24 h.

Edoxabán

- Prevención de ACV en pacientes con FA: Se evaluaron dos niveles de dosis: nivel de anticoagulación plena, 60 mg, una vez al día, y dosis baja de 30 mg al día. En casos de depuración de creatinina entre 30 y 50 ml/min, ante el uso de inhibidores potentes de la glicoproteína P (como verapamilo o quinidina) o con peso menor a 60 kilos, se recomienda la dosis ajustada (30 mg o 15 mg, respectivamente). Para dosis en contexto de FA y enfermedad coronaria concomitante con o sin angioplastia, ver el capítulo 6.

- Tratamiento de TVP/TEP: Está desaconsejado su uso en la fase inicial. Luego 60 mg cada 24 h (similar reducción de dosis que en FA).

- Profilaxis luego de cirugía ortopédica: 30 mg cada 24 h.

Rivaroxabán

- Prevención de ACV en pacientes con FA:

20 mg, una vez al día. Si la depuración de creatinina es entre 30 y 50 ml/min, se indica usar una dosis de 15 mg en una toma diaria. En sujetos de menor superficie corporal como la población asiática, las dosis son menores (estudio J Rocket y modelos farmacocinéticos), con 15 y 10 mg, respectivamente. En casos de insuficiencia renal grave o diálisis, se desaconseja su uso. Para dosis en contexto de FA y enfermedad coronaria concomitante con angioplastia o sin esta, ver el capítulo 6.

- Tratamiento de TVP/TEP: 15 mg cada 12 h por 21 días, luego 20 mg cada 24 h (sin reducción de dosis) por 3, 6, o 12 meses según indicación. Luego considerar prevención de recurrencia a largo plazo con 10 mg cada 24 h.

- Profilaxis luego de cirugía ortopédica: 10 mg cada 24 h.

- Prevención secundaria de eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedad coronaria o vascular periférica: 2,5 mg cada 12 h (asociado a aspirina).

ACOD comercializados en Argentina, 2021.

Apixabán (2,5 o 5 mg, Pfizer).

Dabigatrán (75, 110, y 150 mg, Boehringer Ingelheim [original], Elea).

Edoxabán: no se encuentra comercializado.

Rivaroxabán (2,5, 10, 15, y 20 mg, Bayer [original], Abbot, Baliarda, Casasco, Elea, Europharma, Raffo).

Fuente: alfabeta.net

Bibliografía sugerida

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38):2893–2962.
- Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. Am J Cardiovasc Drugs. 2014; 14(3):175–89.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2018.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383(9921):955.
- Kearon C, Elie A, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report Chest. 149;(2):315–52.
- Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. doi: 10.1002/14651858.CD004179.pub2.

Terapéutica anticoagulante en fibrilación auricular

Ezequiel José Zaidel

Los pacientes que presentan cualquiera de los tipos de fibrilación auricular se encuentran en riesgo continuo de presentar un ACV o un embolismo sistémico, independientemente de que presenten un electrocardiograma en ritmo sinusal, un holter ocasional sin episodios de FA o un ecocardiograma transesofágico sin trombos en la orejuela. Es decir, una vez que el paciente presentó una FA, el riesgo de tener un ACV es independiente de la persistencia de la arritmia. En análisis realizados en diversas cohortes, se pudieron establecer factores que se asociaron con un mayor riesgo de ACV: la edad, el antecedente de un ACV previo, la enfermedad vascular conocida, la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y una tendencia a mayor riesgo de ACV en mujeres que en hombres.

En 2010, se desarrolló, se validó y se demostró que la puntuación CHA2DS2-VASc era superior a la puntuación CHADS2 en la identificación de pacientes de bajo riesgo para los que era poco probable que la anticoagulación aportara beneficios.

- C = insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda (1 punto)
- H = hipertensión (1 punto)
- A2 = edad > 75 años (2 puntos)

- D = diabetes mellitus (1 punto)
- S2 = accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio u otros tromboembolismos (2 puntos)
- V = enfermedad vascular (infarto de miocardio previo, arteriopatía periférica o placas aórticas) (1 punto)
- A = edad 65-74 años (1 punto)
- Sc = categoría de sexo (es decir, género femenino) (1 punto)

En la primera publicación de la puntuación CHA2DS2-VASc, las tasas de incidencia anual de accidente cerebrovascular o tromboembolismo sistémico fueron 0 %, 0,6 % y 3 % en puntuaciones 0, 1 y ≥ 2 , respectivamente. La puntuación CHA2DS2-VASc ha mejorado la discriminación de los pacientes con muy bajo riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con la puntuación CHADS2 (las tasas de incidencia anual de accidente cerebrovascular o tromboembolismo sistémico fueron 1,4 %, 2,4 % y 3,2 %, para las puntuaciones CHADS2 0, 1 y ≥ 2 , respectivamente). El poder de la puntuación CHA2DS2-VASc para predecir un accidente cerebrovascular o un tromboembolismo sistémico fue 0,61 [IC del 95 %, 0,51-0,69] en

comparación con el poder de 0,56 [IC 95 %, 0,45-0,62] para la puntuación CHADS2. Otras cohortes proporcionaron validación externa de la puntuación CHA2DS2-VASc y su rendimiento mejorado, incluidas cohortes nacionales de Dinamarca, Taiwán, el Reino Unido y Suecia.

La puntuación CHA2DS2-VASc para la estratificación del riesgo se encuentra recomendada por las principales guías de práctica clínica como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA), así como las normativas de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Evaluación del riesgo de hemorragia: es importante evaluar el riesgo de hemorragia antes de iniciar la anticoagulación en pacientes con FA. Sin embargo, las puntuaciones de riesgo de hemorragia deben usarse solo para identificar a los pacientes con riesgo de que estas ocurran con el objetivo de tener una revisión y un seguimiento más regulares y, lo que es más importante, para abordar los factores de riesgo reversibles relacionados con la hemorragia, como la hipertensión no controlada, RIN lábiles (en casos de uso crónico de AVK) y el uso concomitante de aspirina, AINE o exceso de alcohol. La puntuación HAS-BLED se ha propuesto como una puntuación clínica simple para predecir hemorragias clínicamente relevantes en pacientes con FA.

- H = hipertensión (1 punto)
- A = función renal y hepática anormales (1 punto cada uno)
- S = ACV (1 punto)
- B = sangrado (1 punto)

- L = RIN lábil (1 punto)
- E = adultos mayores (edad > 65 años) (1 punto)
- D = drogas o alcohol (1 punto cada uno)

Una puntuación HAS-BLED ≥ 3 indica un alto riesgo de hemorragia ($\geq 3,74$ hemorragias por 100 pacientes/año en comparación con menos del 2 % en HASBLED ≤ 2) y estudios anteriores han demostrado que la puntuación HAS-BLED se desempeñó significativamente mejor que otros puntajes de riesgo de hemorragias como el ATRIA o el HAEMORR2HAGES.

Durante décadas, se utilizaron los AVK, con un intervalo de RIN entre 2 y 3. En el 2009, se presentó el primer estudio en fase 3 que demostró la no inferioridad de un ACOD, el dabigatrán, con respecto a la warfarina para la prevención de ACV en pacientes con FA. Dicho estudio (RE-LY) utilizó dos dosis de dabigatrán (110 mg cada 12 h y 150 mg cada 12 h), comprobando que la dosis baja era no inferior a la warfarina, pero con menos sangrados y la dosis alta era superior a la warfarina para reducir ACV, pero provocaba mayor tasa de sangrados, incluyendo sangrados graves. El diseño del estudio fue abierto. Posteriormente, la FDA aprobó una dosis no explorada en el ensayo clínico, de 75 mg cada 12 h para pacientes con riesgo de sangrado elevado, en forma empírica. Este fármaco no fue evaluado en pacientes con FA y con insuficiencia renal.

Posteriormente, se presentaron los resultados de los ensayos clínicos de los inhibidores del factor Xa, el rivaroxabán (estudio ROCKET) en dosis de 20 mg una vez al día para pacientes con tasa de depuración de creatinina mayor que 50 ml/min. Un tercio de los pacientes del estudio presentaban

tasa de depuración entre 30 y 50 ml/min, por lo que se utilizó una dosis de 15 mg una vez al día. La mayoría de los pacientes habían tenido ya un ACV, por lo que el riesgo de ACV basal de estos sujetos era mayor que en el resto de los ensayos clínicos, con un puntaje CHADS cercano a 4 en comparación con los otros (aproximadamente, 2). El fármaco demostró ser no inferior a la warfarina. En este ensayo clínico, se destacó un mayor beneficio del rivaroxabán en sujetos con ACV previo, es decir, para reducir el riesgo de un ACV recurrente.

El estudio ARISTOTLE, con apixabán, utilizó las dosis de 5 mg cada 12 h y un ajuste de dosis en pacientes con potencial riesgo de sangrado (presencia de dos de las siguientes: creatinina entre 1,5 y 2,5, edad

mayor que 80 años, o peso menor de 60 kg) de 2,5 mg dos veces al día. Este fármaco demostró ser no inferior e incluso fue superior que la warfarina en la reducción de ACV y embolias sistémicas, con reducción significativa de los sangrados, de los sangrados graves y reducción limítrofe de la mortalidad.

Finalmente, el edoxabán (estudio ENGAGE-AF) demostró nuevamente ser no inferior a la warfarina en la tasa de ACV, con reducción significativa de los sangrados. Las dosis utilizadas fueron 60 mg una vez al día o 30 mg una vez al día en casos de depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, peso menor a 60 kg, o uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína-P (verapamilo o quinidina).

Tabla 1
Resultados de estudios pivotaes de ACOD en FA.

Patología	Fármaco	Estudio	Dosis	Comentario
Fibrilación auricular	Dabigatrán vs. warfarina	RE-LY	150 c/12 h o 110 c/12 h	Estudio abierto. La FDA sugirió 75 mg/día para pacientes en alto riesgo de sangrado.
Fibrilación auricular	Rivaroxabán vs. warfarina	ROCKET	20 mg/día	Pacientes con mayor riesgo trombótico. 15 mg/día con CLCR entre 30 y 50 ml/min.
Fibrilación auricular	Apixabán vs. warfarina	ARISTOTLE	5 mg cada 12 h	2,5 mg cada 12 h si dos de tres: creatinina > 1,5, más de 80 años o peso menos de 60 kg.
Fibrilación auricular	Edoxabán vs. warfarina	ENGAGE-AF	60 mg/día	30 mg/día en ptes. con CLCR entre 30 y 50, peso menos de 60 kg o que usen inhibidores de la GpP.

GpP= Glicoproteína P; CLCR=Clearance de Creatinina.

Tabla 2

Recomendaciones de prevención de ACV en pacientes con FA, guía de la Sociedad Europea de Cardiología (2018).

Recomendación	Clase y nivel de evidencia
Se debe indicar anticoagulación en mujeres con CHADSVASC 3 o más, o a hombres con CHADSVASC 2 o más.	1 - A
Se podría considerar el uso de anticoagulantes en mujeres CHADSVASC=2, o en hombres con CHADSVASC=1.	2a - B
Los AVK se deben utilizar en caso de válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral moderada a grave.	1 - B
Al iniciar la anticoagulación, se prefiere utilizar un ACOD en vez de un AVK.	1 - A
Si se utilizara AVK, el tiempo en rango debe mantenerse los más alto posible.	1 - A
En pacientes ya tratados con AVK se podría rotar a ACOD si el tiempo en rango es inadecuado.	2b - A
La combinación de anticoagulantes y antiplaquetarios se debe evitar si no existe una indicación estricta de antiplaquetarios.	3 - B (daño)
En mujeres u hombres sin factores de riesgo adicional para ACV, no se recomienda anticoagulación ni antiagregación.	3 - B (daño)
El uso de antiagregantes no es aconsejable para la reducción de ACV en pacientes con FA.	3 - A (daño)
Los ACOD no deben utilizarse en casos de válvulas metálicas o estenosis mitral moderada a grave.	3 - B (daño)

Tabla 3

Recomendaciones de prevención de ACV en pacientes con FA, guía de la Asociación Americana del Corazón (2019).

Recomendación	Clase y nivel de evidencia
Se debe indicar anticoagulación en mujeres con CHA2DS2-VASc 3 o más, o a hombres con CHA2DS2-VASc 2 o más.	1 - A
Se prefiere utilizar un ACOD en vez de un AVK.	1 - A
Se podría considerar el uso de anticoagulantes en mujeres CHA2DS2 VASc = 2, o en hombres con CHA2DS2-VASc = 1.	2b - C
Los AVK se deben utilizar en caso de válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral moderada a grave.	1 - B
Si se utilizara AVK, el tiempo en rango debe mantenerse lo más alto posible.	1 - A
Se debe evaluar las funciones renal y hepática antes de iniciar el tratamiento con ACOD y reevaluar al menos anualmente.	1 - B
La anticoagulación debe ser indicada independientemente del tipo de FA (paroxística, persistente, permanente) y las indicaciones son similares para el aleteo auricular.	1 - B
Se debe individualizar el tratamiento en función del riesgo isquémico y de sangrado, así como las preferencias de los pacientes.	1 - B
En pacientes ya tratados con AVK, se podría rotar a ACOD si el tiempo en rango es inadecuado.	1 - C
La combinación de anticoagulantes y antiplaquetarios se debe evitar si no existe una indicación estricta de antiplaquetarios.	3 - B (daño)
En mujeres u hombres sin factores de riesgo adicional para ACV, no se recomienda anticoagulación ni antiagregación.	2a-B
En pacientes con indicación de anticoagulación y enfermedad renal terminal (depuración de creatinina < 15 o diálisis), se recomienda usar warfarina o apixabán.	2b-B

En pacientes con indicación de anticoagulación y enfermedad renal moderada, se recomienda usar las dosis reducidas de los ACOD.	2b-B
En pacientes con enfermedad renal terminal no se recomienda usar dabigatrán, rivaroxabán ni edoxabán.	3 - C (no evidencia)
Dabigatrán no debe utilizarse en casos de válvulas metálicas o estenosis mitral moderada a grave.	3 - B (daño)
En pacientes con contraindicación absoluta para anticoagulación, se puede considerar el cierre percutáneo de la orejuela izquierda.	2b - B
En contexto de una cirugía cardíaca, la oclusión de la orejuela podría considerarse.	2b - B
En caso de FA < 48 h y riesgo de ACV, se debe administrar heparina o un ACOD previo a la cardioversión.	2a - B
En caso de FA< 48 h, pero sin riesgo de ACV, se podría considerar administrar heparina o un ACOD previo a la cardioversión.	2b - B
Se recomienda idarucizumab para revertir el efecto del dabigatrán en sangrados con riesgo de vida o procedimientos de urgencia.	1 . B
Se recomienda andexanet alfa para revertir el efecto del rivaroxabán o del apixabán en caso de sangrados con riesgo de vida o no controlados.	2a - B

Luego de los ensayos clínicos, uso de ACOD

Los registros poblacionales en Argentina y a nivel mundial comprueban un incremento sostenido en la tasa de uso de los ACOD para FA. Los primeros datos referían, aproximadamente, un 9 % del total de pacientes (16 % de los anticoagulados) (Registro CO-NAREC XIX), mientras que, en los últimos dos a tres años, el uso de ACOD para FA

superó el 40 % (Garfield Registry cohorte 2015-2016).

En una revisión sistemática y un metanálisis realizado por quien escribe y presentado ante la Organización Mundial de la Salud en 2019 (listado de medicinas esenciales), se analizaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase 3 de ACOD en comparación con AVK, tanto para determinar su eficacia (ACV y embolismo sistémico) como su segu-

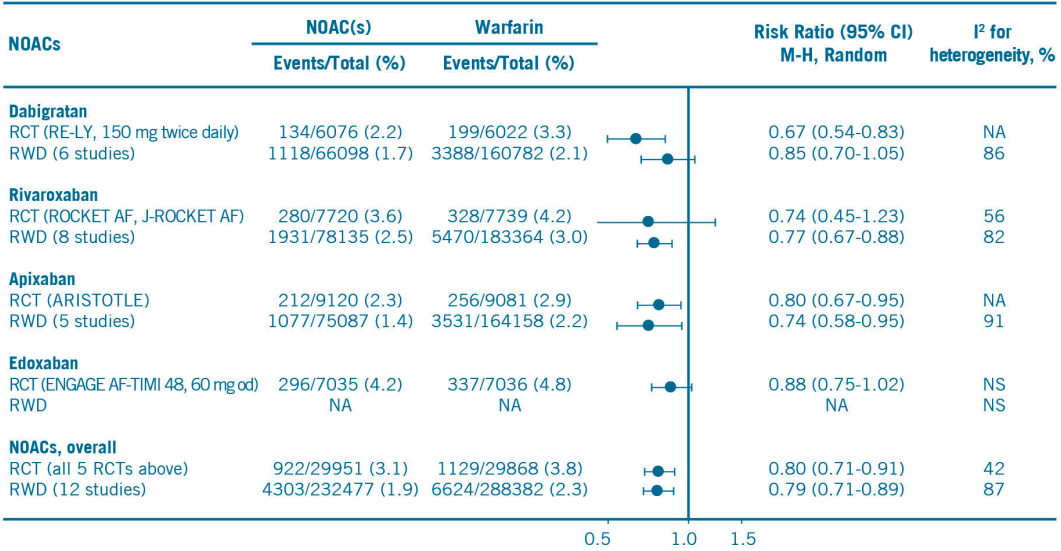
ridad (sangrados mayores).

En aproximadamente 60 000 sujetos de los ECA, los ACOD redujeron el ACV un 20 %. Luego se analizaron los resultados de estudios observacionales, lo que reunió a más de medio millón de sujetos analizados en diferentes partes del mundo, y se comprobó una reducción del riesgo de ACV similar (21 %). Esto demostró, claramente, la veracidad de los ensayos clínicos y la eficacia de los ACOD fuera de un estudio controlado. En estos estudios se evaluó la tasa de sangrados mayores. Se comprobó que los ACOD reducen significativamente los sangrados mayores en comparación con AVK, con un intervalo entre 14 % (ECA) y 28 % (estudios

observacionales).

Luego de la publicación de dicho metaanálisis, dos grandes cohortes del mundo real presentaron sus resultados. Uno fue el estudio ARISTOPHANES, que reunió diferentes bases de datos (Medicare, Medicaid) que representaban aproximadamente al 56 % de la población con FA de Estados Unidos, y evidenció, en un análisis ajustado a múltiples covariables, diferencias significativas en la tasa de eventos entre los ACOD y los AVK, así como con los ACOD entre sí mismos. El otro fue el estudio NAXOS, que evaluó a toda la población con FA de Francia y halló que los ACOD son superiores a los AVK y que son similares en eficacia entre sí.

Figura 1
Resultados de una revisión sistemática y metanálisis acerca de la eficacia de los ACOD en comparación con AVK en reducción de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA



Nota: se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (RCT, por su sigla en inglés) en fase 3 (más de 60 000 sujetos analizados) y estudios observacionales (real world data, RWD) con más de 600 000 sujetos analizados.

Fuente: Zaidel et al.,Glob Heart, 2020.

Uso de ACOD en añosos

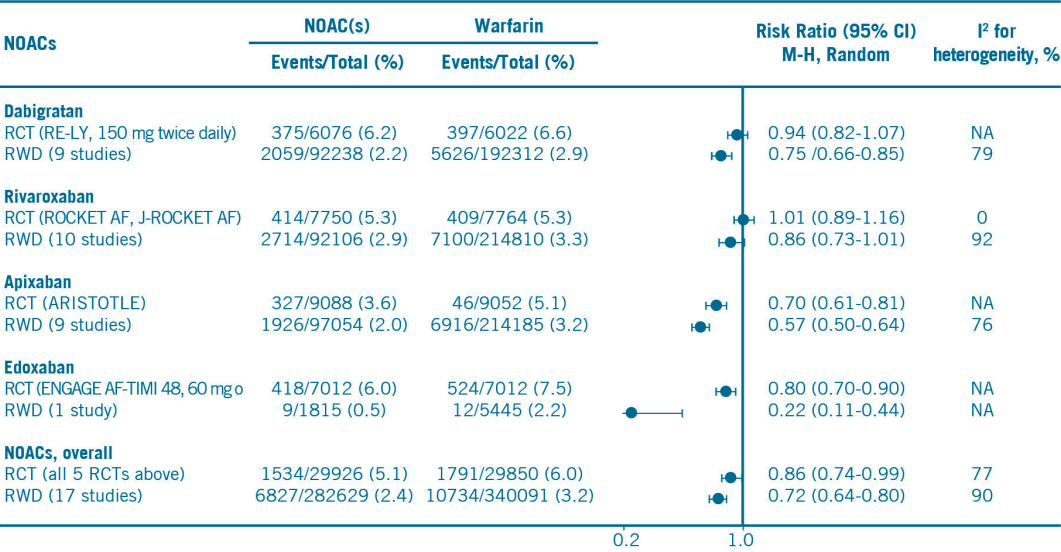
Una gran preocupación pública es la anti-coagulación de los pacientes de edad avanzada con FA. Los datos del registro europeo de prevención de eventos tromboembólicos en fibrilación auricular (PREFER-AF) muestran que la anticoagulación es mejor que la no anticoagulación para pacientes de edad avanzada (mayores 75 años) con un aumento del beneficio clínico neto a medida que se incrementa la edad. Una revisión de 2016 realizada por autores de la Universidad McMaster, que incluyó datos de subgrupos de ensayos clínicos aleatorizados de pacientes mayores de 75 años, mostró la seguridad y la eficacia de los ACOD, excepto un mayor riesgo de hemorragia con dabigatrán a la do-

sis más alta (150 mg frente a 110 mg). Un análisis de todo el país de Taiwán de los pacientes de edad avanzada con FA demostró que los ACOD son la mejor alternativa para esta población, y un análisis de Medicare en los EE.UU. en pacientes mayores de 75 años demostró que el apixabán tenía tasas más bajas de accidente cerebrovascular y hemorragia que la warfarina.

Anticoagulación en añosos

El uso de ACOD es beneficioso. Por temor al riesgo de sangrado en contexto de alteraciones de la deambulación, los médicos se niegan a anticoagular a los pacientes añosos. En un subanálisis del registro CO-NAREC XIX, hemos demostrado que la presencia de bastón o andador es un predictor

Figura 2
Resultados de una revisión sistemática y metanálisis acerca de la seguridad de los ACOD en comparación con AVK en reducción de sangrados mayores en pacientes con FA.



Nota: se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 (más de 60 000 sujetos analizados) y estudios observacionales con más de medio millón de sujetos analizados.

Fuente: Zaidel et al., Glob Heart, 2020.

de la no-indicación de anticoagulantes (OR = 2, es decir, doble posibilidad de no recibir anticoagulantes), independientemente de los puntajes de riesgo de ACV y de sangrados. La edad es uno de los factores más fuertes que se asocian con el desarrollo de ACV isquémico en pacientes con FA y el uso de todos los ACOD (excepto la dosis alta de dabigatrán) demostró ser seguro y eficaz.

Anticoagulación para FA en pacientes con enfermedad coronaria concomitante. ¿Tiene lugar la triple terapia en la actualidad?

Una situación puntual es el requerimiento de anticoagulación oral para fibrilación auricular en pacientes que cursan un síndrome coronario agudo con implante de un *stent* o sin este, que reciben un *stent* coronario en forma electiva o que presentan un evento coronario sin revascularización. En todos estos pacientes, dada su patología coronaria, se encuentra indicada inicialmente la doble terapia antiagregante (DAPT, por su sigla en inglés) con aspirina en dosis bajas y un inhibidor P2Y₁₂ (habitualmente clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), mientras que la terapia antitrombótica triple (TAT) con la adición de un anticoagulante a dosis plenas puede provocar sangrados graves. El riesgo de sangrados y la necesidad de antiplaquetarios depende del tipo de síndrome coronario, el tipo de *stent* implantado y el anticoagulante utilizado en forma concomitante. Se encuentran en desarrollo ensayos clínicos que evalúan el uso de aspirina, el uso de clopidogrel o ticagrelor como antiplaquetario y el uso de warfarina o ACOD en diferentes dosis.

La enfermedad coronaria puede dividirse, para su análisis, en enfermedad coronaria crónica estable y en síndrome coronario agudo que requiere tratamiento no invasivo o

que requiere revascularización quirúrgica o endovascular. Dentro de la terapia endovascular, el tipo de dispositivos utilizados (balón; balón con drogas; *stent* metálico; *stent* liberador de fármacos de primera, segunda, o tercera generación; *stent* biodegradable), así como los antiplaquetarios utilizados (aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, 2b3a), pueden influir en el esquema anticoagulante para FA.

Entre 2018 y 2019, se presentaron diferentes ensayos clínicos que comprobaron que, en sujetos con *stent* liberadores de fármacos, era segura la suspensión precoz de aspirina (30 a 90 días del evento). Los estudios fueron el Stop DAPT 1 y 2, Smart Choice, Global Leaders y Glassy. Por ello, si bien las normativas de eventos coronarios indican en forma convencional la doble antiagregación, es razonable suspender precozmente la aspirina.

Entre el 5 % y 15 % de los sujetos con FA, en algún momento requerirán una angioplastia. En dicho contexto, las normativas sugieren utilizar aspirina y clopidogrel, aunque existe cada vez más información acerca del uso de ticagrelor y prasugrel.

Los ensayos clínicos WOEST y el ISAR-Triple evaluaron la combinación de antiplaquetarios y anticoagulantes en sujetos con FA y enfermedad coronaria. Utilizaron AVK, aspirina y clopidogrel. La suspensión del clopidogrel fue diferente en cada rama. En función de dichos estudios, se planteó la posibilidad de suspender un antiplaquetario en forma precoz.

Posteriormente, se desarrollaron ensayos clínicos con ACOD. Los estudios PIONEER AF y RE-DUAL evaluaron dosis no-plenas del anticoagulante rivaroxabán y dabigatrán, respectivamente, mientras que los estudios RE-DUAL (rama 150 mg), AUGUSTUS y ENTRUST-AF PCI utilizaron dosis completas

de ACOD. En ellos, la reducción del sangrado mayor TIMI fue del 50 % y la reducción del sangrado cerebral del 75 % comparado con los AVK y con la triple terapia. El metanálisis que reunió dichos estudios no halló diferencias en el MACE, muerte total, cardiovascular, IAM, ACV, *stent* trombosis ni hospitalización.

Cierre de la orejuela izquierda como alternativa para reducir embolismos en sujetos que no pueden recibir ACO

La mayoría de los trombos en la FA se originan en la orejuela. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca por otro motivo que presentan FA, si bien prolongan la intervención, la exclusión y la oclusión quirúrgica

Tabla 4
Manejo de antitrombóticos en contexto de FA y enfermedad coronaria.

Antitrombótico	Elección
Anticoagulante	ACOD por sobre AVK, uso indefinido
Aspirina	Solo usar perievento (una semana). Usar dosis bajas, protección gástrica. En caso de riesgo trombótico elevado, extender el tratamiento con aspirina por un mes.
Segundo antiagregante	Utilizar clopidogrel por 12 meses, pero ajustar de acuerdo con el riesgo de sangrado e isquémico (potencial reducción a 6 meses). No usar prasugrel. Considerar el uso de ticagrelor en casos de alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrados.

Nota: en el capítulo 8 se describe la función que cumple la anticoagulación oral como tratamiento de la enfermedad coronaria, en ausencia de fibrilación auricular.

Tabla 5
Momento de inicio de los ACOD en pacientes que presentan un ACV isquémico.

Accidente isquémico transitorio (AIT)	1 día
ACV leve (NIHSS menor a 8)	3 días
ACV moderado (NIHSS 8-15)	Esperar 6 días e iniciar ACOD previo imagen de cerebro que descarte sangrado (RMN o TAC)
ACV grave (NIHSS 16+)	Esperar 12 días e iniciar ACOD previo imagen de cerebro que descarte sangrado (RMN o TAC)

reducen el riesgo de ACV subsiguientes. Sin embargo, se recomienda continuar el esquema anticoagulante convencional.

En pacientes graves, con riesgo de ACV elevado, pero con contraindicaciones formales para la anticoagulación, se indica el cierre por vía percutánea de la orejuela. Se han llevado a cabo ensayos clínicos formales con el dispositivo ocluser Watchman y registros del uso de dispositivos de otras compañías. Si bien se indican en pacientes con elevado riesgo de sangrado, se requieren antiagregantes por un tiempo.

ACOD para FA en pacientes que presentan un ACV isquémico

Aproximadamente, uno de cada cuatro ACV isquémicos es atribuido a FA. Para evitar la recurrencia del ACV, se recomienda la anticoagulación. El momento de inicio de los ACOD es crucial para evitar tanto la recurrencia de ACV isquémico como la eventual transformación hemorrágica. En la tabla 5 se describen las recomendaciones ESC de inicio de anticoagulantes. Además del puntaje NIHSS, se deben considerar otros factores como el tamaño del ACV, la necesidad de cirugía carotídea, la edad, el riesgo de ACV recurrente (por ejemplo, el hallazgo de un trombo en cavidades cardíacas izquierdas) y la hipertensión no controlada.

Uno de los datos más fuertes a favor de los ACOD es que reducen el riesgo de sangrado cerebral un 50 % en comparación con los AVK y en dicho contexto se apoya su uso en pacientes que presentan un ACV. Las guías ESC recomiendan ACOD en vez de warfarina en pacientes con ACV previo con un grado de recomendación 1 y nivel de evidencia B. Si un paciente presenta un sangrado cerebral, la anticoagulación podría reiniciarse luego de 4 a 8 semanas, siempre

que la causa del sangrado se haya resuelto, y se aconseja utilizar un anticoagulante con bajo riesgo de sangrado cerebral.

Concepto de FA valvular y uso de ACOD en pacientes con valvulopatías

Con la aparición de los ACOD y los primeros ensayos clínicos con dabigatrán, en los que se había descrito un muy mal resultado en pacientes con válvulas cardíacas metálicas, se acuñó el término *FA no valvular* para los megaensayos clínicos. Esto excluye a los pacientes con FA, pero portadores de prótesis valvulares metálicas o con diagnóstico de estenosis mitral moderada a grave. Sin embargo, no se debe extrapolar dicho término a los pacientes con valvulopatías como estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral o insuficiencia tricuspídea moderadas a graves, que sí fueron evaluados en los ensayos clínicos. En estas se observó un marcado beneficio de los ACOD por sobre la warfarina. Algo similar ocurre con los pacientes con válvulas cardíacas biológicas. Más recientemente, estudios observacionales evidenciaron la eficacia de los ACOD en pacientes con cardiopatía reumática con estenosis de la válvula mitral nativa.

Métodos para reducir las chances de sangrado en pacientes que reciben ACOD para FA

Se recomienda optimizar el control de la hipertensión arterial; evitar el consumo de alcohol y otros tóxicos; tomar medidas de protección de la función renal, y, en caso de angioplastias, utilizar abordaje radial; evitar el consumo de hierbas medicinales; usar inhibidores de la bomba de protones (uno de los sitios más frecuentes de sangrado grave es el tubo digestivo y los IBP agregados al

tratamiento con ACOD reducen las chances de hospitalización por sangrado un 34 %, (N = 4000 personas/año, Figura 3). La dosis habitual de aspirina también es considerablemente diferente entre regiones (en Europa, es de 75 a 100 mg, con cubierta entérica; en EE. UU., la dosis habitual es 200 mg, mientras que en Argentina ya no se comercializa la tableta de 81 mg con cubierta entérica).

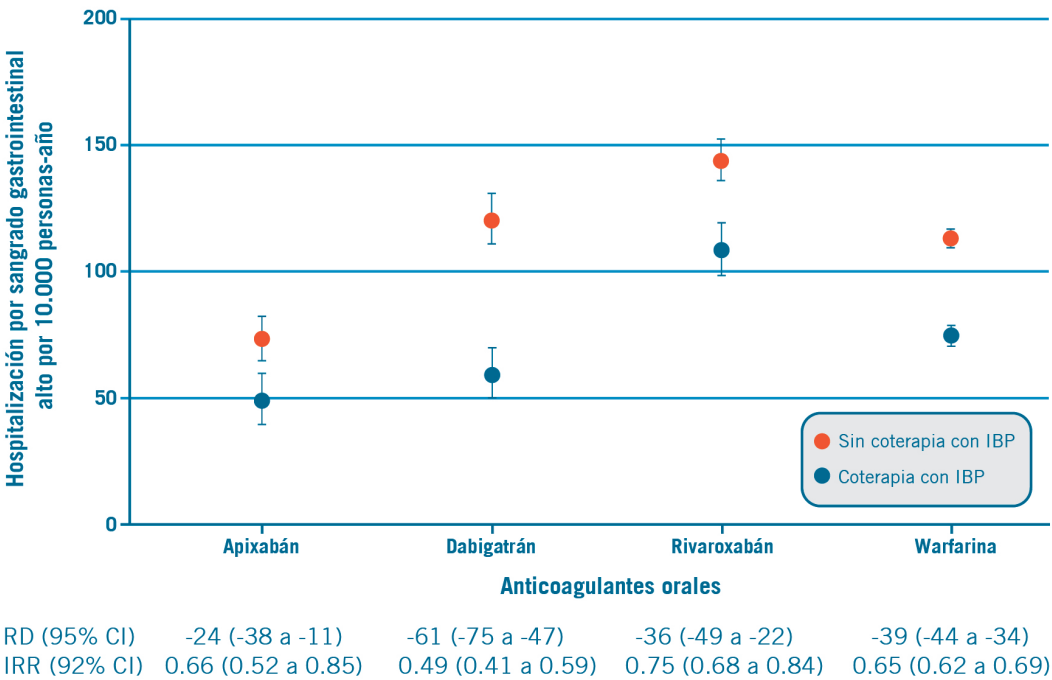
Al parecer, la triple terapia prolongada no tiene beneficios. Luego del año, las tendencias actuales sugieren el uso solo del anticoagulante oral, en función de los estudios OAC Alone (resultados neutrales) y AFIRE (resultados beneficiosos en la tasa de sangrados con rivaroxabán en dosis intermedias). Sin embargo, en la práctica cotidiana,

los médicos prescriben en exceso la antiagregación y utilizan menos la anticoagulación.

¿Reducen los ACOD la mortalidad en pacientes con FA?

Los resultados de los ensayos clínicos y los metanálisis muestran una reducción limitada en la mortalidad total comparada con la warfarina, atribuida a la reducción en la muerte por ACV y por sangrados. Un abordaje diferente fue el realizado por Guimarães *et al.* (2017), donde se comparó el efecto del apixabán contra un placebo imputado (es decir, contra el placebo del estudio comparativo de warfarina). La reducción de la mortalidad rondaría el 34 %.

Figura 3
Coterapia con IBP reduce las hospitalizaciones por sangrados gastrointestinales altos.



Fuente: Ray et. al., JAMA, 2018.

Uso de ACOD en FA en contexto de cardioversión o ablación

Otra situación puntual relacionada con la terapéutica de la fibrilación auricular es el tratamiento con ACOD pericardioversión o periablación, y ya se cuenta con información acerca de la seguridad de diversos ACOD en dichos contextos sin necesidad de interrumpir las terapéuticas para dichos procedimientos. En contexto de cardioversión, un metanálisis de más de 17 000 pacientes publicado en *Nature* incluyó ocho estudios con los cuatro ACOD disponibles, entre ellos, los estudios aleatorizados específicos X-Vert (rivaroxabán), ENSURE-AF (edoxabán), EMANATE (apixabán) y los análisis *pos hoc* de los ensayos clínicos pivotaes de cada ACOD. En todos ellos, la tasa de ACV y de sangrados graves en contexto de la cardioversión fue muy baja y no se observaron diferencias significativas entre ninguna de las estrategias implementadas. Por ello, se recomienda, en contexto de cardioversión,

iniciar un ACOD en pacientes elegibles para anticoagulación lo antes posible.

En contexto de ablación, el uso de los AVK sin interrupción o de puentes con heparinas había sido establecido por el estudio COMPARE, con 1500 sujetos. Luego, con el advenimiento de los ACOD, diferentes ensayos clínicos se llevaron a cabo: VENTURE AF, con Rivaroxabán; RE CIRCUIT, con dabigatrán; AXAFA, con Apixabán, y ELIMINATE, con Edoxabán. En un metanálisis reciente de estos que reunió 5000 pacientes, se demostró que las tasas de ACV fueron similares con ACOD o con AVK, mientras que las tasas de sangrados fueron significativamente menores (ACOD = 0,9 % y AVK = 2 %, OR 0,5).

La voz de los pacientes, ACOD vs. AVK

Las preferencias de los pacientes por los anticoagulantes orales son importantes para garantizar la adherencia a la medicación y la consiguiente reducción del riesgo de ac-

Tabla 6

Manejo de anticoagulantes en contexto de cardioversión (farmacológica o eléctrica).

Paciente con ACOD más de 3 semanas.	Cardioversión
Paciente con ACOD más de 3 semanas, pero dudas en la adherencia o elevado riesgo trombótico.	ETE luego cardioversión.
Paciente no anticoagulado y FA menor a 48 h.	Inicio de ACOD o HBPM, ETE y, luego, cardioversión.
Paciente no anticoagulado y FA más de 48 h, con intención de cardioversión temprana.	Iniciar ACOD, ETE y, luego, cardioversión.
Paciente no anticoagulado y FA más de 48 h, con intención de CV tardía.	3 semanas de ACOD y, luego, cardioversión

cidente cerebrovascular relacionado con la FA y con el tromboembolismo sistémico. En una revisión sistemática, en 2017, de 27 estudios realizados en 12 países diferentes ($n = 7226$), se comprobó que los pacientes están dispuestos a aceptar riesgos de hemorragia si se les puede asegurar un cierto umbral en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular. Dentro de esta revisión sistemática, 11 de 27 publicaciones ($n = 3737$) examinaron las preferencias entre warfarina y ACOD. Los pacientes prefieren el tratamiento con ACOD en función de la conveniencia y la menor necesidad de análisis de sangre, así como menos restricciones dietéticas en comparación con la warfarina.

Potencial impacto del uso incremental de ACOD en reemplazo de AVK

Los ACOD reducen el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, la mortalidad y la hemorragia en pacientes con FA. Un análisis de modelos, en 2016, evaluó las posibles tendencias de accidente cerebrovascular isquémico y las tasas de muerte en pacientes con FA comparando el escenario de uso de anticoagulantes orales sin cambios (45 % de los pacientes con AVK; 55 % con ACOD) con un escenario de aumento relativo en el uso de NOAC. En Asia Oriental, el incremento en el uso de ACOD hasta un 90 % **ayudaría a prevenir 206 315 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 139 353 muertes** durante el período de 20 años comprendido entre el 2031 y el 2050, en comparación con el escenario de uso sin cambios de anticoagulantes orales. De manera similar, **en Europa se ha estimado que la introducción de los ACOD en 2010 evitó 88 000 accidentes cerebrovasculares, tromboembolias y muertes cada año**. Si la tasa de prevalencia del uso de edoxabán aumentara del

11 %, en 2013, al 75 %, en 2030, **se evitarían anualmente 12 000 casos adicionales de ictus, tromboembolismo y muerte**.

¿Qué pasaría si todos los pacientes con FA utilizaran ACOD en vez de AVK?

Millones de ACV, sangrados y muertes se evitarían. ¿Por qué los decisores políticos en salud se niegan a comprender esto?

Costo de los ACOD: ¿son costo-efectivos?

A esta altura, es indiscutible la eficacia y seguridad de los ACOD para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FA. Como nuevo grupo de medicamentos, se esperaba que su costo fuera mayor que el del tratamiento actual; sin embargo, se desarrollaron diferentes estudios para evaluar si el costo directo de reemplazar los AVK por ACOD se compensaría con los costos de salud relacionados con el accidente cerebrovascular, el sangrado y sus consecuencias (en el párrafo previo se ejemplificó la magnitud de reducción de hospitalizaciones por ACV en otros países).

Una revisión sistemática exhaustiva, en 2016, del análisis de rentabilidad concluyó que los ACOD son rentables en varios países, independientemente de su sistema de salud, los costos directos de los ACOD y de los AVK, y los costos de las enfermedades. La mayoría de los estudios analizados utilizaron un modelo convencional de análisis de decisiones de Markov y la tasa de eventos se obtuvo de los ensayos clínicos de los ACOD. Posteriormente, quien escribe participó de la propuesta de incorporación de los ACOD al listado de medicinas esenciales de la OMS. En dicho reporte, se actualizó la revisión sistemática y **se incluyeron 64 análisis de costo-efectividad de 28 países** de ingresos

altos y medios. La mayoría de ellos utilizó los mismos criterios, pero los análisis de costo-efectividad más recientes de EE.UU. incluyen costos del uso de recursos de atención médica y datos del mundo real de los sistemas de salud para determinar la tasa de accidentes cerebrovasculares y de hemorra-

gias en lugar de datos únicamente de ensayos clínicos aleatorizados. **Todos los estudios hasta la fecha demuestran que los ACOD son una estrategia rentable.** Se destaca que en Argentina existen estudios de costo-efectividad con resultados favorables para dabigatrán y apixabán.

Bibliografía sugerida

- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10):883-91.
- Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S-i, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation J.* 2012; 76(9):2104-11.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012; 33(22):2821-30.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-104.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16):1330-93.
- 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. *Eur Heart J.* 2016; 37(38):2893-962.
- NICE. Atrial fibrillation: management 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180>.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001; 285(22):2864-70.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137(2):263-72.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011; 342:d124.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(16):1658-65.

- Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(1):39-48.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012; 33(12):1500-10.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138(5):1093-100.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013; 34(35):2746-51.
- Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest.* 2012; 142(6):1489-98.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006; 114(2):119-25.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146(12):857-67.
- Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J.* 2015; 170(1):141-8.
- Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation.* 2014; 129(15):1568-76.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008; 118(20):2029-37.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11):981-92.
- Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient.* 2017; 10(1):17-37.
- Oqab Z, McIntyre WF, Quinn KL, Lamb T, Quadros K, Yazdan-Ashoori P, et al. Resident Physicians Choices of Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2016; 32(6):824-8.
- Bottger B, Thate-Waschke IM, Bauersachs R, Kohlmann T, Wilke T. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 40(4):406-15.
- Stambler BS, Ngunga LM. Atrial fibrillation in Sub-Saharan Africa: epidemiology, unmet

needs, and treatment options. *Int J Gen Med*. 2015; 8:231-42.

- Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103(4):307-14.
- Marzec LN, Gosch KL, Chan PS, Ting HH, Shah ND, Maddox TM. Abstract 14902: The Introduction of Novel Oral Anticoagulants Has Improved Overall Oral Anticoagulation Rates in Atrial Fibrillation: Insights from the NCDR PINNACLE Registry. *Circulation*. 2015; 132 (Supp.3).
- RHD Australia (ARF/RHD writing group) National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2.a ed). 2012.
- Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease-an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9(5):297-309.
- Gayle L. Investigation of heumatic AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies, Non-Inferiority (INVICTUS-VKA). 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02832544>.
- Bai Y, Guo SD, Shantsila A, Lip GYH. Modelling projections for the risks related with atrial fibrillation in East Asia: a focus on ischaemic stroke and death. *Europace*. 2018; 20(10):1584-90.
- Blann AD, Boriani G, Lip GY. Modelling projections for the uptake of edoxaban in an European population to 2050: effects on stroke, thromboembolism, and health economics perspectives. *Europace*. 2016; 18(10):1507-13.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139-51.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921):955-62.
- Yu AXY, Malo S, Svenson LW, Wilton SB, Hill MD. Temporal Trends in the Use and Comparative Effectiveness of Direct Oral Anticoagulant Agents Versus Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Canadian Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(11).
- Blann AD, Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of edoxaban versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2015; 201:693-8.
- Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25(11):1236-44.
- Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbol EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence with Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(2).
- Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016; 353:i3189.

- Staerk L, Fosbol EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2017; 38(12):907-15.
- Maura G, Blotiere PO, Billionnet KBC, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the Short- Term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus Vitamin K antagonists A French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2015; 132(13):1252-60.
- Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. Real-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation-The RELIEF study. *Int J Cardiol.* 2016; 203:882-4.
- Li WH, Huang D, Chiang CE, Lau CP, Tse HF, Chan EW, et al. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation: the Hong Kong Atrial Fibrillation Project. *Clin Cardiol.* 2017; 40(4):222-9.
- Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, Reges O, Leventer-Roberts M, Arnson Y, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world. *Heart Rhythm.* 2018; S1547 5271(18)30816-6.
- Mayer F, Kirchmayer U, Coletta P, Agabiti N, Belleudi V, Cappai G, et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: Pilot Implementation of a Near-Real-Time Monitoring Program in Italy. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(6):e008034.
- Ramagopalan S, Allan V, Saragoni S, Esposti LD, Alessandrini D, Perrone V, et al. Patient characteristics and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban or vitamin K antagonists: real-world evidence from Italian administrative databases. *J Comp Eff Res.* 2018; 7(11):1063-71.
- Kohsaka S, Katada J, Saito K, Terayama Y. Safety and effectiveness of apixaban in comparison to warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a propensity-matched analysis from Japanese administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(9):1627-34.
- Kohsaka S, Murata T, Izumi N, Katada J, Wang F, Terayama Y. Bleeding risk of apixaban, dabigatran, and low-dose rivaroxaban compared with warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a propensity matched analysis of administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(11):1955-63.
- Yoshimura S, Koga M, Sato S, Todo K, Yamagami H, Kumamoto M, et al. Two-Year Outcomes of Anticoagulation for Acute Ischemic Stroke with Nonvalvular Atrial Fibrillation-SAMURAI-NVAF Study. *Circulation J.* 2018; 82(7):1935-42.
- Yap LB, Eng DT, Sivalingam L, Rusani BI, Umadevan D, Muhammad Z, et al. A Comparison of Dabigatran with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in an Asian Population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22(8):792-7.
- Nishtala PS, Gnjjidic D, Jamieson HA, Hanger HC, Kaluarachchi C, Hilmer SN. 'Real-world' haemorrhagic rates for warfarin and dabigatran using population-level data in New Zealand. *Int J Cardiol.* 2016; 203:746-52.
- Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017; 3(1):28-36.
- Cha MJ, Choi EK, Han KD, Lee SR, Lim WH, Oh S, et al. Effectiveness and Safety of •

- Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asian Patients with Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017; 48(11):3040-8.
- Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Edoxaban in Asian Patients with Atrial Fibrillation: Effectiveness and Safety. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(8):838-53.
- Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace*. 2018; 20(3):420 8.
- Sjogren V, Bystrom B, Renlund H, Svensson PJ, Oldgren J, Norrving B, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. *PLoS One*. 2017; 12(7):e0181000.
- Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, Chang SH, Wu LS, Lee HF, et al. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(13):1389-401.
- Chan YH, Yen KC, See LC, Chang SH, Wu LS, Lee HF, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2016; 47(2):441-9.
- Huang HY, Lin SY, Cheng SH, Wang CC. Effectiveness and Safety of Different Rivaroxaban Dosage Regimens in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Sci Rep*. 2018; 8(1):3451.
- Lee HF, Chan YH, Tu HT, Kuo CT, Yeh YH, Chang SH, et al. The effectiveness and safety of low-dose rivaroxaban in Asians with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018; 261:78-83.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018; 362:k2505.
- Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017; 152(5):1014-22.e1.
- Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017; 23(9):968-78.
- Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(12):2047-53.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 131(2):157-64.
- Laliberte 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*. 2014; 30(7):1317-25.
- Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibri

llation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(4):e001798.

- Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017; 117(6):1072-82.
- Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a “real-world” observational study in the United States. *Int J Clin Pract.* 2016; 70(9):752-63.
- Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015; 114(6):1277-89.
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(6):e003725.
- Monaco L, Biagi C, Conti V, Melis M, Donati M, Venegoni M, et al. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(7):1532-43.
- Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Risk-Benefit Profile of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Established Therapeutic Indications: An Overview of Systematic Reviews and Observational Studies. *Drug Saf.* 2016; 39(12):1175-87.
- Briere JB, Bowrin K, Coleman C, Fauchier L, Levy P, Folkerts K, et al. Real-world clinical evidence on rivaroxaban, dabigatran, and apixaban compared with vitamin K antagonists in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018; 19:1-10.
- Mumoli N, Mastroiacovo D, Tamborini-Permunian E, Vitale J, Giorgi-Pierfranceschi M, Cei M, et al. Dabigatran in nonvalvular atrial fibrillation: from clinical trials to real-life experience. *J Cardiovasc Med.* 2017; 18(7):467-77.
- Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016; 9(2):126-34.
- Li G, Holbrook A, Jin Y, Zhang Y, Levine MA, Mbuagbaw L, et al. Comparison of treatment effect estimates of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin between observational studies using propensity score methods and randomized controlled trials. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31(6):541-61.
- Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2016; 116(4):754-63.
- Potpara TS. Dabigatran in ‘real-world’ clinical practice for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015; 114(6):1093-8.
- Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Li X, Vo L, Mardekian J, et al. Comparison of major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in the real-world setting: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(3):487-98.

- Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Vo L, Li X, Hamilton M, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(9):1583-94.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017; 48(9):2494-503.
- Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open.* 2014; 4(6):e004301.
- Patti G, Lucerna M, Pecan L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7):e005657.
- Kilickap M, Bosch J, Eikelboom JW, Hart RG. Antithrombotic Treatments for Stroke Prevention in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Drugs and Doses. *Can J Cardiol.* 2016; 32(9):1108-16.
- Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2018; 138(1):37-47.
- Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(10):1745-54.
- Liberato NL, Marchetti M. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic and qualitative review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016; 16(2):221-35.
- Ademi Z, Pasupathi K, Liew D. Cost-effectiveness of apixaban compared to warfarin in the management of atrial fibrillation in Australia. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(3):344-53.
- Amin A, Keshishian A, Vo L, Zhang Q, Dina O, Patel C, et al. Real-world comparison of all-cause hospitalizations, hospitalizations due to stroke and major bleeding, and costs for non-valvular atrial fibrillation patients prescribed oral anticoagulants in a US health plan. *J Med Econ.* 2018; 21(3):244-53.
- Andrikopoulos GK, Fragoulakis V, Maniadakis N. Economic evaluation of dabigatran etexilate in the management of atrial fibrillation in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2013; 54(4):289-300.
- Baron Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegon Nicolas L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Apixaban and Acenocoumarol in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015; 68(8):680-90.
- Bergh M, Marais CA, Miller-Janson H, Salie F, Stander MP. Economic appraisal of dabigatran as first-line therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *S Afr Med J.* 2013; 103(4):241-5.

- Bonet Pla A, Gosalbes Soler V, Ridao-Lopez M, Navarro Perez J, Navarro Cubells B, Peiro S. [Dabigatran versus acenocumarol for the prevention of stroke in atrial fibrillation: budget impact analysis in one health department in Spain]. *Rev Esp Salud Pública*. 2013; 87(4):331-42.
- Canestaro WJ, Patrick AR, Avorn J, Ito K, Matlin OS, Brennan TA, et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6(6):724-31.
- Chang AM, Ho JC, Yan BP, Yu CM, Lam YY, Lee VW. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation—a real patient data analysis in a Hong Kong teaching hospital. *Clin Cardiol*. 2013; 36(5):280-5.
- Chang C-H, Yang Y-HK, Chen J-H, Lin L-J. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Taiwan. *Thrombosis Research*. 2014; 133(5):782-9.
- Chevalier J, Delaitre O, Hammes F, de Pourville G. Cost-effectiveness of dabigatran versus vitamin K antagonists for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a French payer perspective. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014; 107(6-7):381-90.
- Chi NF, Wang Y, Chien LN, Chien SC, Ko Y. Health Care Costs and Utilization of Dabigatran Compared With Warfarin for Secondary Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Retrospective Population Study. *Med Care*. 2018; 56(5):410-5.
- Clemens A, Peng S, Brand S, Brueckmann M, Kansal A, Lim J, et al. Efficacy and cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation in different age subgroups. *Am J Cardiol*. 2014; 114(6):849-55.
- Costa J, Fiorentino F, Caldeira D, Ines M, Lopes Pereira C, Pinheiro L, et al. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015; 34(12):723-37.
- Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health*. 2013; 16(4):498-506.
- Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J*. 2013; 34(3):177-83.
- Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Rublee DA, Kuznik A, Lanitis T, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014; 35(28):1897-906.
- Ferrante JB. Costo-efectividad del Dabigatran en fibrilación auricular en Argentina. *Hematología*. 2013; 17(2):122-6.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011; 154(1):1-11.
- Galindo-Suárez RM, Davila-Veites A, Olguin-Sánchez JF, Haddad A, del Angel- Martínez J, Muciño-Ortega E. Cost-Effectiveness Analysis of Apixaban in the Treatment of Atrial Fibrillation in Mexico. *Value Health*. 2013; 16(7):A524.
- García-Peña AA. Cost-effectiveness assessment of new oral anticoagulation drugs in pa-

tients with non-valvular atrial fibrillation. *Rev Col Cardiol*. 2016; 4(2):87-95.

- Giorgi MA, Caroli C, Giglio ND, Micone P, Aiello E, Vulcano C, et al. Estimation of the cost-effectiveness of apixaban versus vitamin K antagonists in the management of atrial fibrillation in Argentina. *Health Econ Rev*. 2015; 5(1):52.
- Gonzalez-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM, Martinez-Rubio A, Reverter JC, Oyaguez I, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65(10):901-10.
- NICE technology appraisal guidance. TA249. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. [cited 2018 2 October]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta249>.
- NICE technology appraisal guidance. TA256. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation [cited 2018 1 October]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta256>.
- NICE technology appraisal guidance. TA275. Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation [cited 2018 1 October]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta275>.
- Harrington AR, Armstrong EP, Nolan Jr PE, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013; 44(6):1676-81.
- Hori M, Ikeda S, Okumura K, Matsuda S, Koretsune Y, Montouchet C, et al. Clinical and economic impact of rivaroxaban on the burden of atrial fibrillation: The case study of Japan. *J Med Econ*. 2016; 19(9):889-99.
- Jain R, Fu AC, Lim J, Wang C, Elder J, Sander SD, et al. Health Care Resource Utilization and Costs Among Newly Diagnosed and Oral Anticoagulant-Naive Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran or Warfarin in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018; 24(1):73-82.
- Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33(4):395-408.
- Kamae I, Hashimoto Y, Koretsune Y, Tanahashi N, Murata T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness Analysis of Apixaban against Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Japan. *Clin Ther*. 2015; 37(12):2837-51.
- Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS. Cost-effectiveness of apixaban vs. warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology*. 2012; 79(14):1428-34.
- Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2012; 98(7):573-8.
- Kleintjens J, Li X, Simoens S, Thijs V, Goethals M, Rietzschel ER, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31(10):909-18.
- Kourlabas G, Maniadakis N, Andrikopoulos G, Vardas P. Economic evaluation of rivaroxaban in stroke prevention for patients with atrial fibrillation in Greece. *Cost Eff Resour Alloc*. 2014; 12(1):5.

- Krejczyk M, Harenberg J, Marx S, Obermann K, Frolich L, Wehling M. Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37(4):507-23.
- Lanas F, Castro C, Vallejos C, Bustos L, de La Puente C, Velasquez M, et al. Latin American Clinical Epidemiology Network Series - Paper 2: Apixaban was cost-effective vs. acenocoumarol in patients with nonvalvular atrial fibrillation with moderate to severe risk of embolism in Chile. *J Clin Epidemiol*. 2017; 86:75-83.
- Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *J Med Econ*. 2012; 15(4):695-703.
- Lanitis T, Cotte FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ*. 2014; 17(8):587-98.
- Lee S, Anglade MW, Meng J, Hagstrom K, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(4):472-9.
- Lin J, Trocio J, Gupta K, Mardekian J, Lingohr-Smith M, Menges B, et al. Major bleeding risk and healthcare economic outcomes of non-valvular atrial fibrillation patients newly-initiated with oral anticoagulant therapy in the real-world setting. *J Med Econ*. 2017; 20(9):952-61.
- Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2014; 36(2):192-210.
- Mensch A, Stock S, Stollenwerk B, Muller D. Cost effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in German patients with atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33(3):271-83.
- Monreal-Bosch M, Soulard S, Crespo C, Brand S, Kansal A. Comparison of the cost-utility of direct oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in Spain. *Rev Neurol*. 2017; 64(6):247-56.
- Morais J, Aguiar C, McLeod E, Chatzitheofilou I, Fonseca Santos I, Pereira S. Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33(9):535-44.
- Nshimyumukiza L, Duplantie J, Gagnon M, Douville X, Fournier D, Lindsay C, et al. Dabigatran versus warfarin under standard or pharmacogenetic-guided management for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: a cost/utility analysis using an analytic decision model. *Thromb J*. 2013; 11(1):14.
- Pepe Ribeiro de Souza C, Bolzachini Santoni N, Gomes de Melo T, Jansen de Oliveira Figueiredo M, da Costa Darrieux FC, Soares Piegas L, et al. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analyses of Dabigatran Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke and Systemic Embolism within Brazilian Private and Public Health Care Systems Perspectives. *Value Health Reg Issues*. 2015; 8:36-42.

- Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011; 343:d6333.
- Pink J, Pirmohamed M, Lane S, Hughes DA. Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. alternative anticoagulation in atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther*. 2014; 95(2):199-207.
- Pletscher M, Plessow R, Eichler K, Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2013; 143:w13732.
- Poulsen PB, Johnsen SP, Hansen ML, Brandes A, Husted S, Harboe L, et al. Setting priorities in the health care sector - the case of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation in Denmark. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017; 9:617-27.
- Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig*. 2014; 34(1):9-17.
- Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(2):149-54.
- Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost-Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2016; 47(6):1555-61.
- Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011; 123(22):2562-70.
- Stevanovic J, Pompen M, Le HH, Rozenbaum MH, Tieleman RG, Postma MJ. Economic evaluation of apixaban for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *PLoS One*. 2014; 9(8):e103974.
- Triana JJ, Castaneda-Cardona C, Parada L, Rosselli D. Cost-effectiveness of dabigatran in non valvular atrial fibrillation in Colombia. *Value in Health*. 2015; 18 (3):A140-A1.
- Van Hulst M, Stevanovic J, Jacobs MS, Tieleman RG, Kappelhoff B, Postma MJ. The cost-effectiveness and monetary benefits of dabigatran in the prevention of arterial thromboembolism for patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *J Med Econ*. 2018; 21(1):38-46.
- Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(6):451-62.
- Vilain KA, Yang MC, Hui Tan EC, Wang K, Li H, Hsu WH, et al. Cost-Effectiveness of Edoxaban vs. Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Based on Results of the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial: Taiwanese Perspective. *Value Health Reg Issues*. 2017; 12:74-83.
- Wang Y, Xie F, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Cost-effectiveness of dabigatran and rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014; 28(6):575-85.
- Wisloff T, Hagen G, Klemp M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32(6):601-12.

- Wouters H, Thijs V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J Med Econ.* 2013; 16(3):407-14.
- Wu Y, Feng J, Peng Y, Rong P, Li M, Zhou B. Cost-effectiveness of novel oral anticoagulants versus warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Chin Hosp Pharm J.* 2016; 36(12):1003-7.
- Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, Noack H, Heinrich-Nols J, Sunderland T, et al. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther.* 2014; 36(12):2015-28.
- Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, Dalon F, Lefevre C, Cotté FE, Gollety S, Falissard B, Belhassen M, Steg PG. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke.* 2020; 51(7):2066-2075. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028825. Erratum in: *Stroke.* 2020 Sep; 51(9):e271.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Baser O, Deitelzweig S. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018; 49(12):2933-2944. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232. Erratum in: *Stroke.* 2020; 51(2):e44. Erratum in: *Stroke.* 2020 Apr; 51(4):e71.
- Nagarakanti R, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011; 123:131-136. doi:10.1161/circulationaha.110.977546.
- Flaker G, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63:1082-1087. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.062.
- Piccini JP, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61:1998-2006. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.025.
- Cappato R, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2014; 35:3346-3355 doi:10.1093/eurheartj/ehu367.
- Plitt A, et al. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin. Cardiol.* 2016; 39:345-346. doi:10.1002/clc.22537.
- Goette A, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2016; 388:1995-2003. doi:10.1016/s0140-6736(16)31474-x.
- Ezekowitz MD, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur. Heart J.* 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy148.
- Coleman CM, et al. Novel Oral Anticoagulants for DC Cardioversion Procedures: Utilization and Clinical Outcomes Compared with Warfarin. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015; 38:731-737. doi:10.1111/pace.12618.
- Kochhauser S, et al. Comparison of outcomes after cardioversion or atrial fibrillation

ablation in patients with differing periprocedural anticoagulation regimens. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30:1541-1546. doi:10.1016/j.cjca.2014.09.018.

- Pallisgaard JL, et al. Cardioversion and Risk of Adverse Events with Dabigatran versus Warfarin-A Nationwide Cohort Study. *PLoS One.* 2015; 10:e0141377. doi:10.1371/journal.pone.0141377.
- Frederiksen AS, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in a real-world setting: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ensure a fast and safe strategy compared to warfarin. *Europace.* 2018; 20:1078-1085. doi:10.1093/europace/eux188.
- Mincu RI, Mahabadi AA, Totzeck M, et al. Novel anticoagulants versus vitamin K antagonists for cardioversion of non- valvular atrial fibrillation – a meta-analysis of more than 17000 patients. *Sci Rep.* 2019; 9:3011. doi:10.1038/s41598-019-39925-5.
- Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2018; 15(1):107-115. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.011.
- Guimarães PO, et al. Effect of Apixaban on all-cause death in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis based on imputed placebo effect. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2017; 31(3): 295301. doi:10.1007/s10557-017-6728-z.
- Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Mitral Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(10):1123-1131. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.047.
- Di Cesare M, Jarvis JD, Scarlatescu O, Leng X, Zaidel EJ, Burrone E, Eiselé JL, Prabhakaran D, Sliwa K. NOACs Added to WHO's Essential Medicines List: Recommendations for Future Policy Actions. *Glob Heart.* 2020; 15(1):67.
- Cigalini IM, Zaidel EJ, Moukarzel JA, Da Rosa W, Scatularo CE, Bernal MI et al. Walking Disabilities As Predictors Of Non-Indication Of Oral Anticoagulants For Atrial Fibrillation In Argentina: Insights From Conarec XIX Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(S11):A287
- Roel VC, Moukarzel JA, Zaidel EJ, Galli MA, Da Rosa W, Leiva R, et al. Antithrombotic Strategies in Atrial Fibrillation. The XIX CONAREC Registry. *Rev Argent Cardiol.* 2015; 83:208-214.
- Zaidel EJ, Leng X, Adeoye AM, Hakim F, Karmacharya B, Katbeh A, Neubeck L, Partridge S, Perel P, Huffman MD, Cesare MD. Inclusion in the World Health Organization Model List of Essential Medicines of Non-Vitamin K Anticoagulants for Treatment of Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Step Towards Reducing the Burden of Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Glob Heart.* 2020; 15(1):52.

Terapéutica anticoagulante en la enfermedad tromboembólica venosa

Ezequiel José Zaidel

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular (más de medio millón de muertes anuales a nivel global). La incidencia de ETV se correlaciona con la edad y, por ello, con el envejecimiento poblacional actual y, a futuro, se estima un mayor impacto de esta enfermedad.

Existe una gran variabilidad de patologías clínicas y quirúrgicas que llevan a la aparición de TVP y TEP. Habitualmente, y para diferenciar los esquemas terapéuticos, se diferencian los eventos en “provocados” y “no provocados”, de acuerdo con la existencia de situaciones transitorias, o no, que llevan a la ETV, como fracturas o reposo transitorio por hospitalización y viajes prolongados. Otros factores relacionados con mayor riesgo de ETV son el cáncer y el uso de anticonceptivos orales combinados. Las infecciones, la transfusión, las trombofilias, el tabaquismo, la obesidad, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria predisponen también a la ETV.

La interferencia en el intercambio gaseoso y el incremento brusco de la poscarga del ventrículo derecho se asocian con un pronóstico adverso. No solo se trata de un trombo que ocluye una rama de la arteria pulmonar, sino que existe una vasoconstricción que desencadena una hipertensión pulmonar aguda. La dilatación del ventrí-

culo derecho con abombamiento del septo hacia la izquierda, así como el bloqueo de la rama derecha, pueden llevar a una alteración del llenado del ventrículo izquierdo, que finalmente desencadenará un síndrome de bajo volumen con hipotensión sistémica. Se debe destacar que la ausencia de inestabilidad hemodinámica no descarta que en pocas horas o días sí se desencadene un daño del ventrículo derecho y sus complicaciones asociadas.

Todos los eventos de ETV agudos requieren anticoagulación, la cual, previo a la aparición de los ACOD, se realizaba con heparinas y, posteriormente, AVK. Algunos de los casos más graves de ETV requieren, además, tratamiento trombolítico farmacológico o terapias endovasculares (trombofragmentación, tromboaspiración, con trombolíticos locales o sin estos) o incluso trombectomía quirúrgica. La trombólisis, ya sea con trombolíticos sistémicos o locales, se ha asociado con una tasa mayor de reperfusión, pero, obviamente, con mayor probabilidad de sangrado.

La sospecha diagnóstica de ETV, mediante puntajes de Ginebra y de Wells, el Dímero-D, así como las imágenes (ecodópler, angiotomografía, centellograma VQ y arteriografía) exceden el propósito de este libro. Sin embargo, su comprensión es fundamental para el tratamiento farmacológico antitrombótico basado en las distintas fases

Tabla 1

Recomendaciones de la sociedad europea de cardiología acerca de anticoagulantes en ETV.

Situación	Grado de recomendación	
TEP alto riesgo	Heparina no fraccionada	I – C
Sospecha TEP, alta probabilidad	Inicio de anticoagulación inmediato	I – C
TEP riesgo bajo o intermedio	HBPM o Fonda, mejor que HNF	I – A
TEP riesgo bajo o intermedio	Al iniciar anticoagulación oral, se prefiere un ACOD en vez de un AVK	I – A
TEP en insuf. renal grave, embarazo o SAF	Se desaconseja usar ACOD	III – C
TEP, fase de mantenimiento	Anticoagulación por al menos 3 meses en todo TEP	I – A
TEP provocado	Suspender ACO a los 3 meses en TEP con un desencadenante claro resuelto	I – B
TEP en SAF	Anticoagulación con AVK en forma prolongada	I – B
TEP no provocado	Continuar la anticoagulación	Ila – A
TEP fase de extensión	Se recomienda usar apixabán 2,5 mg cada 12 h o rivaroxabán 10 mg al día luego de 6 meses iniciales de anticoagulación plena	Ila – A
TEP y cáncer	Usar HBPM los primeros 6 meses o, como alternativa, edoxabán, rivaroxabán, o apixabán (no en cáncer gastrointestinal)	Ila
TEP y embarazo	Usar HBPM	I – B
TEP y embarazo	No usar ACOD, no insertar agujas espinal o epidural durante el uso de HBPM	III – C

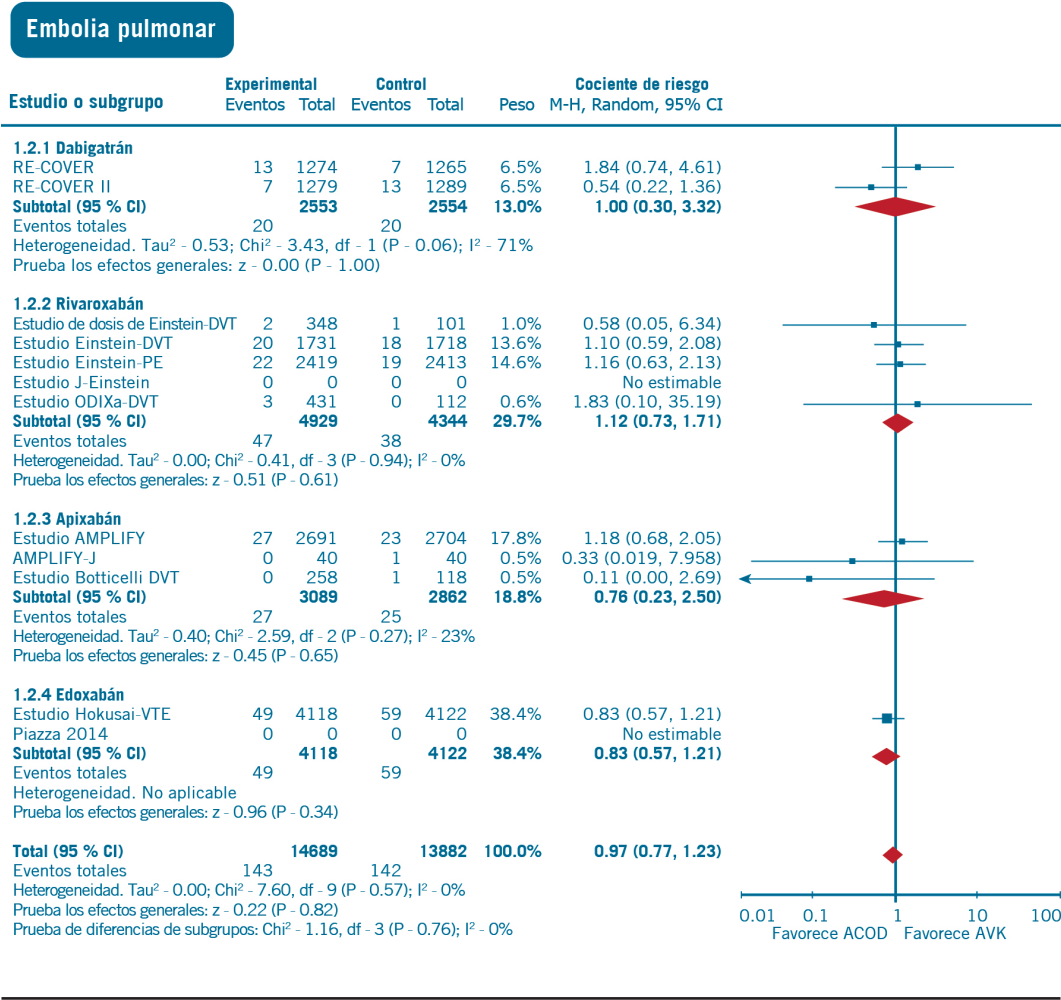
(sospecha diagn3stica, confirmaci3n y estratificaci3n de riesgo). Con respecto a la estratificaci3n de riesgo y de pron3stico, los hallazgos del examen cl3nico, la troponina, el proBNP, los hallazgos electrocardiogr3ficos, ecocardiogr3ficos e incluso ciertos hallazgos tomogr3ficos se asocian con el pron3stico.

Las dos escalas para la estratificaci3n del riesgo m3s utilizadas son el PESI y sPESI, que incluyen par3metros cl3nicos, y la escala de la Sociedad Europea de Cardiolog3a

(que combina cl3nica con biomarcadores y compromiso del VD). Recientemente, quien escribe junto con investigadores CONAREC-XX, describi3 el valor incremental que juegan las variables ecocardiogr3ficas en conjunto con el puntaje PESI (PESI-Echo Score), lo cual mejora la predicci3n de mortalidad en sujetos con TEP.

Por otro lado, en pacientes que requieren antitromb3ticos, existe un riesgo inherente de sangrados y el registro RIETE ha desarrollado

Figura 1
Metan3lisis de ACOD vs. AVK, similar tasa de TEP recurrente.

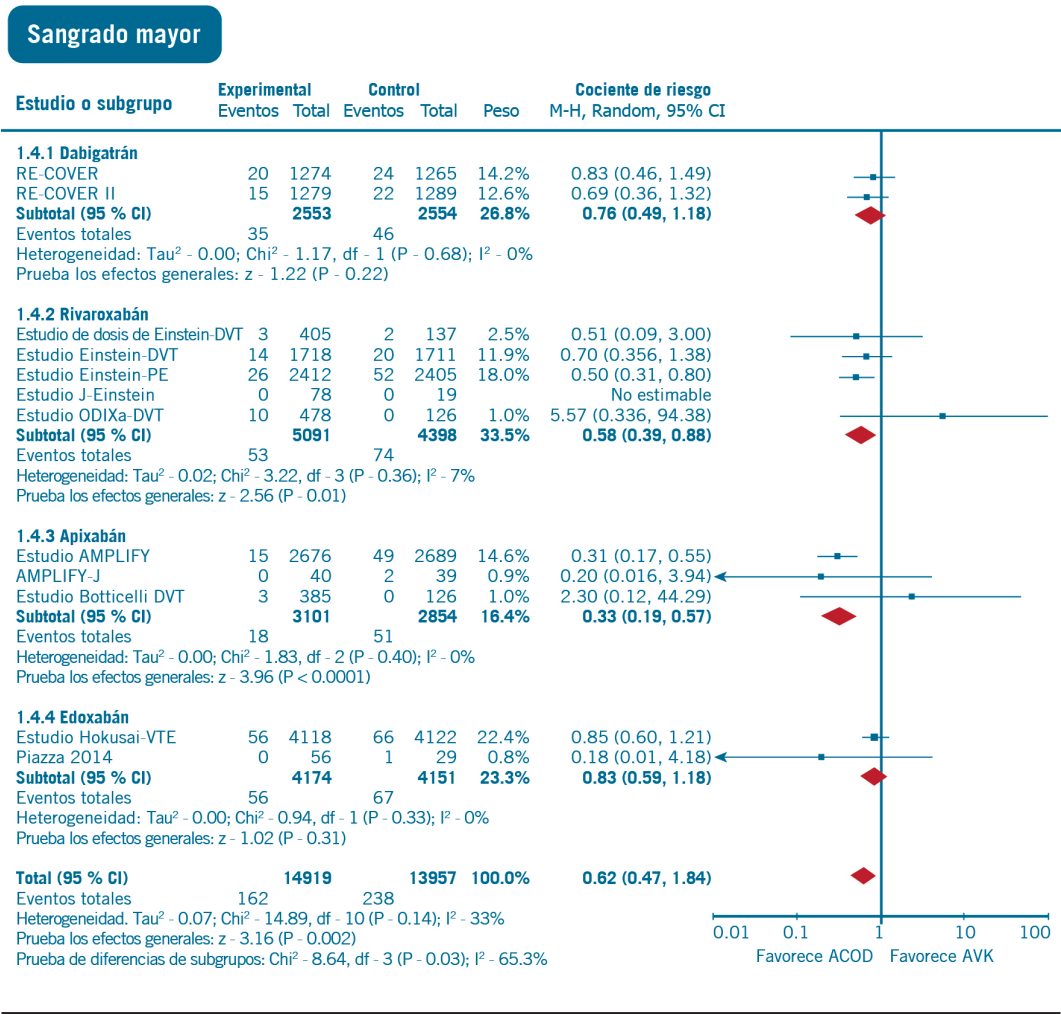


una puntuación de riesgo de sangrados en la ETV que presenta un moderado poder de discriminación.

Se han realizado ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugías de rodilla y de cadera, con TVP, TEP y también con tratamiento extendido de la ETV con ACOD a dosis plenas, dosis bajas, placebo o AAS (tabla) una vez finalizado el tiempo estipulado de tratamiento de la ETV. Se debe destacar

que los pacientes con ETV masivas fueron excluidos de los ensayos clínicos y que hubo una baja inclusión de pacientes con patología oncológica activa en los ensayos pivotaes (aunque luego fueron desarrollados ensayos clínicos específicos para pacientes oncológicos). El criterio de valoración de los estudios fue la recurrencia de ETV y fueron todos ensayos clínicos de no inferioridad comparados con el tratamiento estándar.

Figura 2
Metanálisis de ACOD vs. AVK, menor tasa de sangrados, principalmente, con apixabán y rivaroxabán.



Los estudios con apixabán y rivaroxabán demostraron la eficacia desde el día 0 del evento sin requerir un tratamiento inicial con HBPM y reducir el riesgo de sangrados asociado al momento del traspaso o cabalgamiento entre HBPM y AVK. No solo eso, sino que es beneficioso en términos de salud pública y farmacoeconomía, reduciendo los días/cama e, incluso, evitando totalmente la hospitalización en los casos de ETV leves (puntaje PESI=0), que pudieran egresar desde el servicio de emergencias con un ACOD.

Como la aspirina en dosis bajas había demostrado ser útil para la prevención de eventos cardiovasculares luego del fin del tratamiento anticoagulante, en un ensayo clínico reciente se comparó la aspirina con el rivaroxabán a dosis bajas (10 mg) o altas (20 mg) luego del final del tratamiento anticoagulante habitual y se halló una reducción significativa de la recurrencia de ETV sin diferencias en los sangrados (estudio EINSTEIN CHOICE).

En los ensayos clínicos con ACOD, en comparación con AVK (Tabla 2), se comprueba que presentan eficacia similar, pero ofrecen una menor tasa de sangrados en el seguimiento. Los ensayos clínicos de la fase de extensión utilizaron dosis intermedias o bajas de ACOD comparadas con el placebo o con la aspirina, con reducciones muy marcadas en la recurrencia de ETV, pero con leve incremento en los sangrados. Por ello, se debe establecer el riesgo-beneficio en cada caso en particular.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica

Como se mencionó previamente, las cirugías traumatológicas se asocian con la formación de trombos. Se estableció en la mayoría de esas situaciones el uso de HBPM

durante muchos años, pero, posteriormente, se llevaron a cabo ensayos clínicos con ACOD (tabla), lo que demostró seguridad con la administración en pacientes sometidos a cirugías de rodilla y de cadera en comparación con enoxaparina. Entre ellos, los resultados de rivaroxabán y apixabán demostraron ser mejores que el dabigatrán en un metaanálisis. Los estudios utilizaron habitualmente una duración de tratamiento de 10 a 14 días para la cirugía de rodilla y de 28 a 35 días para las cirugías de cadera, y las dosis utilizadas fueron menores a las dosis en FA. El criterio de valoración en los ensayos clínicos fue la presencia de trombos en las venografías hacia el final del tratamiento y el comparador fue enoxaparina en dosis de 30 mg/12 h o 40 mg/día.

El uso de ACOD para prevenir la ETV en pacientes hospitalizados, así como el uso en contexto de viajes prolongados, aún no fue establecido. Sin embargo, el estudio MAGELLAN demostró la utilidad del rivaroxabán luego del egreso de pacientes hospitalizados que presentan postración y riesgo elevado de ETV, en los que una toma diaria de rivaroxabán 10 mg durante 35 días redujo el riesgo de ETV a expensas de un mayor riesgo de sangrados. El metaanálisis de estudios de las mismas características (APEX, ADOPT) demostró similar tasa de ETV con incremento significativo en los sangrados.

Anticoagulación oral en niños

Se extrapola a los niños la información acerca del beneficio de la anticoagulación con AVK en diferentes patologías y se están llevando a cabo ensayos clínicos con ACOD (EINSTEIN Junior con rivaroxabán para el tratamiento de ETV, en niños entre 6 meses y 17 años).

Tabla 2

Ensayos clínicos en fase 3 con ACOD en ETV.

Patología	Fármaco	Estudio	Dosis	Comentario
ETV	Dabigatrán vs. warfarina	RECOVER I y II	150 mg c/12 h por 6 meses	Tratamiento inicial con HBPM y luego de la fase aguda se aleatorizó.
TVP	Rivaroxabán vs. warfarina	EINSTEIN-DVT	15 mg c/12 h por 3 semanas, luego 20 mg/día	Tratamiento por 3, 6, o 12 meses.
TEP	Rivaroxabán vs. warfarina	EINSTEIN-PE	15 mg c/12 h por 3 semanas, luego 20 mg/día	Tratamiento por 3, 6, o 12 meses.
ETV	Apixabán vs. warfarina	AMPLIFY	10 mg c/12 h por 7 días, luego 5 mg c/12 h	6 meses. 90 % de las TVP fueron no provocadas. Inicio desde el día 0 del evento.
ETV	Edoxabán vs. warfarina	Hokusai	60 mg/día o 30 mg/día en ptes. con riesgo de sangrado	3 a 12 meses de seguimiento.
ETV extendido	Dabigatrán vs. placebo	RE-SONATE	150 mg c/12 h 6 meses	Superioridad vs. placebo, con más sangrados. 110 mg c/12 h en ptes. Con uso de verapamilo o más en 80 años.
ETV extendido	Dabigatrán vs. warfarina	RE-MEDY	150 mg c/12 h por 6 a 36 meses	Estudio de no inferioridad, en ptes. considerados de alto riesgo de recurrencia. El dabigatrán presentó más recurrencia de ETV e IAM que la warfarina.

ETV extendido	Apixabán vs. placebo	AMPLIFY-Ext	2,5 mg c/12 h o 5 mg c/12 h por 12 meses	Ambas dosis redujeron recurrencia de ETV. La dosis de 2,5 c/12 h no presentó más sangrados que el placebo.
ETV extendido	Rivaroxabán vs. placebo	EINSTEIN-Ext	20 mg/día por 6-12 meses	
ETV extendido	Aspirina vs. placebo	ASPIRE	100 mg/día por 4 años	Redujo eventos CV, pero no ETV.
Rodilla	Dabigatrán vs. enoxaparina	RE-MODEL, RE-MOBILIZE	220 o 150 mg/día, 6-10 días, 12 a 15 días	Utilizaban dos comprimidos de 110 mg o uno de 150 mg, en una dosis por día.
Rodilla	Rivaroxabán vs. enoxaparina	RECORD 3 y 4	10 mg/día 10-14 días	Comparador: Enox 30 mg c/12 h o 40 mg/día.
Rodilla	Apixabán vs. enoxaparina	ADVANCE 1 y 2	2,5 c/12 h por 10-14 días	Comparador: Enox 30 mg c/12 h o 40 mg/día.
Cadera	Dabigatrán vs. enoxaparina	RENOVATE 1 y 2	220 o 150 mg/día por 28-35 días	Utilizaban dos comprimidos de 110 mg o uno de 150 mg, en una dosis por día.
Cadera	Rivaroxabán vs. enoxaparina	RECORD 1 y 2	10 mg/día por 35 días	6 h luego de la cirugía vs. 12 h con enoxa.
Cadera	Apixabán vs. enoxaparina	ADVANCE-3	2,5 mg c/12 h por 35 días	12 h luego de la cirugía.
Postración clínica	Rivaroxabán vs. Enoxaparina/placebo	MAGELLAN	10 mg/día por 35 día	Comparador: Enox h/día 10 luego placebo. Redujo ETV a 35 días, pero incrementó los sangrados. Cumplió el criterio de no inferioridad.
Postración clínica	Apixabán vs. Enoxaparina/placebo	ADOPT	2,5 cada 8 h por 30 días	
Postración clínica	Betrixabán vs. Enoxaparina/Placebo	APEX	80 mg/día por 35 días	

Bibliografía sugerida

- Esmon CT. Basic Mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. *Blood Rev.* 2009; 23(5): 225–229.
- Kearon C, Elie A, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report *Chest* 149;(2):315-52.
- Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. doi: 10.1002/14651858.CD004179.pub2.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24):2342-2352.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129(7):764–772.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363(26):2499-2510.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *NEngl J Med.* 2012; 366(14):1287–1297.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):799-808.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(15):1406-1415.
- Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(3):320–328.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencranch N, et al. RE-MODEL Study Group Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(11):2178.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. RE-NOVATE II Study Group Thromb Haemost Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721.
- Stevenson M, Scope A, Holmes M, Rees A, Kaltenthaler E. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: a single technology appraisal. *Health Technol Assess.* 2009;

13(Suppl. 3):43.

- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375(9717):807
- Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, et al. The effect of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94(11):1573.
- Husted H, Otte KS, Kristensen BB, et al. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2010; 81(5):599.
- Bottle, P. Aylin Comorbidity scores for administrative data benefited from adaptation to local coding and diagnostic practices *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(12):1426.
- Chard J, Kuczewski M, Black N, van der Meulen J. POiS Audit Steering Committee Outcomes of elective surgery undertaken in independent sector treatment centres and NHS providers in England: audit of patient outcomes in surgery. *BMJ*. 2011; 343:d6404.
- Browne J, Jamieson L, Lewsey J, et al. Case-mix & patients' reports of outcome in Independent Sector Treatment Centres: comparison with NHS providers. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8:78.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 9591:949.
- Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*. 2011; 105:444.
- Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn SR, Spencer F, Rezende S, Dentali F, Bauer K, Morgano GP, Yepes-Núñez JJ, Nieuwlaat R, Wiercioch W, Lu L, Wu J, Cushman M, Schunemann H. DOACs vs. LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv*. 2020; 4(7):1512-1517.
- Neumann I, Schunemann H. Application to add Direct Oral Anticoagulants (DOAC) to WHO Model List of Essential Medicines as a Medicine for Treatment of Non-Valvular Atrial Fibrillation and Treatment Venous Thromboembolism. https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/applications/s10.2_DOACs.pdf.
- Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jauregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, Thierer J, Zaidel EJ. Validación externa de puntajes pronósticos para mortalidad hospitalaria y a treinta días en pacientes con tromboembolismo pulmonar en Argentina [External validation of prognostic scores for in-hospital and 30-day mortality in patients with pulmonary embolism in Argentina]. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(5):462-472.
- Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jauregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, Thierer J, Zaidel EJ. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; zuaa007. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa007.
- Cigalini IM, Igonnikov D, Scatularo CE, Jauregui JC, Bernal M, Aboy JM, Garcia Zamora S, Bonorino JM, Thierer J, Zaidel EJ. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev Argent Cardiol*. 2019; 87:137-145.

Anticoagulación como tratamiento de la enfermedad coronaria

Ezequiel José Zaidel

La trombosis es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables de los síndromes coronarios agudos. La información científica acerca del beneficio de la antiagregación tanto para la prevención primaria como para la prevención secundaria de eventos coronarios es abundante y contundente, y el uso de ácido acetilsalicílico y de otros antiagregantes como los antagonistas del receptor de ADP P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) es rutinario en estos casos.

Durante un evento coronario agudo, existe un estado trombótico agudo y el tratamiento durante los primeros días, en la actualidad, se realiza con dos antiagregantes plaquetarios y un anticoagulante parenteral (heparina, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux, basados en los ensayos clínicos TIMI11b, ESSENCE y OASIS 5 y 6). Luego de la fase aguda, se recomienda la doble terapia antiplaquetaria por un año, aproximadamente, en la mayoría de los casos. A pesar de ello, es común la aparición de nuevos episodios trombóticos, con mayor incidencia en los primeros meses luego de un evento, y a este fenómeno se lo denominó *riesgo trombótico residual*. Es un nicho donde se plantea la alternativa de agregar anticoagulantes orales al esquema terapéutico de un evento coronario.

Al hablar de anticoagulación en pacientes con síndromes coronarios agudos, se debe

aclarar que se trata de casos de pacientes que no presentan fibrilación auricular o necesidad de anticoagulación oral por otro motivo, como ETV, las válvulas protésicas metálicas o la estenosis mitral reumática, ya que dichos pacientes requieren anticoagulación sostenida en el tiempo y a dosis plenas. Para ellos, las normativas actuales sugieren reducir el tiempo de doble terapia antiplaquetaria (ácido acetilsalicílico más un antagonista del receptor de ADP) al mínimo (periprocedimiento o hasta 30 días, luego anticoagulación y clopidogrel o, en ciertas condiciones, ticagrelor) y entre los 6 y 12 meses pasar a usar solo anticoagulante oral sin antiagregantes (Capítulo 6).

Ensayos clínicos con AVK: en los años 60, se inició el estudio del efecto de los antagonistas de la vitamina K para el infarto de miocardio tipo Q en pequeños ensayos clínicos de diferente calidad (ver tabla 1). Una revisión de estos demostró una reducción de la tasa de mortalidad de 0,79 a 0,63 eventos cada 100 pacientes/mes. Posteriormente, se desarrollaron tres grandes ensayos clínicos aleatorizados. En el ensayo clínico Sixty plus, se incluyeron mayores de 60 años que recibieron antagonistas de la vitamina K por al menos 6 meses y luego se aleatorizaron para continuar con AVK o placebo, y con evaluación de eventos a dos

años. Estos presentaron una tendencia a la reducción de la mortalidad, una reducción significativa (más del 50 %) del reinfarto, con una tasa de sangrados mucho mayor que el placebo. Otro estudio relevante fue el WARIS, con más de 1000 pacientes enrolados y aleatorizados para recibir warfarina o placebo luego de un mes del síndrome coronario agudo. Con un RIN de entre 2,8 y 4,8, se alcanzó a observar una reducción significativa de la mortalidad (reducción de 5 puntos absolutos en el seguimiento a 37 meses de 20,2 % a 15,4 %, $p = 0,026$), el reinfarto y el ACV, a expensas de una tasa de sangrados de 0,6 % vs. 0 %. Finalmente, el estudio ASPECT presentó una metodología y criterios similares al WARIS, pero esta vez con 3400 sujetos y con reducción no significativa de 1 punto en la mortalidad, reducción del 50 % de reinfartos, pero con un riesgo 9 veces mayor de sangrados que el placebo.

En el caso de anginas inestables e infartos no Q, el estudio ATACS con aspirina más anticoagulación con heparina sódica y posterior warfarina por 12 semanas redujo el criterio de valoración principal combinado de muerte, infarto o recurrencia anginosa de 27 % a 10 %. Otro estudio que evaluó esto fue un subgrupo del OASIS 2, en el cual se aleatorizó a un tercio de los 10 000 pacientes a recibir aspirina y warfarina por 5 meses, con resultados neutrales.

Como se describió, estos estudios fueron realizados en pacientes que recibían aspirina en dosis bajas. Otros estudios en la era previa a la reperfusión compararon la utilización de aspirina o antagonistas de la vitamina K, pero se trató de estudios que utilizaron aspirina en dosis de 1500 mg al día en pacientes con arterias coronarias ocluidas y esta información es difícil de extrapolar a los pacientes actuales, por lo que no nos extenderemos en este aspecto. Otros ensa-

yos clínicos como LoWASA, CARS y CHAMP evaluaron diferentes esquemas de dosis bajas de aspirina vs. dosis bajas de AVK y vs. combinación de dosis, sin hallar beneficios globalmente. Por otro lado, los estudios WARIS, APRICOT2 y ASPECT2 evaluaron diferentes dosis de AVK asociados con aspirina o no, con resultados disímiles, globalmente mayor reducción en eventos trombóticos, pero con mayor sangrado en forma significativa.

Ensayos clínicos con ACOD: En el caso de la anticoagulación oral a largo plazo luego de un síndrome coronario agudo, el estudio inicial fue desarrollado con ximelagatrán, en un estudio en fase 2, donde se comprobó la reducción del criterio de valoración principal combinado, pero con el doble de sangrados y una elevación significativa de las transaminasas. La hepatotoxicidad fue una gran limitante, hecho que posteriormente se comprobó en otros ensayos clínicos con ximelagatrán. El siguiente anticoagulante oral directo evaluado fue el Dabigatrán, el cual presentó un incremento numérico de infartos en los ensayos clínicos de fibrilación auricular y de enfermedad tromboembólica venosa. Igualmente, se llevó a cabo un estudio con este fármaco en sujetos con enfermedad coronaria (REDEEM), con resultados negativos.

Los siguientes ensayos clínicos se realizaron luego del 2010. Se debe aclarar que, en los tiempos más recientes, la clasificación de síndromes coronarios es diferente, incluyendo el diagnóstico de infarto de miocardio en pacientes previamente diagnosticados con angina inestable, con la elevación de marcadores muy sensibles como las troponinas de últimas generaciones. Por otro lado, en la mayoría de los casos, y a diferencia de los estudios de la década del 70 y del 80, los pacientes reciben tratamiento de reperfusión con el uso de angioplastias con *stent*,

incluso *stent* liberadores de fármacos, y la mayoría egresa con terapia antiplaquetaria dual con aspirina y un antagonista del receptor de ADP P2Y₁₂. Con todo lo mencionado, el margen para demostrar la reducción de eventos con el agregado de anticoagulantes, así como el margen para sangrados, es más estrecho.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos con apixabán luego de un síndrome coronario agudo. El ensayo clínico en fase 3 utilizó dosis plenas (5 mg cada 12 h), en pacientes con SCA de alto riesgo y se observó una reducción no significativa del criterio de valoración principal combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico) de 14 a 13,2 eventos cada 100 pacientes/año ($p = \text{NS}$), con un incremento de más del doble en los sangrados mayores TIMI, sin diferencias entre los grupos que recibían aspirina o aspirina con clopidogrel.

Posteriormente, el rivaroxabán fue evaluado en dosis crecientes en una población similar en el estudio ATLAS ACS1 en fase 2 y el ensayo clínico en fase 3 ATLAS ACS2, realizado por el grupo TIMI, fue el estudio con más pacientes en este sentido. Este estudio enroló más de 15 000 sujetos con síndromes coronarios de alto riesgo (50 % con elevación del ST, más de 90 % con terapia antiplaquetaria dual). El criterio de valoración combinado fue el mismo que en el estudio APPRAISE, pero, en este caso, se utilizó una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg cada 12 h cuando la dosis habitual para prevenir un ACV en pacientes con fibrilación auricular es 20 mg) y se logró observar una reducción significativa de 16 % del riesgo relativo de eventos en un seguimiento promedio de 13 meses. Al igual que con el apixabán, se incrementaron significativamente los sangrados mayores (en

este caso, se triplicaron, incluyendo casos de hemorragias intracraneanas). La incorporación reciente de la dosis de rivaroxabán de 2,5 mg cada 12 h a las normativas de síndromes coronarios generó controversias y una aceptación despereja a nivel global; por ejemplo, en EE. UU., la FDA no aprobó el tratamiento (principalmente, por cuestiones metodológicas, 12 % de interrupción precoz de la medicación, desconocimiento acerca de si estaban vivos o no 1338 de los participantes del estudio y otros) y, en Latinoamérica, los costos del tratamiento también son una limitante para el uso masivo. Otro anticoagulante directo llamado daretaxabán también fue evaluado en un ensayo clínico en fase 2 sin hallar beneficios y con elevada tasa de sangrados.

En un metanálisis llevado a cabo en el 2012 por algunos de los autores de los mismos ensayos clínicos, se reunió toda la información y se excluyeron los pacientes que utilizaron dosis elevadas de apixabán o de rivaroxabán en los ensayos clínicos en fase 2. En dicho estudio, se estratificó el resultado en función del uso concomitante de aspirina o de terapia antiplaquetaria dual. Se observó globalmente una reducción del riesgo relativo de eventos del 30 % comparado con aspirina y del 13 % comparado con terapia dual, con un incremento en los sangrados mayores de 79 % y de 134 %, respectivamente. Más aún, al seleccionar solo los ensayos clínicos en fase 3, la reducción relativa de eventos fue del 15 % y el incremento en los sangrados mayores fue de 243 %. La clave en este complejo escenario parece ser seleccionar sujetos que realmente presenten riesgo trombótico elevado con un riesgo de sangrados muy bajo, que en la práctica cotidiana parecen no existir.

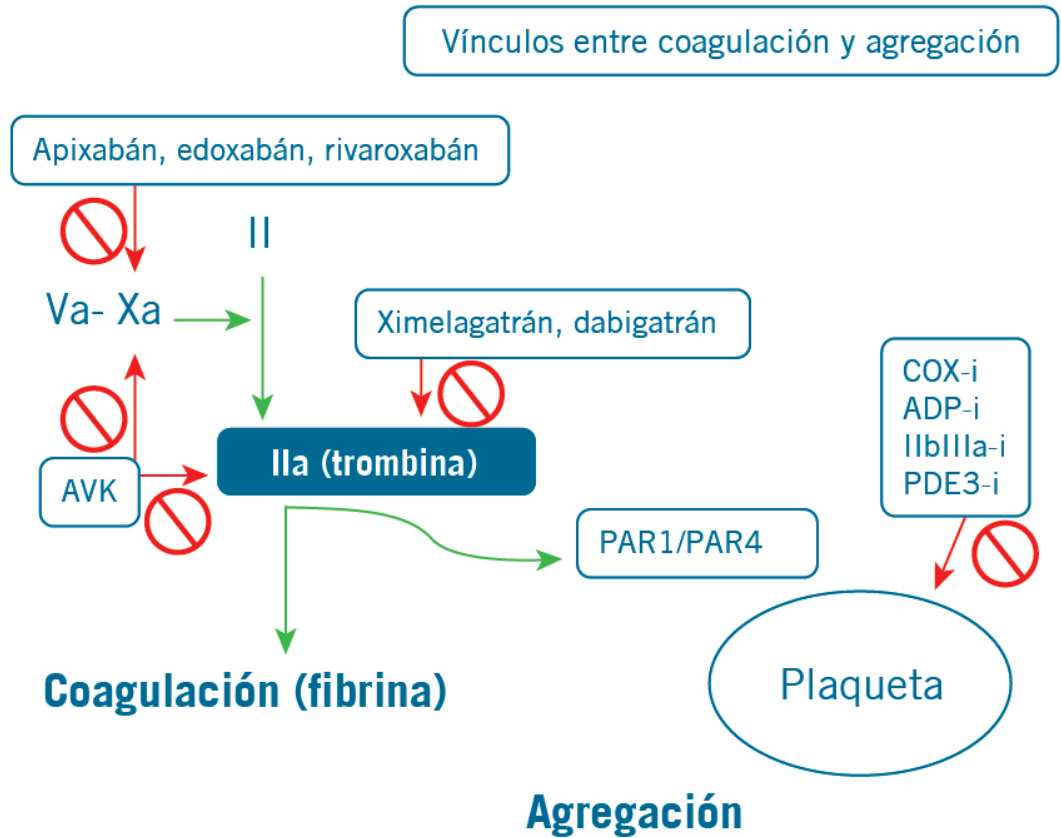
Yendo un paso más adelante, se planteó intentar “destronar” a la aspirina del lugar

fijo que presenta en el esquema antitrombótico luego de un síndrome coronario agudo. En este sentido, el estudio en fase 2 GEMINI comprobó que el rivaroxabán a dosis bajas sumado al tratamiento con clopidogrel o ticagrelor fue similar en la tasa de sangrados que el uso de doble terapia antiplaquetaria.

Por último, se presentaron los resultados del megaensayo clínico COMPASS (n = 27,395), en el cual se comprobó que el agregado de rivaroxabán 2,5 mg cada 12 h por sobre el tratamiento convencional con

aspirina 100 mg demostró reducir un 34 % el riesgo relativo del criterio de valoración principal de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, nuevamente, con mayor tasa de sangrados mayores. Esta población, a diferencia de los otros ensayos clínicos que mencionamos, había presentado un evento cardiovascular previamente y el inicio del rivaroxabán no fue inmediatamente luego de un SCA, además, no había sujetos que utilizaran doble terapia antiplaquetaria. Sin embargo, los resulta-

Figura 1
Efectos de los anticoagulantes orales en la agregación plaquetaria.



dos fueron relevantes y se mencionan aquí para entender el continuo de la enfermedad cardiovascular y el potencial beneficio de la anticoagulación para reducir eventos coronarios en diferentes momentos de esta patología: durante los primeros momentos de la hospitalización con un trombo fresco en una arteria coronaria, la anticoagulación parenteral es indiscutible; en la fase de egreso hospitalario hasta los 6-12 meses, prima la terapia antiagregante dual, principalmen-

te, en los sujetos que recibieron *stent* y, en ellos, el beneficio de la anticoagulación oral es más reducido (reducción de 1 % del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares mayores con aumento del 1 % del riesgo absoluto de sangrados mayores, de acuerdo con el metanálisis), y, finalmente, en sujetos con enfermedad coronaria establecida, luego de un año del infarto, existiría la posibilidad de utilizar anticoagulantes a dosis bajas junto con aspirina.

Figura 2

Uso de anticoagulantes como tratamiento de la trombosis coronaria.

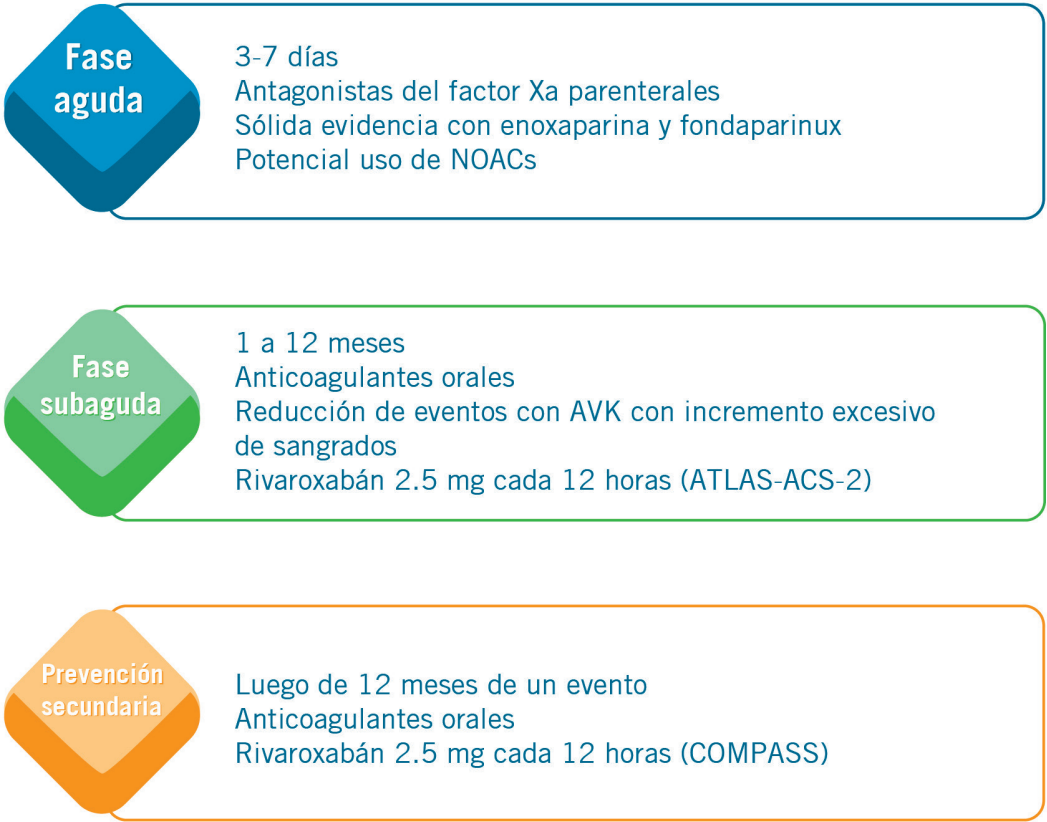


Tabla 1

Se describen los ensayos clínicos con anticoagulantes orales en el tratamiento de la enfermedad coronaria.

Estudio	Anticoagulante	Diseño	Nº de pacientes	Resultados
Sixty Plus	AVK	Fase 3 vs. placebo	878	Reducción no signif. de mortalidad, RRR del reinfarto 50 %.
WARIS	AVK	Fase 3 vs. placebo	1214	Reducción significativa de mortalidad, reinfarto, ACV, seguimiento 3 años.
ASPECT	AVK	Fase 3 vs. placebo	3404	Reducción no significativa de mortalidad, reducción de reinfarto y ACV.
OASIS 2	AVK	Fase 3, AAS vs. AAS+AVK	10141	SCASEST, reducción no significativa del <i>endpoint</i> combinado, leve incremento en sangrados.
German-Austrian	AVK	Fase 3, AVK vs. AAS 1500 mg	946	Sin diferencias, 10 % de abandono del estudio.
EPSIM	AVK	Fase 3, AVK vs. AAS 1500 mg	1303	Sin diferencias globales, más sangrado en AVK, más gastritis en AAS.
AFTER	AVK	Fase 3, AVK vs. AAS 150	1036	Posttrombolíticos, similar tasa de eventos a 30 días.
CARS	AVK	Triple comparación	8803	AAS + AVK dosis altas vs. AAS + AVK dosis bajas vs. AAS sola, interrumpido, sin dif. en eventos.
CHAMP	AVK	AAS 160 vs. AAS 80 + AVK	5059	Sin diferencias.
LoWASA	AVK	AAS 75 vs. AAS + AVK	3300	Sin diferencia en <i>endpoint</i> combinado, el doble de sangrados con AVK.
WARIS-II	AVK	Triple comparación	3630	AAS 160 mg vs. AAS + AVK (RIN = 2) vs. AAS + AVK (RIN = 3), reducción del <i>endpoint</i> combinado con aumento de sangrados.

APRICOT 2	AVK	AAS vs. AAS+AVK	308	Seguimiento a 3 meses, en ptes. con IAM y angio con coronaria abierta, reducción de recurrencia de eventos.
BAAS	AVK	AAS vs. AAS+AVK	1058	Abierto, pacientes con angioplastia con balón. Reducción significativa de eventos a un año.
ESTEEM	Ximelagatrán	Fase 2, dosis crecientes	1900	Reducción de eventos con incremento en sangrados, hepatotoxicidad.
APPRAISE 1	Apixabán	fase 2 dosis creciente	1715	Reducción no significativa de eventos, incremento de sangrado dosis dependiente.
APPRAISE 2	Apixabán	Fase 3 vs. placebo	7392	SCA de alto riesgo. Sin reducción de eventos con duplicación de sangrados mayores.
ATLAS ACS1 TIMI 46	Rivaroxabán	Fase 2 dosis crecientes	3462	Reducción de eventos con incremento de sangrados dosis dependiente.
ATLAS ACS2 TIMI 51	Rivaroxabán	2,5 mg c/12 h vs. 5 mg c/12 h vs. placebo	15426	Promedio 13 meses de seguimiento, dosis de 2,5 mg redujo MACE y mortalidad, con aumento de sangrados.
REDEEM	Dabigatrán	Dosis crecientes	1878	Triple de riesgo de sangrados, sin reducción de eventos.
RUBY-1	Darexabán	Dosis crecientes	1279	95 % DAPT, peor tasa de eventos que placebo y más del doble de sangrados mayores.
GEMINI	Rivaroxabán	Fase 2, 2,5x2 vs. aspirina 100	3037	En fase 2, 100 % con CLOPI o TICA. Diseñado para evaluar tasa de sangrados, similar tasa de eventos a 1 año.
COMPASS	Rivaroxabán	Fase 3, triple comparación	27395	Pacientes con antecedente de IAM, ACV o EVP. Rivaroxabán 2,5 mg cada 12 h + AAS 100 mg redujo eventos.

Bibliografía sugerida

- Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:1800-1814.
- An International Anticoagulant Review Group. Collaborative analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1970; 1:203-209.
- Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A doubleblind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet.* 1980; 2:989-994.
- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1990; 323:147-152.
- Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet.* 1994; 343:499-503.
- The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:475-484.
- Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The German-Austrian Aspirin Trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. On behalf of the German-Austrian Study Group. *Circulation.* 1980; 62:V63-V72.
- EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1982; 307:701-708.
- Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER Study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ.* 1996; 313:1429-1431.
- Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet.* 1997; 350:389-396.
- Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP Study. *Circulation.* 2002; 105:557-563.
- Herlitz J, Holm J, Peterson M. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. *Eur Heart J.* 2004; 25:232-239.
- Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:109-113.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 347:969-974.
- Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP, van Boven AJ, Vromans RP, Uijen GJ, Verheugt FW. Aspirin plus coumarin vs. aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRI-

COT)-2 Trial. *Circulation*. 2002; 106:659-665.

- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodwin A, Nystroöm P, Bylock A, for the ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362:789-797.
- Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral direct selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;v119:2877-2885.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009; 374:29-38.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011; 32:2781-2789.
- Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GY, Gibson CM, Kovar F, Kala P, Garcia-Hernandez A, Renfurm RW, Granger CB. RUBY-1: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011; 32:2541 2554.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldles M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699-708.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366:9-19.
- Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart Journal*. 2013; 34:1670-1680.

Estado actual del uso de los ACOD y visión a mediano y a largo plazo

Ezequiel José Zaidel

En un estudio global (registro GARFIELD-AF) se hicieron cortes bianuales y se comprobó que, hacia el 2016, la prescripción de NOAC para el tratamiento de la fibrilación auricular en países de altos ingresos había superado el uso de los AVK. En Argentina, en los registros n.º XX y XIX desarrollados por el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) se brindó información acerca del inicio del uso de los NOAC. El registro CONAREC XIX comprobó un uso del 16 % de NOAC en sujetos al alta de una hospitalización cardiovascular en centros con residencia de cardiología hacia el 2013 (16 % de los anticoagulados al egreso, 9,7 % del total de pacientes con FA), mientras que, en sujetos con un tromboembolismo de pulmón confirmado, el CONAREC XX informó que un 18 % recibió al egreso alguno de los NOAC durante 2016-2017. Cabe destacar que ambos estudios fueron realizados en centros con residencia de cardiología, los cuales son, en general, hospitales con un nivel de complejidad moderado a alto y centros académicos. Por eso, no es extrapolable a otros niveles de atención.

A inicios del 2021, en Argentina se encuentran disponibles el apixabán, el dabigatrán y el rivaroxabán. No se han presentado en este país el edoxabán ni el betrixabán. En el 2020, se inició la comercialización de

un genérico de dabigatrán, mientras que, a principios del 2021, se inició la comercialización de genéricos de rivaroxabán.

El costo directo de mostrador de los NOAC es, aproximadamente, cuatro veces mayor que los antagonistas de vitamina K (como se puede ver en los sitios Kairosweb y Alfabeta) y eso fue utilizado como argumento por un ente estatal (CONETEC) en 2021 para negar el uso masivo de NOAC y restringirlo a indicaciones puntuales realizadas por subespecialistas hematólogos fuera de toda lógica y de toda la evidencia existente a la fecha, y sin tener en cuenta la indicación de la OMS que los considera medicinas esenciales para los países. Incluso las sociedades científicas se manifestaron en contra de dicho informe.

Incorporación de los NOAC al listado de medicamentos esenciales (LME) de la OMS

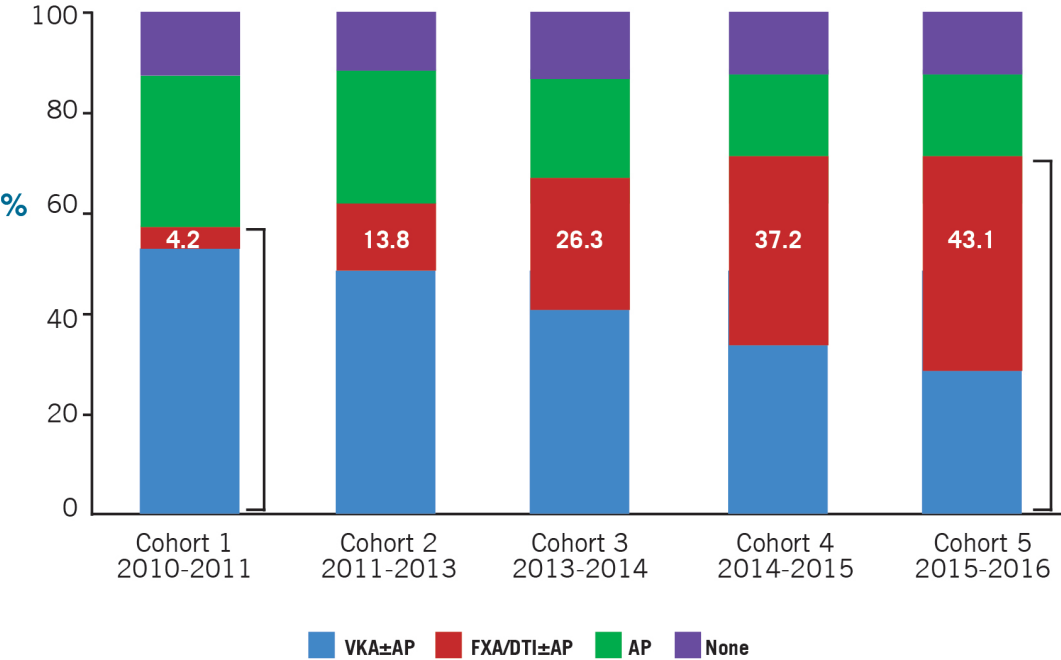
¿Qué es el LME? Los medicamentos esenciales son fármacos que deben satisfacer las necesidades prioritarias de salud en la población. Idealmente, deben ser relevantes para la salud pública, eficaces, seguros y costoefectivos. El primer listado de medicamentos esenciales (LME) fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1977 y, en 2019, se realizó el listado n.º 22. Actualmente, más de 160

países cuentan con LME. El listado sirve de referencia, pero cada país debe adaptarlo a la epidemiología local (las prioridades en salud son diferentes en cada país y en cada región). En los países de bajos y medianos recursos, sirve como herramienta para señalarles a los políticos cuáles son los medicamentos esenciales, mientras que, en países de altos recursos, el LME ofrece a las empresas de cobertura en salud un punto neutral para los reembolsos (está en el listado o no). También es útil para las donaciones de medicamentos y la ayuda internacional.

Con respecto a las patentes, la mayoría de los fármacos del LME tienen las patentes vencidas, pero que un fármaco aún conserve su patente no lo excluye de ser considera-

do un medicamento esencial. Quienes determinan si un fármaco pertenece al LME son los miembros de la OMS, la cual cada dos años reúne evaluadores independientes, especialistas contactados y un comité de expertos, y además ofrece un espacio para la expresión de su opinión a organizaciones no gubernamentales. La revisión se publica en el sitio web de este organismo. El revisor no se identifica para evitar cualquier posible intento de influencia. Se deja abierta a la formulación de comentarios. Luego, el Comité se reúne en pleno durante cinco días para recopilar la lista modelo y, finalmente, se realiza la aprobación final (o no) por parte del director general de la OMS.

Figura 1



Características buscadas en un fármaco para ser incorporado al LME: útil en enfermedades prevalentes, eficaz, seguro, costo-efectivo (sobre todo en fármacos de una misma categoría terapéutica, se debe contemplar, en este punto, el costo del tratamiento completo), farmacocinética apropiada, condiciones de almacenamiento no complejas y disponible en formulaciones que permitan garantizar buena calidad.

Implementación del LME: los medicamentos esenciales incorporados por cada país deben estar disponibles en los sistemas de salud en todo momento, en cantidades suficientes, con garantía de la calidad de su producción (no se debe permitir la produc-

ción de genéricos de mala calidad) a un precio que los pacientes y la comunidad puedan pagar.

Costos: el costo de los nuevos medicamentos es una preocupación mayor. Los fármacos con mejor tasa de éxito, mejor farmacocinética o perfil de efectos adversos, pero que aún conservan su patente, muchas veces no pueden ser sostenidos económicamente por los sistemas de salud de los países de recursos bajos o intermedios. Como ejemplo, en el listado en 2019, se presentaron más de diez medicamentos con patente vigente, entre ellos, algunos fármacos anti-neoplásicos con precios muy elevados.

Tabla 1
Disponibilidad de ACOD en diferentes países.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Canadá	(110/150 mg)	(10/15/20 mg)	(2,5/5 mg)	(15/30/60 mg)
Reino Unido	(75/110/150 mg)	(2,5/10/15/20 mg)	(2,5/5 mg)	(15/30/60 mg)
Estados Unidos	(75/150 mg)	(10/15/20 mg)	(2,5/5 mg)	(15/30/60 mg)
Unión Europea	(75/110/150 mg)	(2,5/10/15/20 mg)	(2,5/5 mg)	(15/30/60 mg)
India	(75/110/150 mg)	(15/20 mg)	(2,5/5 mg)	
México	(75/110/ mg)	(10/15/20 mg)	(2,5)	
Argentina	(75/110/150 mg)	(2,5/10/15/20 mg)	(2,5/5 mg)	
Brasil	(75/110/ mg)	(10 mg)	(2,5 mg)	(30/60 mg)

Nota: en diferentes países se encuentran disponibles formulaciones genéricas de dabigatrán y de rivaroxabán.

Un programa de la Universidad de Toronto¹ ofrece un análisis actualizado de la aplicación del LME en cada país del mundo. Como ejemplo, Argentina y todos los países de Sudamérica cuentan actualmente con LME, aunque muy diferentes entre ellos.

Quien escribe coordinó la aplicación para incluir a los ACOD en el LME, en función de que son más eficaces, seguros y rentables que los AVK. Dicha aplicación fue aceptada por unanimidad y, a partir de entonces, sirve de marco de referencia para que los Estados contemplen su uso masivo. En el capítulo 6,

se describieron las estimaciones del impacto en la reducción de ACV, muertes y sangrados si se reemplazara en gran medida los AVK por los ACOD.

Visión a mediano y a largo plazo de la terapéutica de la trombosis

Los rápidos avances en investigación básica y clínica, y la fusión de esfuerzos entre los investigadores y la industria farmacéutica han llevado a un rápido desarrollo de nuevas moléculas que han mejorado la ca-

Decálogo de ventajas de los ACOD (apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán) en comparación con los AVK para la prevención del ACV en pacientes con fibrilación auricular
1. Más efectivos (reducen la probabilidad de ACV 19 a 20 % más que la warfarina).
2. Más seguros (disminuyen el riesgo de sangrados cerebrales a la mitad).
3. Menos interferencia con los alimentos (siempre se les desaconsejó consumir verduras a los pacientes que recibían AVK).
4. Menos interacciones con otros medicamentos.
5. Menos necesidad de monitorización mediante análisis de sangre (adiós al RIN).
6. Ya se desarrollaron y hay antídotos específicos disponibles, y son más eficientes que los antídotos de la warfarina.
7. Son costo-efectivos (más de 60 estudios con resultados similares).
8. Las guías internacionales más recientes recomiendan su uso por sobre la warfarina.
9. Los pacientes prefieren a los ACOD. Principalmente, destacan su practicidad.
10. La OMS los declaró medicamentos esenciales para la población.

1. <https://essentialmeds.org/>

lidad de vida y el pronóstico de los pacientes con enfermedades relacionadas con la trombosis.

La *trombocardiología* –o *cardiotrombología*– es un término recientemente acuñado y los médicos que asisten a pacientes con fibrilación auricular, enfermedad coronaria y enfermedad tromboembólica venosa, así como los investigadores básicos, deben evaluar cuál es el estado actual del conoci-

miento en cuanto a la terapéutica anticoagulante, nuevos fármacos y nuevos antídotos, decisiones en cuanto al uso concomitante de anticoagulantes y antiagregantes, así como las dosis y tiempo de duración de cada tratamiento.

Algunas de las moléculas nuevas, como ciertos ACOD, presentan grandes ventajas en las patologías antes mencionadas y son, en la actualidad, los fármacos de elección.

Bibliografía sugerida

- Bai Y, Guo SD, Shantsila A, Lip GYH. Modelling projections for the risks related with atrial fibrillation in East Asia: a focus on ischaemic stroke and death. *Europace*. 2018; 20(10):1584-90.
- Blann AD, Boriani G, Lip GY. Modelling projections for the uptake of edoxaban in a European population to 2050: effects on stroke, thromboembolism, and health economics perspectives. *Europace*. 2016; 18(10):1507-13.
- Cigalini IM, Igolnikof D, Scatularo CE, Jauregui JCJ, Bernal M, Aboy JM, García Zamora S, Bonorino JM, Thierer J, Zaidel EJ. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev Argent Cardiol*. 2019; 87:137-145.
- Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103(4):307-14.
- Di Cesare M, Jarvis JD, Scarlatescu O, Leng X, Zaidel EJ, Burrone E, Eiselé JL, Prabhakaran D, Sliwa K. NOACs Added to WHO's Essential Medicines List: Recommendations for Future Policy Actions. *Glob Heart*. 2020; 15(1):67.
- Roel VC, Moukarzel JA, Zaidel EJ, Galli MA, Da Rosa W, Leiva R, et al. Antithrombotic Strategies in Atrial Fibrillation. The XIX CONAREC Registry. *Rev Argent Cardiol*. 2015; 83:208-214.
- Zaidel EJ, Leng X, Adeoye AM, Hakim F, Karmacharya B, Katbeh A, Neubeck L, Partridge S, Perel P, Huffman MD, Cesare MD. Inclusion in the World Health Organization Model List of Essential Medicines of Non-Vitamin K Anticoagulants for Treatment of Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Step Towards Reducing the Burden of Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Glob Heart*. 2020; 15(1):52.