










Anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular: evidencia actual

Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Current evidence

 María Paulina Molina Espinosa, MD¹  Edison Horacio Granda Beltrán, MD²  Stefany Mishel Salinas Ochoa, MD³  Karla Yahaira Guerrero Armas, MD⁴  Anthony Ricardo Chiluisa Mancheno, MD⁵  Francis Steeven Parra Gaibor, MD⁶  Evelyn Andrea Moncayo Padilla, MD⁶  Andrea Celeste Suarez Ruiz, MD⁷  Edwin Fabian Cunalata Altamirano, MD⁸

¹Médico Tratante de Oncohematología. Clínica Santa Cecilia.

²Médico Tratante de Oncohematología. Hospital Isidro Ayora de la Ciudad de Loja.

³Médico Ocupacional. Universidad Nacional de Loja.

⁴Médico Ocupacional. Gobierno Autónomo Descentralizado Cantón Bolívar.

⁵Médico General. Universidad Técnica de Ambato.

⁶Médico Residente de Oftalmología. Clínica de Especialidades Visión y Piel.

⁷Médico en Funciones Hospitalarias. Hospital Solca Núcleo Quito.

⁸Médico General. Alliance Medical Center Ambato.

*Autor de correspondencia: María Paulina Molina Espinosa. Médico Tratante de Oncohematología. Clínica Santa Cecilia. República del Ecuador.

Email: mdpauliname9@outlook.com

Received: 06/24/2022 Accepted: 10/19/2022 Published: 11/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7607345>

Abstract

La fibrilación auricular (FA) es el subtipo de arritmia cardíaca más prevalente y confiere numerosos riesgos para los pacientes, especialmente incrementando la probabilidad de ictus isquémico. Por tal motivo, es necesario buscar alternativas terapéuticas que permitan disminuir los riesgos más allá del control del ritmo del corazón, en particular la anticoagulación. Los anticoagulantes orales han tenido un rol emergente en este renglón terapéutico, a pesar de la aparente ausencia de beneficios trombotoprotectores a largo plazo. En este contexto se presentan numerosas opciones, entre las cuales se diferencian la warfarina y los nuevos anticoagulantes orales. El objetivo de esta revisión es establecer los pros y contras del uso de anticoagulantes orales en contraste con los anticoagulantes parenterales, con la finalidad de terminar su viabilidad en el manejo de pacientes con FA en riesgo de desarrollar eventos isquémicos.

Palabras clave: Anticoagulantes orales, fibrilación auricular, warfarina, nuevos anticoagulantes orales, trombotoprotaxis.

Resumen

Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent subtype of cardiac arrhythmia, conferring numerous risks to patients, especially increasing the probability of ischemic stroke. Thus, it is necessary to search for therapeutic alternatives to allow risk reduction beyond controlling heart rhythm, in particular anticoagulation. Oral anticoagulants have played an emerging role in this area, despite their apparent absence of long-term thrombotoprotective benefits. In this context, numerous options are present, including warfarin and new oral anticoagulants. The objective of this review is to establish the pros and cons of the use of oral anticoagulants in contrast with parenteral anticoagulants, aiming to determine their viability in the management of AF patients' risk of developing ischemic events.

Keywords: Oral anticoagulants, atrial fibrillation, warfarin, new oral anticoagulants, thrombotoprotaxis.

La fibrilación auricular (FA) es el subtipo de arritmia cardíaca más prevalente, afectando aproximadamente a 2,2 millones de personas solo en los Estados Unidos para el año 2010¹. La incidencia y prevalencia de la FA está incrementando globalmente. En función de la data del estudio Framingham, la prevalencia de la FA se ha multiplicado 3 veces en los últimos 50 años². En este sentido, se ha determinado que cerca de 46 millones de personas en el mundo padecían de esta condición para el 2016³. Este comportamiento epidemiológico con tendencia al aumento se explica en parte por la incrementada tasa de supervivencia y envejecimiento de la población, ya que la edad es un factor de riesgo para la FA. Además, la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles también ha visto un incremento importante en las últimas décadas; en particular, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) guardan estrecha relación con la aparición de FA^{4,5}.

La importancia de reconocer la FA como un problema de salud relevante recae sobre los riesgos que la misma conlleva al paciente. En efecto, la FA es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de ictus isquémico, lo cual le confiere un peso importante en términos de costos sanitarios y de morbilidad y mortalidad asociada a la FA⁶. Estudios observacionales estiman que hasta el 30% de los individuos ingresados por ictus suelen padecer de FA, cifra que incrementa en la medida que la edad del paciente es más avanzada⁷. Por tal motivo, es necesario buscar alternativas terapéuticas que permitan disminuir el riesgo de sufrir eventos isquémicos en pacientes con FA que trascienden del control del ritmo del corazón, teniendo en cuenta que el control del ritmo también resulta fundamental al momento de prevenir eventos secundarios⁸.

Las guías de manejo de la FA sugieren la alternativa de aplicar terapia anticoagulante en pacientes que presenten un puntaje de riesgo lo suficientemente alto, siempre y cuando no existan comorbilidades como patologías valvulares⁹. La decisión de utilizar heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales depende enteramente del médico tratante, sin embargo, recientemente los anticoagulantes orales han tenido un rol emergente en este renglón terapéutico a pesar de la ausencia de los beneficios tromboprolifácticos a largo plazo de los anticoagulantes orales¹⁰. El objetivo de esta revisión es establecer los pros y contras del uso de anticoagulantes orales en contraste con los anticoagulantes parenterales con la finalidad de terminar su viabilidad en el manejo de pacientes con FA en riesgo de desarrollar eventos isquémicos.

Anticoagulación en fibrilación auricular: conceptos actuales

Durante mucho tiempo, los eventos tromboticos relacionados a la FA han sido esencialmente atribuidos a la formación de trombos en la aurícula izquierda y su subsecuente embolización a la circulación periférica. La FA satisface los criterios de la triada de Virchow ya que propicia la estasis sanguínea, disfunción endotelial y activación de mecanismos procoagulantes¹¹. La estasis sanguínea es evidente en la aurícula izquierda, demostrado por una disminución en la velocidad de flujo en conjunto con una disfunción contráctil de la aurícula, generando una menor fracción de eyección auricular¹². Sin embargo, los mecanismos de la FA trascienden más allá de los aspectos mecánicos ya que se ha demostrado que los pacientes con FA presentan niveles elevados de marcadores de disfunción endotelial como la selectina E y el factor de von Willebrand (FvW), demostrando que los aspectos moleculares también juegan un rol en el desarrollo de eventos tromboticos¹³.

La aproximación a esta problemática engloba un algoritmo que pretende segmentar los pacientes con FA en aquellos que necesitan y aquellos que no necesitan anticoagulación, ya que se ha demostrado que la utilización de anticoagulantes y antiagregantes disminuye el riesgo de ictus en un 60% y un 20%, respectivamente¹⁴. La toma de decisiones se fundamenta en la aplicación de instrumentos como el CHA₂DS₂-VASc, el cual se encarga de medir factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos isquémicos y permite discernir la necesidad de aplicar anticoagulación oral en pacientes con FA. En general, se prefiere utilizar anticoagulantes orales en pacientes con una puntuación igual o mayor a 2¹⁵. Además, en aquellos individuos candidatos a anticoagulación se debe calcular el riesgo de sangrado a través de instrumentos como el HAS-BLED, el cual cataloga de alto riesgo aquellos individuos con un puntaje mayor a o igual a 3¹⁶.

En los casos donde no sea viable la anticoagulación oral, se debe considerar implementar terapia antiagregante utilizando una combinación de aspirina más clopidogrel; además, es necesario indicar chequeos más frecuentes y rigurosos para manejar los riesgos en estos pacientes, ya que la terapia antiagregante no es tan efectiva como los anticoagulantes orales¹⁴. Asimismo, en pacientes con riesgo de sangrado elevado que tengan factores de riesgo modificables como una presión arterial no controlada, uso de drogas como los antiinflamatorios no esteroideos, consumo de alcohol, entre otros, se debería buscar corregir tantos factores como sean posibles hasta lograr un puntaje de sangrado óptimo para iniciar terapia anticoagulante¹⁷.

Nuevos anticoagulantes orales: comparación con la warfarina

La warfarina, un antagonista de la vitamina K, previene la formación de coágulos a través de la disminución en la producción de proteínas que dependen de la vitamina K para ejercer su función. La warfarina se indica una vez al día y su dosificación depende ampliamente de factores genéticos, el motivo de la indicación y la dieta¹⁸. Por tal

motivo, los pacientes manejados con warfarina requieren constante monitoreo paraclínico para poder ajustar las dosis y alcanzar un objetivo terapéutico aceptable (medible a través del índice internacional normalizado o INR)¹⁹. Adicionalmente, la instauración del efecto terapéutico es considerablemente larga al compararla con otros agentes anticoagulantes y además presenta múltiples interacciones terapéuticas, haciendo que su implementación sea tediosa. Como parte de las ventajas, se puede resaltar que existen agentes capaces de contrarrestar su efecto y que el costo de la warfarina es relativamente bajo en comparación con otros agentes²⁰.

Por otro lado, los nuevos anticoagulantes orales (NAO) presentan ventajas desde el inicio al estar dirigidos a proteínas individuales de la coagulación. Por tanto, no se requiere constante monitorización para verificar los niveles terapéuticos, haciendo que su dosificación sea fija para la mayoría de los pacientes²⁰. Además, los NAO tienen un inicio de acción casi inmediato y muestran muy pocas interacciones farmacológicas. Sin embargo, la duración del efecto es corta en comparación con la warfarina ya que si se olvida una dosis de algún NAO el efecto se pierde rápidamente, pero de la misma manera se recupera al reanudar la dosis²¹. Lo anterior supone una ventaja en caso de requerir realizar algún procedimiento de emergencia, ya que el efecto terapéutico se pierde rápidamente, caso contrario en aquellos pacientes tratados con warfarina quienes deben omitir varias dosis del tratamiento para normalizar su perfil de coagulación²².

En líneas generales, los NAO parecen tener un perfil de seguridad favorable en comparación con la warfarina, sin embargo, diferentes estudios sugieren que el riesgo asociado a hemorragia gastrointestinal de los NAO supera al de la warfarina. No obstante, se requieren más estudios para establecer una aseveración concluyente al respecto²³. Asimismo, los NAO se han visto asociados a una mayor reducción en todas las causas de mortalidad al compararlo con la warfarina. Los resultados arrojan que los NAO, como una clase farmacológica, proveen una reducción de todas las causas de mortalidad en al menos un 10% en contraste con la warfarina²⁴.

Otros estudios observacionales han aseverado que el apixaban está asociado a un menor riesgo de sangrado gastrointestinal e intracraneal (Hazard ratio de 0.66 y 0.40, respectivamente). El dabigatrán confiere menor riesgo de sangrados intracraneales (Hazard ratio 0.45). Sin embargo, pacientes tomando rivaroxaban poseían un mayor riesgo de mortalidad en general al compararlo con otros NAO y warfarina (Hazard Ratio 1.51). En general, se reportó que el apixaban poseía el mejor de los perfiles de seguridad terapéutica, mientras que el rivaroxaban se asoció con mayor riesgo de mortalidad²⁵.

Asimismo, se ha reportado que la efectividad de la warfarina y los NAO difiere muy poco y, además, los NAO reducen significativamente el riesgo de sangrado en comparación con la warfarina²⁶. En este sentido, ambas op-

ciones resultan viables para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular, no obstante, se requieren más estudios que comparen minuciosamente cada una de las características de estos componentes. Para la toma de decisiones se deben plantear variables individuales como el costo, adherencia terapéutica y casos específicos, como los pacientes con valvulopatías²⁶.

En conclusión, los NAO no necesitan de constante monitorización y los estudios observacionales reportan buenos resultados en la mayoría de los subgrupos, demostrando menor riesgo de sangrado y una efectividad anticoagulante al menos tan buena como la warfarina. En contraposición, se debe tomar en cuenta que aún no existen agentes que antagonicen los NAO, dificultando el manejo de aquellos pacientes que desarrollen sangrados. Por tanto, la decisión entre la warfarina y los NAO debe ser individualizada²⁰.

Conclusiones

El correcto manejo de la FA supone un pilar fundamental en la prevención de eventos isquémicos en los pacientes que la sufren. Es necesario el control del ritmo, pero además existen recomendaciones para instaurar terapia anticoagulante o antiagregante en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos. Actualmente la decisión entre la warfarina y los NAO debe ser individualizada para cada paciente ya que a pesar que los NAO poseen un buen perfil terapéutico y una mejor ventana terapéutica en comparación con la warfarina, su utilización no se adapta a todos los casos donde la warfarina sigue siendo la primera elección. Indudablemente la utilización de los anticoagulantes orales supone una de las medidas preventivas más importantes en la prevención de eventos isquémicos, por tanto, aquellos pacientes que no posean contraindicaciones para el uso de anticoagulantes orales deben ser manejados con warfarina o NAO según sea el caso.

Referencias

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 23 de febrero de 2010;121(7):948-54.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 11 de julio de 2015;386(9989):154-62.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 5 de marzo de 2019;139(10):e56-528.

4. Seyed Ahmadi S, Svensson A-M, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 18 de enero de 2020;19(1):9.
5. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. diciembre de 2015;11(4):228-34.
6. Mukherjee K, Kamal KM. Impact of atrial fibrillation on inpatient cost for ischemic stroke in the USA. *International Journal of Stroke*. febrero de 2019;14(2):159-66.
7. Greffie ES, Mitiku T, Getahun S. High prevalence of atrial fibrillation in stroke patients admitted to University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Ethiop Med J*. octubre de 2016;54(4):207-12.
8. Patel TK, Passman RS. Atrial fibrillation and stroke: the evolving role of rhythm control. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. junio de 2013;15(3):299-312.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 1 de febrero de 2021;42(5):373-498.
10. Boriani G, Lee G, Parrini I, Lopez-Fernandez T, Lyon AR, Suter T, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol*. 22 de mayo de 2021;28(6):611-21.
11. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 13 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
12. Ammash N, Konik EA, McBane RD, Chen D, Tange JI, Grill DE, et al. Left atrial blood stasis and Von Willebrand factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. noviembre de 2011;31(11):2760-6.
13. Khan AA, Thomas GN, Lip GYH, Shantsila A. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Ann Med*. marzo de 2020;52(1-2):1-11.
14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 de junio de 2007;146(12):857-67.
15. Parsons C, Patel SI, Cha S, Shen W-K, Desai S, Chamberlain AM, et al. The CHA2DS2-VASc Score A Predictor of Thromboembolic Events and Mortality In Patients With an Implantable Monitoring Device Without Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. marzo de 2017;92(3):360-9.
16. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. septiembre de 2015;38(9):555-61.
17. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J*. enero de 2015;45(1):201-10.
18. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 13 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
19. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. A review of warfarin dosing and monitoring. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. julio de 2001;14(3):305-6.
20. Wadhwa RK, Russell CE, Piazza G. Warfarin Versus Novel Oral Anticoagulants. *Circulation*. 25 de noviembre de 2014;130(22):e191-3.
21. Paul C, Baby M, Anthraper AR, K K. NOACs: an emerging class of oral anticoagulants-a review article. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 24 de noviembre de 2020;6(1):95.
22. Polania Gutierrez JJ, Rocuts KR. Perioperative Anticoagulation Management. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557590/>
23. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*. septiembre de 2019;105(18):1432-6.
24. Hanley CM, Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? *J Thorac Dis*. febrero de 2015;7(2):165-71.
25. 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*. 4 de julio de 2018;362:k2505.
26. Ng SS, Lai NM, Nathisuwan S, Jahan NK, Dilokthornsakul P, Kongpakwattana K, et al. Comparative efficacy and safety of warfarin care bundles and novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 20 de enero de 2020;10(1):662.