Revisión bibliográfica

Warfarina versus inhibidores del factor X en pacientes con fibrilación atrial como tratamiento para evitar complicaciones

Warfarin versus factor X inhibitors in patients with atrial fibrillation as treatment to avoid complications

Autores

Dr. Kevin Josué Oviedo Pérez

Dr. Edgar Jesús Arce Arguedas

Dra. María Lilly García Vásquez

Médicos Generales, egresados de la Universidad de Iberoamérica

Investigadores Independientes, San José, Costa Rica

Correspondencia: Kevin Josué Oviedo Pérez

Correo electrónico: oviedo78@hotmail.com

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente, afectando a un 1% a 1,5% de la población general, la cual eleva el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV) y por lo tanto incrementa la mortalidad. Tanto la warfarina como los inhibidores del factor X son fármacos anticoagulantes efectivos, dados con el fin de prevenir el riesgo de ACV en la FA.

Por lo cual dichos fármacos han sido estudiados ampliamente, en donde se ha determinado una mayor eficacia por parte de los fármacos inhibidores del factor X en comparación con la

warfarina, también se observó que los pacientes con fibrilación auricular se beneficiaron específicamente en la reducción de tres variables; accidente cerebrovascular sistémico, embolia sistémica y hemorragia, lo que significó una gran disminución de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Palabras clave

Fibrilación atrial, tratamiento de la fibrilación atrial, warfarina, inhibidores del factor X, taquicardias supraventriculares y evento cerebrovascular.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia, affecting 1% to 1.5% of the general population, which increases the risk of suffering a cerebrovascular accident (CVA) and therefore increases mortality. Both warfarin and factor X inhibitors are effective anticoagulant drugs, given in order to prevent the risk of stroke in AF.

Therefore, these drugs have been studied extensively, where a greater efficacy has been determined by factor X inhibitor drugs compared to warfarin, it was also observed that patients with atrial fibrillation benefited specifically from the reduction of three variables; systemic stroke, systemic embolism and hemorrhage, which meant a great decrease in morbidity and mortality in these patients.

Keywords

Atrial fibrillation, treatment in atrial fibrillation, warfarin, factor X inhibitor, supraventricular tachycardias, and stroke.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura actual disponible, sobre warfarina versus inhibidores del factor X en pacientes con fibrilación atrial para prevenir complicaciones. Se utilizaron bases de datos como: Pubmed, Sciencedirect y EBSCO host. La búsqueda se realizó utilizando criterios de inclusión, exclusión y palabras clave mencionadas más adelante.

Introducción

La fibrilación auricular es un tipo de arritmia supraventricular que se caracteriza por múltiples activaciones auriculares descoordinadas, lo que conlleva a que las mismas se contraigan de forma rápida e irregular provocando que la sangre no se bombee de forma eficiente al resto del cuerpo y por lo tanto se genera un deterioro de la función mecánica de la aurícula y de la contracción cardíaca final (1).

En el presente, la fibrilación auricular es un problema importante de salud, ya que afecta a una gran población de pacientes y aumenta claramente su prevalencia conforme incrementa la edad. A pesar de los progresos en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular, la misma continúa siendo una de las causas más importantes de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, muerte súbita y morbilidad cardiovascular, en todo el mundo.

Fisiopatología

La fisiopatología de la fibrilación auricular es muy compleja y eso lleva a que su tratamiento no esté aún plenamente establecido. La fibrilación auricular se produce cuando hay anomalías estructurales o funcionales (electrofisiológicas) que alteran el tejido auricular y provocan anomalías en la formación y propagación del impulso, las cuales son causadas por diversos mecanismos fisiopatológicos que aún no se comprenden en su totalidad (1).

El nodo auriculoventricular (NAV) participa como filtro de la actividad eléctrica desordenada proveniente de la aurícula, dejando pasar sólo una parte de los impulsos eléctricos hacia el ventrículo. Es por ello que la actividad ventricular es irregular y varía en función de la refractariedad del NAV. La condición que presenta el NAV puede ser modificada por estimulación vagal de los receptores muscarínicos de acetilcolina impidiendo la despolarización del nodo o bien puede ser mejorada por la actividad simpática, dada sobre los receptores beta-adrenérgicos.

Esta respuesta ventricular causa deterioro hemodinámico (en especial cuando existe cardiopatía estructural subyacente), lo que exacerba las manifestaciones clínicas. También se puede desarrollar taquicardiomiopatía; patología definida como disfunción ventricular que aparece como consecuencia de frecuencia cardíaca elevada de forma sostenida y prolongada (2).

La función cardíaca pierde la contractilidad auricular, lo que conlleva a un vaciamiento auricular inadecuado, que genera estasis del contenido intraauricular; lo que a su vez aumenta el riesgo de formación de trombos, generalmente en el apéndice auricular izquierdo, desencadenando eventos tromboembólicos. Además, la respuesta ventricular puede cursar con frecuencia cardíaca elevada que a la postre resulta en mayor deterioro (2,3).

Epidemiología

La prevalencia de esta patología muestra variaciones significativas relacionadas con diferentes factores, como la población analizada, la distribución geográfica, el sexo y la edad. Aunque puede considerarse que afecta a un 1% a 1,5% de la población general, esta prevalencia puede alcanzar el 5% entre los 60 y los 70 años, y el 12% en los mayores de 70. En cuanto a la edad la prevalencia es 1,5 veces superior en el hombre con respecto a la mujer (4).

En cuanto a la incidencia de la fibrilación auricular se observa un crecimiento en la en la última década, alrededor de 2.000 casos por 100.000 habitantes, tanto en hombres como en mujeres (4).

La fibrilación auricular se asocia de forma independiente con un aumento de 2 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones. Las mujeres con diagnóstico de FA son más sintomáticas que los varones y, típicamente, tienen más comorbilidades (5).

Tipos de Fibrilación Auricular:

1) Diagnosticada por primera vez: se considera a todo paciente que se presenta por primera vez con la FA demostrada por electrocardiograma, independientemente de la duración y severidad de los síntomas (6).

2) Paroxística: es autolimitada generalmente dentro de las primeras 48 horas (a partir de las cuales la probabilidad de conversión a ritmo

sinusal espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación), aunque el paroxismo puede durar hasta siete días (7).

3) Persistente: Se considera persistente cuando el episodio de FA es ≥ 7 días o requiere su terminación por cardioversión eléctrica o farmacológica, pasadas las 48 horas iniciales (8).

4) Persistente de larga duración: es aquella que ha durado un año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo (7).

5) Fibrilación auricular permanente: aquella que fue persistente y que la cardioversión eléctrica o farmacológica falló en la reversión a ritmo sinusal o se desestimó por diversas consideraciones al intentar revertirla (7)

Causas

Como indica Marzal et al, la miocardiopatía hipertrófica es una causa frecuente de FA (26). Además, la enfermedad valvular cardíaca es otra causa frecuente de modo que prácticamente cualquier valvulopatía que origine una estenosis o una regurgitación significativa, especialmente de las válvulas auriculoventriculares, se relacionara directamente con la aparición de FA (9).

De la misma manera la hipertensión arterial (HTA) incrementa 1,42 veces el riesgo de sufrir FA, y aunque el incremento del riesgo es pequeña, la elevada frecuencia de HTA en la población general la convierte en la causa más frecuente subyacente de FA (10). También se debe mencionar que las enfermedades tromboembólicas venosas como la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar incrementan el riesgo de padecer FA (11).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de esta patología dependerá del efecto hemodinámico y de la ocurrencia de eventos embólicos asociados, sin embargo, los síntomas más frecuentes de FA

Con palpitaciones, fatiga, disnea, intolerancia al esfuerzo y mareos, también puede producirse poliuria debido a la liberación de la hormona natriurética auricular (12,13)

Entre los síntomas de FA se incluyen (14):

- Sensación de cansancio excesivo o falta de energía (lo más común)
- Pulso más rápido de lo normal o que cambia entre rápido y lento y se siente desorganizado
- Problemas con el ejercicio o las actividades de todos los días
- Dolor, presión, opresión o molestias en el pecho, mareos o aturdimiento
- Desmayos

Diagnóstico

Para comenzar con el estudio de la fibrilación auricular es necesario definir si se trata de pacientes con sospecha clínica o de pacientes conocidos portadores de una FA. Para aquellos con sospecha no confirmada, el primer paso es la realización de una historia clínica cardiológica con énfasis en las arritmias y examen físico completo, posteriormente se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones como la base del diagnóstico (15).

El diagnóstico reposa en la demostración electrocardiográfica de ausencia de ondas P (comúnmente con presencia de ondas f) e intervalos RR irregulares (irregularmente irregulares). Las ondas f se caracterizan por ser oscilaciones irregulares en configuración, amplitud, frecuencia y reproducibilidad de sus ciclos secuenciales, mejor evaluadas en las derivaciones DII y V1, con frecuencias de 320 a 520 latidos por minuto entre ellas (16).

También pueden observarse complejos QRS estrechos (< 120 milisegundos), en ausencia de otras alteraciones de la conducción; pudiendo presentarse como taquicardia de complejos QRS anchos (> 120 milisegundos) en pacientes con bloqueos de rama o conducción infrahisiana aberrante (17).

Tratamiento para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con Fibrilación auricular

El principal objetivo en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular es la prevención del accidente cerebrovascular; por tal motivo, es de vital importancia detectar a los pacientes con mayor riesgo de sufrirlo.

La manera más utilizada para determinar el riesgo de tromboembolismo es la aplicación de una escala conocida como CHADS2, cuya principal fortaleza es su facilidad de aplicación. Existe también la escala de riesgo CHA2DS2-VASc, más completa y eficaz para determinar el riesgo, pero al ser más extensa, su aplicación práctica cotidiana se ve limitada (6).

El riesgo por año en pacientes con FA y una puntuación máxima (seis puntos con CHADS2) equivale a un riesgo anual de hasta 18 % de presentar un evento vascular cerebral, mientras que con una puntuación de 1 representa un riesgo anual de 2.8%. Basados en esta escala, los pacientes se pueden dividir en (18):

1.Riesgo bajo: pacientes con puntuación igual a 0, en quienes solo se recomienda el ácido acetilsalicílico (6).

2.Riesgo intermedio: pacientes con puntuación igual a 1 (sin factores de riesgo mayor), en quienes se recomienda ácido acetilsalicílico o anticoagulación oral (mantener un INR [international normalized ratio] entre 2.0 y 3.0) (6).

3.Riesgo elevado o alto: pacientes con 2 puntos o más, que deben ser anticoagulados con cumarínicos (INR entre 2.0 y 3.0), a menos que existan contraindicaciones para la anticoagulación oral (6).

La anterior escala no incluye muchos factores de riesgo que favorecen la aparición de eventos trombóticos. Por todo ello, en 2009 el grupo de

Birmingham propuso la nueva escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino) (19).

Esta escala incluye 3 factores de riesgo que no posee la primera escala, la importancia de la edad, asignando 2 puntos a los pacientes con FA y edad > 75 años y 1 punto si tiene 65-74 años; 1 punto a la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica complicada), y otro punto si el sexo es femenino.

La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 para el manejo de la FA recomienda según la puntuación obtenida con esta escala (20):

- "CHA₂DS₂-VASc=0: no pautar ningún tratamiento antitrombótico (preferible) o antiagregar con 75-325mg/día de ácido acetilsalicílico.
- "CHA₂DS₂-VASc=1: anticoagular (preferible) o antiagregar con 75-325mg/día de ácido acetilsalicílico.
- "CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : anticoagular con dicumarínicos.

La capacidad de los anticoagulantes orales para disminuir dicho riesgo ha sido ampliamente demostrada en la literatura científica. Diversos estudios encuentran una disminución del riesgo de hasta el 86%. (21).

Fármacos anticoagulantes

1) Anticoagulantes Antagonistas de la vitamina K

Estos fármacos, tales como la Warfarina o acenocumarol, actúan mediante la inhibición de la carboxilación (dependiente de vitamina K) de los factores II, VII, IX y X, lo que genera una menor actividad coagulante.

La warfarina y otros AVK fueron los primeros anticoagulantes empleados en pacientes con FA. El tratamiento con AVK reduce en 2 tercios el riesgo de ACV y en 1 cuarto la mortalidad comparado con un grupo de control (AAS o sin tratamiento) (22).

2) Anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K

A. Inhibidores del Factor X activado (Xa)

En la actualidad existen varios fármacos con este mecanismo de acción que ya están aprobados o en vías de desarrollo, tales como: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, darexaban, eribaxaban. El factor Xa juega un rol clave en el proceso de la coagulación, ya que es un paso limitante tanto de la vía intrínseca como extrínseca, ya que sin este factor no se puede generar trombina (22).

Los anticoagulantes de factor Xa tienen claros beneficios en comparación con los antagonistas de la vitamina K tales como que resultan más sencillos de tomar para algunos pacientes, tienen menor número de restricciones dietéticas y menor cantidad de interacciones con otros medicamentos, además de no requerir ser medidos en análisis sanguíneos frecuentemente y contar con un menor riesgo de provocar una hemorragia intracraneal.

El Rivaroxaban, es un inhibidor directo, específico, competitivo del factor Xa, con una vida media de 5-13 horas, 1/3 se excreta por vía renal directa y 2/3 se metabolizan vía CYP 450, el cual se administra vía oral a una dosis única diaria, por otro lado, el Apixaban es un anticoagulante inhibidor del factor Xa, que se absorbe rápidamente vía oral, alcanzando concentraciones máximas 3 a 4 horas después, este se une a proteínas en un 87%, eliminación renal 27%, y la mayor parte digestiva, con una vida media de 12 horas (23,24).

B. Inhibidores directos de la Trombina

La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, por lo que es fundamental en la formación del coágulo y también es un potente inhibidor plaquetario, por lo que estos fármacos pueden inhibir tanto la trombina libre como la unida al coágulo, bloqueando el paso final de la cascada.

El Dabigatran es la única droga de este tipo actualmente disponible para la prevención de embolia sistémica en pacientes con FA (23). Ese grupo de fármacos comparte los beneficios ya mencionados de los inhibidores del factor X activado.

Debido a la eficacia demostrada por estos nuevos fármacos, surge la necesidad de realizar un análisis de diversos estudios que logren fundamentar dichos beneficios. Los estudios revisados coincidieron en que la terapia con rivaroxaban, logró demostrar una menor presentación del punto final de eficacia, el cuál sería el accidente cerebrovascular, además confirmaron los beneficios del rivaroxaban en comparación con la warfarina y presentaron datos estadísticamente significativos que también lograron demostrar la eficacia en cuanto a la reducción del ACV (25,26).

Estos mostraron recientemente que, en comparación con la warfarina, los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores del factor X) han demostrado ser lo suficientemente buenos y seguros en la reducción de las tasas de hemorragias intracraneanas, menor riesgo de interacciones con otros medicamentos y alimentos y no necesitan monitorización de la coagulación. Además, el apixaban logró demostrar un menor riesgo de cualquier evento hemorrágico tanto gastrointestinal como intracraneal influyendo directamente en la disminución de la mortalidad (27,28,29).

A su vez, también se logro observar y corroborar que la presentación del embolismo sistémico fue menor en aquellos pacientes que fueron

sometidos a tratamiento con inhibidores del factor X, en comparación con los pacientes que tomaron warfarina (29,30).

Conclusión

Gracias a esta revisión se logró confirmar que los nuevos anticoagulantes orales, son más efectivos y seguros que la warfarina, con beneficios tales como no requerir la monitorización mediante pruebas de coagulación de rutina (valores del INR), y menor riesgo de interacciones con otros fármacos y alimentos, problemas ampliamente conocido con el uso de la warfarina, lo que los hace particularmente atractivos para toda la población que padece de fibrilación auricular, sobre todo en grupos de pacientes en quienes presentan polifarmacia, tales como los adultos mayores.

Además, demostraron reducir el riesgo de eventos cerebrovasculares y otros eventos embólicos en pacientes con FA, y aún más el riesgo de efectos adversos a los que se veían expuestos los pacientes tratados con warfarina, como hemorragias.

Por esto se puede concluir, que éstos nuevos fármacos han llegado a revolucionar de manera eficaz el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular y de otras patologías y que si bien es cierto son relativamente nuevos tienen un gran futuro terapéutico.

Declaración de conflicto de Intereses

Los autores declaran no hubo ningún conflicto de intereses en realizar el presente artículo.

Bibliografía

- Vita N, Iglesias, Pozzer L. Fibrilación auricular. Respuestas a las Interrogantes Actuales. *CardiCore*. 2015; 45(3):126-133.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE et al. Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of The American College Of Cardiology*. 2019; 74(1):104-132
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19th ed. McGraw-Hill; 2016.
- Pava-Molano L, Perafán-Bautista P. Generalidades de la fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016; 23 (S5): 5-8.
- Kirchhot P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsoon A, Atar D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(1):50.e4-e84.
- Moreno Ruiz L, Rodríguez Piña H, Martínez Flores J. Fibrilación auricular Evaluación y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012; 50 (3): 273-284.
- Baena Ll J, Benitez P W, Bermúdez E J, Cabrales N M, Cardona R H. GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR. *Rev Colomb Cardiol*. 2007;14(S3):91-99.
- González J, Abello M. Consenso de la Fibrilación Auricular. *Revista Argentina de Cardiología*. 2015; 83(S1):7-20.
- Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):84-92.
- Schnabel R, Sullivan L, Levy D, Pencina M, Massaro J. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in the Community; The Framingham Heart Study. *NIH-National Institute of Health*. 2009; 373(9665):739-745.
- Hald EM, Enga KF, Løchen ML, Mathiesen J, Wilsgaard T, Braekkan S, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1): e000483.
- Karmelic S. C. FIBRILACIÓN AURICULAR: ESTADO ACTUAL. *Rev Med Clin Condes*. 2008. 19(1): 32-38.
- Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G. Tratado de cardiología. 11th ed. Elsevier. 2019.
- X.Wong C, Sullivan T, T.Sun M, Mahajan R, Pathak R, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *J Am Coll Cardiol*; 1(3):139-152.
- Conde L, Lopez J. Guía de práctica clínica en fibrilación auricular. *Archivos de Medicina*. 2013; 9(4:3):2-15.
- Mora-Pabón G. Evaluación de la fibrilación auricular mediante electrocardiograma y Holter. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(S5): 27-33.
- Forero Gómez J, Moreno J, Agudelo C, Rodríguez-Arias E, Sánchez Moscoso P. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. *IATREIA*. 2017; 30(4): 404-422.
- Camm J, Kirchhof P, Y.H. Lip J, Schotten U, Savelieva I, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 63(12) 1483.e1-e83

19. Gregory Y H Lip, Robby Nieuwlaat, Ron Pisters, Deirdre A Lane, Crijns H. 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.
20. Kirchhof P, Y.H. Lip G, Schotten U, Savelieva I, et. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of ESC. *European Heart Journal*. 2010; 31(19): 2369-2429.
21. Yadav A, Scheinman M. Atrial Fibrillation in the Elderly. *The American Journal of Geriatric Cardiology*. 2003; 12(1):1-8
22. Prieto S, Young P, Ceresetto J, Bullorsky E. Terapia anticoagulante en fibrilación auricular. *Medicina*. 2011; 71(3):274-282.
23. Seguel R M. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN FIBRILACIÓN AURICULAR. *Rev. Med. Clin. CONDES*. 2015; 26(2) 223-233.
24. Raghavan N, E. Frost C, Yu Z, He K, Zhang H. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *ASPET*. 2009; 37(1):74-81.
25. Coleman C, Peacock W, Bunz T, Alberts M. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017;48(8):2142-2149.
26. Sun Y, Hu D, Stevens S, Lokhnygina Y, Becker R, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients from mainland China with nonvalvular atrial fibrillation: A subgroup analysis from the ROCKET AF trial. *Elsevier*. 2017; 156 (1): 184-190.
27. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2017; 120(10), 1813-1819.
28. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014; 35 (28): 1864-1872.
29. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008643.
30. Masatsugu H, Masatsugu M, Tanahashi N, Shin-Ichi M, Schinichiro U, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014; 78(1).