

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

Los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) son fármacos que han cambiado dramáticamente la escena de la prevención del ictus en la fibrilación atrial no valvular (NVAF). Estos agentes ofrecen ventajas significativas sobre la terapia con antagonistas de la vitamina K (VKA) en gran parte debido a su predecible respuesta a la dosis y a la relativa ausencia de interacciones con alimentos o fármacos. Estas cualidades hacen innecesarios los controles de laboratorio de rutina y los frecuentes ajustes de dosis para mantener los parámetros de coagulación dentro de un rango terapéutico. Además de la conveniencia, estos nuevos agentes ofrecen mejores perfiles de seguridad e incluso una eficacia mejorada frente a los VKA.^[1]

Las limitaciones de los VKA han contribuido a la subutilización de la terapia anticoagulante y la exposición de innumerables pacientes a la carga de la fibrilación atrial (FA) relacionada con ictus potencialmente prevenible. En un estudio de 1999 de > 11.000 pacientes ambulatorios con NVAF y ninguna contraindicación para utilizar warfarina, solamente un 55% recibió terapia con VKA (en su mayoría con warfarina). Incluso en el subconjunto de pacientes denominados “ideales” para la anticoagulación oral (es decir, 65 – 74 años de edad sin contraindicaciones para la anticoagulación y con un historial de ictus previos, hipertensión o ambos), solamente un 62% mostró evidencia del uso de warfarina.^[2]

Las ventajas farmacológicas de los nuevos agentes se han traducido en beneficios para los pacientes en estudios clínicos a gran escala, y probablemente cumplirán la promesa de lograr un mayor uso de la anticoagulación oral para prevenir ictus relacionados con la AF y el embolismo sistémico (SE).^[3-6]

Este breve artículo trata sobre lo que se ha aprendido sobre los NOAC durante 2012 y lo que se anticipa en 2013 a medida que se presentan análisis adicionales de datos de ensayos clínicos grandes, y al menos un ensayo de fase III fundamental de un NOAC está completado.

Mirando hacia atrás al 2012 - ¿Qué se ha aprendido?

Riesgo de MI con Dabigatrán

RE-LY (Evaluación aleatoria de terapia de anticoagulación a largo plazo), el ensayo de fase III fundamental de dabigatrán etexilato publicado en 2009 que investigó > 18.000 pacientes con fibrilación atrial no valvular, ha revelado un incremento no significativo del 28% en la tasa de infarto de miocardio (MI) en pacientes distribuidos al azar para ambas dosis de dabigatrán.^[3]

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

Tabla 1. Ensayo RE-LY: Tasa de infarto de miocardio

Total de MI	Dabigatrán 150 mg (n = 6076)	Dabigatrán 110 mg (n = 6015)	Warfarina (n = 6022)	Valor P ^[a]
Tasa por 100 personas-años (n)	0,81 (97)	0,82 (98)	0,64 (75)	0,07

MI = infarto de miocardio; RE-LY = Evaluación aleatoria de terapia de anticoagulación a largo plazo

^[a]Dabigatrán frente a warfarina

En el momento, los investigadores especularon que este hallazgo inesperado podría haberse debido a que la warfarina proporcionaba una mejor protección contra episodios isquémicos coronarios.^[7]

En la primera semana de enero de 2012 se han publicado los resultados de un meta-análisis realizado por Uchino y Hernandez compuesto por 7 ensayos (N = 30.514) de dabigatrán. Los autores evaluaron sistemáticamente el riesgo de MI o síndrome coronario agudo (ACS) en pacientes tratados con dabigatrán.^[8]

El análisis ha mostrado un incremento significativo del 33% en MI o ACS (dabigatrán, 237/20.000 [1,19%] frente al control, 83/10.514 [0,79%]; cociente de probabilidades u odds ratio [OR], 1,33; intervalo de confianza [CI] de 95%, 1,03 – 1,71; P = 0,03).

En la misma semana en enero, Hohnloser y colegas publicaron un detallado análisis de los MI y otros eventos clínicos del ensayo RE-LY.^[9]

El análisis ha demostrado un patrón constante de incremento en los MI, pero no un exceso de nuevas hospitalizaciones por angina o revascularizaciones entre los pacientes tratados con dabigatrán. Los autores han concluido que a pesar de un incremento en los MI existe un claro beneficio neto de ambas dosis de dabigatrán frente a warfarina, incluso en pacientes con MI previo o enfermedad arterial coronaria (CAD) previa.

Disfunción renal y NOAC

Aproximadamente un tercio de los pacientes ambulatorios con AF tienen enfermedad renal crónica (CKD).^[10] Todos los NOAC disponibles se basan en el aclaramiento renal en alguna medida.^[11] En 2012 se han publicado varios trabajos que examinaban el uso de NOAC en pacientes con disfunción renal; se ofrecen aquí algunos ejemplos:

El nuevo factor directo oral inhibidor de Xa apixabán se ha evaluado en pacientes con estadio III de CKD en un análisis en el ensayo AVERROES (Apixabán frente al ácido acetilsalicílico para prevenir ictus en pacientes con fibrilación atrial que han fracasado en el tratamiento o que han sido inadecuados para el tratamiento con antagonista de la vitamina K).^[12]

El subgrupo de 697 pacientes con CKD tendía a tener más años, con una mayor frecuencia de hipertensión, diabetes, fallo cardíaco e ictus previos. Se ha visto que el estadio III de CKD es un factor independiente de predicción de episodios primarios (todos ictus y embolias del sistema nervioso no central) y hemorragias graves.

En el subgrupo de pacientes con estadio III de CKD, el apixabán ha reducido significativamente los ictus o SE en un 68% (5,6%/año de aspirina frente a 1,8%/año de apixabán; cociente de riesgo [HR], 0,32; CI 95%, 0,18 – 0,55; $P < 0,001$). No ha habido un incremento significativo en hemorragias graves (2,2 %/año de aspirina frente a 2,5%/año de apixabán).

En un subanálisis del ensayo ARISTOTLE (Apixabán para la reducción de ictus y otros episodios tromboembólicos en la fibrilación atrial), que comparaba apixabán con warfarina en AF no valvular, los investigadores evaluaron los resultados en relación con la función renal.^[13]

Se han analizado a los pacientes conforme a los valores iniciales de tasa de filtración glomerular estimados (eGFR): El 42% (n = 7518) ha tenido una eGFR > 80 mL/min, el 42% (n = 7587) ha tenido una eGFR entre >50 y 80 mL/min, y el 15% (n = 3017) ha tenido una eGFR ≤ 50 mL/min.

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

En pacientes con disfunción renal (≤ 80 mL/min), la tasa de episodios cardiovasculares y sangrado fue mayor.

Indistintamente de la función renal, apixabán ha sido más efectivo que la warfarina para prevenir ictus o SE y reducir la mortalidad. Adicionalmente, apixabán se ha asociado con un menos episodios de sangrado graves en todos los rangos de eGFR, especialmente en los pacientes con un eGFR de ≤ 50 mL/min, para quienes la reducción del riesgo de sangrado fue aproximadamente de un 50% (CI 95%, 0,38 – 0,66; $P = 0,005$).

Se puede encontrar una revisión abarcativa de los anticoagulantes en pacientes con AF con CKD en *Nature Reviews Nephrology* por Hart y colegas.^[11]

Riesgo de sangrado y NOAC

El sangrado sigue siendo el principal riesgo de la terapia de anticoagulación y este riesgo también se aplica a los NOAC. Durante 2012, se han publicado varios subestudios que se centran en este riesgo.

Hemorragia intracraneal

Un análisis de 154 hemorragias intracraneales (ICHs) que han sucedido en el ensayo RE-LY demostraron una alta tasa de letalidad tras ICH: 49% tras un sangrado intracerebral, 24% tras un sangrado subdural, y 31% tras un sangrado subaracnoideo.^[14]

Se han asignado predictores de ICH independientes para la warfarina, uso de aspirina, edad e ictus/ataque isquémico transitorio (TIA) previos.

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

Tabla 2. Ensayo RE-LY: Tasa de hemorragia intracraneal

	Dabigatrán 150 mg	Dabigatrán 110 mg	Warfarina	Valor P
Tasa de ICH %/año (n)	0,31% (13)	0,23% (11)	0,76% (32)	< 0,001 ^[a]

ICH = hemorragia intracraneal; RE-LY = Evaluación aleatoria de terapia de anticoagulación a largo plazo

^[a]Para ya sea dosis de dabigatrán o warfarina

Las tasas absolutas de ICH fueron inferiores en pacientes tratados con dabigatrán y el uso concomitante de aspirina fue el factor de riesgo independiente para ICH más modificable.

Interrupción de terapia con OAC para cirugía

Se ha estimado que cada año aproximadamente un 10% de los pacientes en terapia anticoagulante requerirán la interrupción de su terapia debido a cirugía o procedimientos invasivos.^[15]

Un subestudio prospectivo del ensayo RE-LY ha examinado a 4591 pacientes que se sometieron al menos a un procedimiento invasivo o cirugía (25% de la población del estudio RE-LY).^[16]

Los pacientes asignados a dabigatrán comparados con warfarina han tenido una mayor probabilidad de sufrir una cirugía o un procedimiento invasivo dentro de las 48 horas de detener la anticoagulación.

Los investigadores observaron que el fármaco sin el antídoto (en este caso, dabigatrán) ha producido menos sangrado que el fármaco con el antídoto (warfarina) en pacientes que se sometieron a una cirugía dentro de las 24 horas de detener el tratamiento, así como en los que se sometieron a una cirugía mayor o urgente.

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

Polimorfismo genético y riesgo de sangrado

Dabigatrán etexilato es un profármaco absorbible oralmente. La CES1 (La carboxilesterasa 1 humana) es responsable de la biotransformación de dabigatrán etexilato en dabigatrán. Una variante genética común, el polimorfismo de nucleótido único (SNP) de CES1 rs2244613, limita la biotransformación de la forma de etexilato (oral) al dabigatrán activo. Se ha estimado que aproximadamente un 33% de los europeos son portadores de esta variante.^[17]

Un análisis de 1694 pacientes de ascendientes europeos en el ensayo RE-LY ha mostrado lo siguiente:

- Cada alelo menor está asociado con una disminución de un 15% en la concentración mínima
- Los portadores tienen una disminución del 27% en el riesgo relativo de sangrado
- Se ha observado una disminución del 14% en el riesgo relativo de sangrado para la dosis baja frente a la alta de dabigatrán en el estudio madre

No ha habido asociación con el resultado de ictus o SE en el ensayo RE-LY.

Los investigadores han sugerido que el “diseño a medida” de la dosis de dabigatrán basado en los resultados de los genotipos podría ser posible en el futuro.

Declaraciones de los organismos regulatorios relativas al Dabigatrán

Dabigatrán fue el primer NOAC que ha recibido aprobación regulatoria para la prevención de ictus y SE relacionados con AF no valvular (octubre de 2010 en los EE.UU.; agosto de 2011 en la U.E.); por lo tanto, hay disponible más de dos años de experiencia clínica con este agente.

En 2012, tanto el Organismo Europeo de medicamentos (EMA) como la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA) han emitido declaraciones referentes al riesgo de sangrado con dabigatrán. En mayo, la EMA determinó que basándose en la supervisión post-comercialización, la frecuencia de sangrado letal “...ha sido significativamente menor que la observada en los ensayos clínicos...” El organismo llegó a la conclusión de que los beneficios superaban a los riesgos^[18]

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

En noviembre, basados en los datos de su sistema de supervisión activa de su “mini-centinela” que utiliza “...datos de atención de la salud electrónicos preexistentes de múltiples fuentes que evalúan la seguridad de fármacos aprobados...”, la FDA ha concluido que la tasa de sangrado observada con dabigatrán no era superior a la de warfarina, y que ésta era coherente con observaciones de la fase III fundamental del ensayo RE-LY.^[19]

NOAC en pacientes con ictus o TIA previos

La subpoblación de pacientes con AF con un historial de ictus o TIA previos representa el riesgo mayor de episodios isquémicos y de sangrado recurrentes. Cada ensayo de fase III de NOAC que evalúa la AF en pacientes ha incluido subestudios en esta población. Todos estos subestudios, que han sido publicados en *Lancet Neurology* a lo largo de los últimos dos años, han demostrado un efecto coherente de los tres NOAC en esta población de alto riesgo.

RE-LY (Dabigatrán)

Había 3.623 (20%) pacientes en el subgrupo de RE-LY con historial previo de ictus o TIA.^[20]

Tabla 3. Ensayo RE-LY: Tasa de ictus o SE en pacientes con ictus o TIA previos

	Dabigatrán 150 mg (n = 1233)	Dabigatrán 110 mg (n = 1195)	Warfarina (n = 1195)
Ictus o SE			
Tasa %/año (n)	2,07% (51)	2,32% (55)	2,78% (65)

RE-LY = Evaluación aleatoria de terapia de anticoagulación a largo plazo; SE= embolia sistémica; TIA= ataque isquémico transitorio

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

Estos resultados son coherentes con los de otros pacientes (sin historial de ictus o TIA) estudiados en el ensayo RE-LY. La tasa de sangrado grave fue significativamente menor en el grupo de pacientes asignados a la dosis de 110 mg de dabigatrán y similar en los asignados a la dosis de 150 mg comparados con warfarina.

AVERROES (Apixabán)

El ensayo AVERROES comparaba apixabán frente a aspirina, y ha incluido un subgrupo de 764 (13,6%) de pacientes con historial previo de ictus o TIA.^[21]

Tabla 4. Ensayo AVERROES: Tasa de ictus o SE en pacientes con ictus o TIA previos

Ictus o SE	Apixabán (n = 390)	Aspirina (n = 374)
Tasa %/año (n)	2,79% (10)	9,16% (33)

AVERROES = Apixabán frente a ácido acetilsalicílico para prevenir ictus en pacientes con fibrilación atrial que han fracasado o son inadecuados para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K; SE = embolia sistémica; TIA = ataque isquémico transitorio

En pacientes con historial de ictus o TIA, fue más frecuente el sangrado grave; sin embargo, este riesgo no ha diferido entre los grupos de tratamiento.

ROCKET AF (Rivaroxabán)

El ensayo ROCKET AF (Rivaroxabán – Ensayo sobre inhibición del factor Xa, directo, oral, una vez al día comparado con los antagonistas de la vitamina K para la prevención de ictus y embolias en la fibrilación atrial) comparaba rivaroxabán frente a warfarina, e incluyó un subgrupo de 7.468 pacientes (52%) con historial previo de ictus o TIA.^[22]

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

Tabla 5. Ensayo ROCKET AF: Tasa de ictus o SE en pacientes con ictus o TIA previos

Ictus o SE	Rivaroxabán	Warfarina
Tasa por 100 persona-años/%	2,79%	2,96%

ROCKET AF = Rivaroxabán – ensayo de inhibición del factor Xa directo, oral, una vez al día comparado con los antagonistas de la vitamina K para la prevención de ictus y embolias en la fibrilación atrial; SE = embolia sistémica; TIA= ataque isquémico transitorio.^[22]

Como se ha observado en el ensayo RE-LY, estos resultados son coherentes con los de otros pacientes (sin historial de ictus o TIA) estudiados en el ensayo ROCKET AF. El riesgo de episodios de sangrado, relevantes clínicamente, graves y no graves, fue coherente entre estos pacientes con un historial previo de ictus o TIA y los que no lo tenían.

ARISTOTLE (Apixabán)

El subgrupo de análisis preespecificado del ensayo ARISTOTLE, que comparaba apixabán frente a warfarina, incluyó 3.436 (19%) pacientes con un historial de ictus o TIA.^[23]

Tabla 6. Ensayo ARISTOTLE: Tasa de ictus o SE en pacientes con ictus o TIA previos

Ictus o SE	Apixabán	Warfarina
Tasa por 100 persona-años/%	2,46%	3,24%

ARISTOTLE = Apixabán para la reducción en ictus y otros episodios tromboembólicos en la fibrilación atrial; SE = embolia sistémica; TIA = ataque isquémico transitorio

Los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la fibrilación atrial (AF): Revisión de este año y el año próximo

Como se ha observado en el ensayo RE-LY y ROCKET AF, estos resultados son coherentes con los de otros pacientes (sin historial de ictus o TIA) estudiados en ambos ensayos. La reducción absoluta en el sangrado grave con apixabán frente a warfarina fue de 1,07 por 100 paciente-años (CI 95%, 0,09 – 2,04) para pacientes con un historial de ictus previo o TIA y de 0,93 por 100 paciente-años (CI 95%, 0,54 – 1,32) con los que no lo tenían.

¿Qué observar en el 2013?

El 2013 promete ser otro año cargado con datos de subanálisis de los ensayos clínicos aleatorios principales de NOACs.

El último NOAC que probablemente ingrese en el mercado en el futuro previsible es edoxabán, un inhibidor del factor Xa directo, oral, de una vez al día. El ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (anticoagulación efectiva con el factor Xa, la nueva generación en fibrilación atrial - Trombosis en infarto de miocardio 48) será el ensayo de prevención de ictus NVAF más grande hasta la fecha (N = 20.500) de un NOAC. Un informe de los resultados de este ensayo se espera para 2013. Se están comparando dos dosis de edoxabán (30 y 60 mg) con dosis ajustadas de warfarina.^[24]

Conclusión

Estos son tiempos muy excitantes para los médicos clínicos que tratan a pacientes para la prevención de ictus en AF. Después de más de cinco décadas de VKA con dosis ajustada (principalmente warfarina), los NOAC, tan sólo en los últimos dos años, han cambiado drásticamente el escenario, ofreciendo facilidad con resultados mejorados.

Estos nuevos agentes están entre los más estudiados en la medicina cardiovascular. Hay más datos a la espera de ser analizados, un mayor perfeccionamiento de los perfiles clínicos de estos fármacos para optimizar la terapia para los pacientes en riesgo, y cumplir la promesa de un uso más amplio de los agentes de anticoagulación oral para evitar el ictus y el SE relacionados con AF.