



PEMEX

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**“RIVAROXABAN, ANTICOAGULACION ORAL EN PACIENTES CON FIBRILACION
AURICULAR, COMPARADO CON ACENOCUMARINA PARA LA PREVENCION DE EVENTOS
VASCULARES Y REDUCCION DE HEMORRAGIA”.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN**

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Gilberto del Campo Ortega

TUTOR Y ASESOR DE TESIS

Dr. Raúl Alberto Rivas Lira

ASESOR ESTADISTICO

Dr Rodolfo del Campo Ortega

México, D. F. Julio del 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco ampliamente a mis padres por todo el apoyo otorgado para concluir mis estudios, a mi esposa, por soportar arduamente cada día a mi lado y déjame llenar de satisfacción mi vida personal y laboral.

A mis hijos por ser ese impulso bello que a pesar de cada desvelo en esta ardua carrera, siempre me reciben con su tierna sonrisa.

A mis hermanos, que día a día me han demostrado la calidez de la familia, del orgullo de ser parte de algo tan satisfactorio, así como todo su apoyo incondicional.

A mis maestros, al Dr. Raúl Alberto Rivas Lira, por darme a oportunidad de ser parte de éste orgulloso Hospital Central Sur de Alta Especialidad y al servicio de Cardiología por todos los conocimientos clínicos y aplicados que han sido y serán la base para mi desempeño como médico.

Agradezco a la Dra. Judith López Zepeda así como a todos los médicos profesores por su disponibilidad y apoyo para ofrecernos el curso inductorio para la metodología de investigación.

Agradezco el apoyo otorgado y la colaboración de los servicios de ecocardiografía (Dr. Joel Luis García Macías), consulta externa (Dra. Roció López García), rehabilitación Cardíaca (Dr. Vicente Margarito Rivera Henestroza); quienes sin ellos este trabajo no pudiera haberse concluido.



DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAUL ALBERTO RIVAS LIRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

I. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La fibrilación auricular (FA) es la forma más común de alteración del ritmo cardiaco, y su prevalencia se incrementa con la edad. La FA se asocia frecuentemente a una cardiopatía estructural, aunque un porcentaje elevado de los pacientes con FA no cumple tal criterio. Las alteraciones hemodinámicas y los eventos tromboembólicos relacionados con la FA conllevan una tasa significativa de morbilidad y mortalidad, así como altos costos sanitarios.

La incidencia de infarto cerebral isquémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular oscila en 5% por año, siendo 2 a 7 veces mayor comparado con los pacientes sin FA. Uno de cada seis eventos isquémicos cerebrales (EVC) ocurre en pacientes con FA. Al considerarse además los eventos vasculares cerebrales transitorios y aquellos eventos subclínicos detectados por estudios de gabinete como por resonancia magnética, el porcentaje de isquemia cerebral asociada a FA no valvular logra exceder el 7% anualmente. En aquellos pacientes con enfermedad reumática, el riesgo de EVC se incrementa hasta 17 veces comparativamente con individuos de la misma edad y género. Existe un riesgo en esta población de 5 veces incrementado comparado con FA no valvular.

Las guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular evaluadas por la sociedad europea de Cardiología recomiendan la terapia anticoagulante oral en aquellos pacientes quienes según la estratificación de riesgo por puntuación CHA2DS2-VASc se encuentren igual o mayor de 1 punto. La anticoagulación oral recomendada se basa en el manejo con antagonistas de la Vitamina K, siendo la Warfarina el fármaco más estudiado a nivel mundial.

La ampliación de las indicaciones de profilaxis antitrombótica en los últimos años y la longevidad de la población han incrementado de manera notable el número de enfermos susceptibles de beneficiarse de este tipo de tratamiento.

Los fármacos antivitaminas K son eficaces, pero tienen un estrecho margen farmacológico y una actividad fácilmente afectable por diferentes circunstancias como la alimentación o la toma de otros medicamentos. Las principales consecuencias de los desajustes en la actividad son no evitar la trombosis (falta de eficacia) o el desarrollo de un evento hemorrágico por exceso de actividad. La minimización de estos riesgos exige controles periódicos para ajustar las dosis del fármaco a unos

rangos de anticoagulación seguros, en función de una prueba analítica conocida como razón normalizada internacional (INR). Existe una fuerte relación entre el tiempo que los pacientes están en rango y la aparición de un efecto adverso, por lo que los controles del tratamiento con fármacos antivitaminas K deben cumplir unos requisitos de calidad reconocidos internacionalmente. Los principales son el número de pacientes en rango, la incidencia de hemorragias severas, los eventos tromboticos y la mortalidad. La masificación de las consultas del control del tratamiento con vitamina K, las dificultades de desplazamiento de los pacientes y la irrupción en el mercado de pequeños equipos que permiten la valoración del INR han motivado a las administraciones a iniciar programas de descentralización que van a afectar a un alto número de pacientes, aunque realmente no existen en la literatura evidencias sobre la seguridad de aplicar esta nueva forma de seguimiento, frente a las unidades especializadas, pero parece claro que deberemos esperar estudios de emergencia de nuevos estudios comparativos.

En nuestro medio el antagonista de la vitamina K disponible es acenocumarina (sintrom), el cual tiene un índice de eventos hemorrágicos serios del 8 %. Su incidencia de hemorragia es directamente relacionada con la función prolongada de INR con un riesgo relativo respecto al intervalo de INR 2-3; que vario desde 1.7 veces para INR 3-4 y de hasta 40.4 para INR > 8 %. Los eventos tromboticos presentaron un riesgo relativo de 3.4 en INR 1-2 y de 0.59 en INR de 3-4, pero no se observó una reducción significativa a partir de este intervalo.

En la búsqueda actual de nuevos fármacos, rivaroxaban, un inhibidor del factor Xa, ha sido evaluado inicialmente en sujetos sometidos a cirugía ortopedia, para prevención de eventos tromboembólicos, y posteriormente extendido su uso en manejo de prevención de eventos embólicos en fibrilación auricular siendo comparado con un inhibidor de vitamina K (Warfarina), presentando una incidencia de eventos embólicos de 1.7% vs 2.16% (rivaroxaban vs warfarina) con respecto a acenocumarina el riesgo es de 6.88%; al evaluar su seguridad basándose en el objetivo de hemorragia mayor y menor clínicamente relevante obteniendo resultados de 3.6 vs 3.45 y el riesgo de hemorragia en acenocumarina es de 4.8%. Cabe mencionar que este nuevo fármaco, no presenta los inconvenientes de los antagonistas de vitamina K (no se ve afectada su eficacia o seguridad con la dieta ni con efecto cruzado similar con otros fármacos: problemática comprobada con los antagonistas de vitamina K).

INDICE	No pagina
I. TITULO	1
i. DEFINICION DEL PROBLEMA	5
II. MARCO TEORICO	8
III. JUSTIFICACION	46
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION	47
V. HIPOTESIS	48
VI. OBJETIVOS	49
VII. TIPO DE ESTUDIO	50
VIII. MATERIAL Y METODOS	51
IX. CRITERIOS DE INCLUSION	51
X. CRITERIOS DE EXCLUSION	52
XI. CONSENTIMIENTO INFORMADO	58
XII. RECURSOS Y LOGISTICA.....	60
XIII. RESULTADOS	62
XIV. CONCLUSIONES	69
XV. ANEXOS	70
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	73

1. MARCO TEORICO

ANTECEDENTES GENERALES:

La fibrilación auricular (AF) es la arritmia sostenida más común. Se caracteriza por una activación auricular desorganizada, rápida e irregular. La respuesta ventricular a la activación auricular rápida también es irregular. En los pacientes que no reciben tratamiento, la frecuencia ventricular tiende a ser más rápida y depende por completo de las propiedades de conducción de la unión AV. Por lo general la frecuencia varía entre 120 y 160 lpm, pero en algunos pacientes puede ser hasta >200 lpm. En otras personas la respuesta ventricular es menor de 100 lpm e incluso más lenta por un aumento del tono vagal o por las propiedades intrínsecas de la conducción del nodo AV. Los mecanismos de inicio y perpetuación de la fibrilación auricular son aún tema de debate, pero al parecer se trata de una interacción compleja entre el estímulo de inicio y el complejo auricular anatómico que favorece la perpetuación de la (micro) reentrada múltiple. Al parecer el estímulo se origina principalmente a partir de la musculatura auricularizada que penetra en las venas pulmonares y representa una automaticidad focal anormal o bien una actividad desencadenada que está regulada en cierta medida por influencias autónomas. Se han encontrado otras variedades de micro-reentrada sostenidas como estímulo alrededor del orificio de las venas pulmonares y en otras venas fuera de las pulmonares. La participación de estos estímulos en la perpetuación de la taquicardia también es significativa y explica el éxito de las técnicas de aislamiento de las venas pulmonares para eliminar las variedades más crónicas o persistentes de fibrilación auricular.

La fibrilación auricular es más común en los adultos y es poco frecuente en los niños en ausencia de una cardiopatía estructural o de otra arritmia que precipite la fibrilación auricular, como taquicardia paroxística supraventricular en pacientes con síndrome de WPW. La frecuencia de fibrilación auricular aumenta con la edad, de manera que más de 5% de la población mayor de 70 años de edad padece de esta arritmia. Muchos pacientes con fibrilación auricular permanecen asintomáticos y seguramente la frecuencia general, especialmente entre los ancianos, es más del doble de la que se publica. En ocasiones la fibrilación auricular tiene una causa bien definida como hipertiroidismo agudo, un episodio vagotónico agudo o intoxicación alcohólica. La fibrilación auricular aguda es especialmente común durante la recuperación inmediata

de una cirugía mayor vascular, abdominal o torácica, donde el estímulo autónomo, la irritación mecánica directa o ambas desencadenan la arritmia. La fibrilación auricular también puede ser desencadenada por otras taquicardias supraventriculares como taquicardia por reentrada del nodo auriculoventricular y la eliminación de estas arritmias evita que la fibrilación auricular recurra.

La importancia clínica de la fibrilación auricular estriba en: 1) la pérdida de la contractilidad auricular, 2) la respuesta ventricular excesivamente rápida y 3) la pérdida de la contractilidad y vaciamiento de las orejuelas auriculares, lo que aumenta el riesgo de que se formen coágulos y eventos tromboembólicos subsiguientes.

Epidemiología

La FA afecta a un 1-2% de la población, y este porcentaje probablemente aumentará en los próximos 50 años¹. En pacientes con EVC agudo, la monitorización electrocardiográfica (ECG) sistemática puede identificar la FA en 1/20 individuos, un número significativamente mayor que el que se puede identificar mediante un ECG estándar de 12 derivaciones. La FA puede permanecer sin diagnosticar durante mucho tiempo (FA silente)² y muchos pacientes con FA nunca van a acudir al hospital. Por lo tanto, la prevalencia «real» de la FA probablemente esté más cerca del 2% de la población. La prevalencia de la FA aumenta con la edad, desde el 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80 años¹. Los varones están afectados más frecuentemente que las mujeres. El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida está en torno al 25% en las personas que han alcanzado la edad de 40 años. La prevalencia e incidencia de FA en las poblaciones no caucásicas no está tan bien estudiada. La incidencia de FA parece seguir una tendencia al alza (el 13% en las pasadas dos décadas).

Tipos de fibrilación auricular.

Clínicamente, es razonable distinguir cinco tipos de FA basándose en la presentación y la duración de la arritmia:

- a) FA diagnosticada por primera vez
- b) Paroxística
- c) Persistente
- d) persistente de larga duración
- e) permanente

A cada paciente que se presenta por primera vez con FA se lo considera como con FA diagnosticada por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA. La FA paroxística es auto limitada, normalmente dentro de las 48 h. Aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 h es clínicamente importante: después de ese momento, la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación. Se considera FA persistente cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica. La FA persistente de larga duración es la que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo. Se considera que hay FA permanente cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico). Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente. En caso de que se adopte una estrategia de control del ritmo, se redefine la arritmia como «FA persistente de larga duración».

Esta clasificación es útil para el manejo clínico de los pacientes con FA, especialmente cuando se tiene en cuenta también los síntomas relacionados con la FA. Muchas decisiones terapéuticas requieren una consideración cuidadosa de factores individuales adicionales y comorbilidades. La FA silente (asintomática) se puede manifestar por una complicación relacionada con la FA (EVC isquémico o taquimiocardiopatía) o puede ser diagnosticada por un ECG oportuno. La FA silente se puede presentar en cualquiera de las formas temporales de FA.³

La FA progresa desde episodios cortos y raros hacia ataques más frecuentes y prolongados. Con el tiempo (años), muchos pacientes adquieren formas persistentes de FA. Sólo una pequeña proporción de pacientes que no tienen enfermedades que favorecen la FA permanecen en FA paroxística durante varias décadas (un 2-3% de los pacientes con FA) 32. La distribución de las recurrencias de FA paroxística no es aleatoria, sino que se encuentra agrupada. La «carga de FA» puede variar notablemente durante meses o incluso años en pacientes individuales⁴. La FA asintomática es común incluso entre pacientes sintomáticos, independientemente de si la presentación inicial fue paroxística o persistente. Este aspecto tiene importantes implicaciones para la continuación o la interrupción de los tratamientos dirigidos a prevenir las complicaciones asociadas a la FA.

Los síntomas de la fibrilación auricular varían considerablemente. Muchos pacientes permanecen asintomáticos y no tienen consecuencias hemodinámicas aparentes por la arritmia. Otros experimentan sólo palpitaciones menores o perciben un pulso irregular. No obstante, muchos pacientes padecen palpitaciones intensas. El efecto hemodinámico en algunos casos es espectacular, dependiendo de la necesidad de una contractilidad auricular normal y de la respuesta ventricular. En algunos pacientes se acompaña de hipotensión, congestión pulmonar y angina que pueden ser graves. En los pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo por hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o valvulopatía aórtica obstructiva, los síntomas son más pronunciados, en especial si la frecuencia ventricular no permite el llenado adecuado de los ventrículos. La intolerancia al ejercicio y la fatiga fácil son características distintivas de la regulación insuficiente de la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo. Otras veces la única manifestación de fibrilación auricular es el mareo o el síncope a causa de la pausa que se produce al término de la fibrilación auricular, antes de que se restablezca el ritmo sinusal.

Existe la clasificación propuesta por la asociación europea del ritmo cardíaco (EHRA) 2 sencilla que únicamente evalúa los síntomas producidos por la fibrilación auricular que se revierten cuando se restaura el ritmo sinusal o se consigue un control efectivo de la frecuencia cardíaca.

Puntuación EHRA de los síntomas Relacionados con la FA (*)

Grado EHRA Explicación

EHRA I	«Sin síntomas»
EHRA II	«Síntomas leves»: la actividad diaria normal No está afectada
EHRA III	«Síntomas graves»: la actividad diaria normal está afectada
EHRA IV	«Síntomas incapacitantes»: se interrumpe la actividad diaria normal

EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilación auricular.

El trazo electrocardiográfico en la fibrilación auricular se caracteriza por la ausencia de actividad auricular organizada y de una respuesta ventricular irregularmente irregular. En ocasiones es necesario registrar el trazo en varias derivaciones simultáneamente para identificar la activación auricular continua desorganizada. La derivación V1 con frecuencia muestra el aspecto de actividad auricular organizada similar al aleteo auricular. Esto ocurre porque la cresta terminal actúa como barrera anatómica eficaz a la conducción eléctrica y a la activación de la cara externa de la aurícula derecha, lo que origina una activación más uniforme a partir del techo de la aurícula derecha. La valoración electrocardiográfica del intervalo PP (<200 ms) y la morfología variable de

la onda P en el resto del trazo electrocardiográfico confirman la presencia de fibrilación auricular.

La valoración del paciente con fibrilación auricular debe incluir la búsqueda de causas reversibles para la arritmia, como hipertiroidismo o anemia. Se debe realizar una ecocardiografía para establecer la presencia de una cardiopatía estructural. También es importante identificar y tratar la hipertensión lábil o persistente y optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Se debe realizar una historia clínica rigurosa en pacientes con sospecha de FA o FA conocida. El manejo agudo de los pacientes con FA se debe centrar en aliviar los síntomas y valorar el riesgo asociado a la FA. La evaluación clínica debe incluir la determinación de la clasificación EHRA³, la estimación del riesgo de EVC y la búsqueda de factores que predisponen a la FA y complicaciones de la arritmia. Se debe analizar el ECG de 12 derivaciones en busca de signos de cardiopatía estructural (p. ej., infarto de miocardio agudo o crónico, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama o pre excitación ventricular, signos de miocardiopatía o isquemia).

Hay varios esquemas de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FA. Uno de ellos que ha ganado gran favor es el esquema CHADS₂. En base al análisis de 1773 pacientes en el Registro Nacional de la fibrilación auricular, que utiliza la mayoría, pero no todos, los factores de riesgo aceptados para evaluar el riesgo individual de cada paciente. La "C" significa insuficiencia cardíaca congestiva, la "H" para hipertensión arterial, la "A" para edad mayor de 75 años, la "D" de diabetes, y "S" de ictus o AIT previos. Cada categoría recibe un punto, salvo accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, que obtiene 2 debido a su alta asociación con el ACV. La tasa ajustada de ictus cada 100paciente/ año aumenta a medida que la puntuación CHADS₂ incrementa. En pacientes con una clasificación CHADS₂ ≥ 2 , se recomienda tratamiento de anticoagulación oral crónico con AVK ajustando la dosis para alcanzar una razón normalizada internacional (INR) de 2,5 (intervalo, 2-3) (incluso en paciente s con diagnóstico de fibrilación auricular paroxística), a menos que esté contraindicado. Este enfoque parece dar mejores resultados clínicos en los pacientes con FA en la práctica habitual

El enfoque basado en factores de riesgo para los pacientes con FA no valvular puede expresarse también como un acrónimo, CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes mellitus, ACV [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de sexo [femenino]). Este esquema está basado en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a

una historia clínica de ACV o ataque isquémico transitorio o edad ≥ 75 años y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.) y sexo femenino Por lo tanto, el acrónimo amplía el esquema CHADS2 considerando factores de riesgo adicionales de ACV que pueden influir en la decisión de anticoagular o no

Puntuación CHADS2 y tasa de accidente cerebrovascular (*)

Puntuación CHADS2	Pacientes (n = 1.733)	Tasa ajustada de ACV (%/año) ^a (IC del 95%)
0	120	1,9 (1,2-3)
1	463	2,8 (2-3,8)
2	523	4 (3,1-5,1)
3	337	9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)

ACV: accidente cerebrovascular; CHADS2: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble); FA: fibrilación auricular; IC: intervalo de confianza.

^a La tasa ajustada de accidente cerebrovascular se deriva del análisis multivariable en el supuesto de que no hay consumo de aspirina; las tasas de accidente cerebrovascular se basan en datos de una cohorte de pacientes hospitalizados con FA, publicada en 2001, con números bajos en aquellos que tienen una puntuación CHADS2 de 5 y 6, para poder tener una valoración precisa del riesgo en estos pacientes. Teniendo en cuenta que se está produciendo un descenso general de las tasas de accidente Cerebrovascular, las tasas actuales de accidente cerebrovascular en las cohortes contemporáneas no hospitalizadas también pueden variar respecto a estos cálculos.

Adaptado de Gage BF et al.⁵

La puntuación de riesgo Framingham utiliza cinco pasos para predecir el riesgo a 5 años de ictus en la FA. Los factores a considerar son: la edad, sexo, presión arterial sistólica, diabetes, y eventos previos de ictus o AIT. Los puntos de los pasos 1 a 5 se añaden. A continuación, la predicción a 5 años del riesgo de ictus se determina para cada individuo en ausencia de terapia de anticoagulación observadas en la siguiente tabla. Esto puede ser útil en el pesaje en la evaluación de opciones terapéuticas e incluso para los pacientes para comprender la necesidad de anticoagulación.⁶

PASO 1		PASO 2		PASO 4	
EDAD		GENERO	PTS	DIABETES	PTS
55-59	0	HOMBRE	0	NO	0
60-62	1	MUJER	1	SI	5
63-66	2				
67-71	3				
72-74	4				
75-77	5				
78-81	6				
82-85	7				
86-90	8				
91-93	9				
>93	10				

PASO 3		PASO 5	
Systolic blood pressure mm Hg		EVC PREVIO O AIT	
<120	0	NO	0
120-139	1	SI	6
140-159	2		
160-179	3		
>179	4		

Pts	5-year risk, %	Pts	5-year risk, %
0-1	5	18	28
2-3	6	19	31
4	7	20	34
5	8	21	37
6-7	9	22	41
8	11	23	44
9	12	24	48
10	13	25	51
11	14	26	55
12	16	27	59
13	18	28	63
14	19	29	67
15	21	30	71
16	24	31	75
17	26		

TRATAMIENTO

El tratamiento de la fibrilación auricular debe tomar en consideración la situación clínica en la cual se encuentra la arritmia, la cronicidad de la fibrilación auricular, la cantidad de **anticoagulantes** que recibe el paciente, la presencia de factores de riesgo de apoplejía, los síntomas del paciente, el impacto hemodinámico de la fibrilación auricular y la frecuencia ventricular.

En ausencia de deficiencia hemodinámica, que sería indicación para realizar una cardioversión con el fin de interrumpir la fibrilación auricular, los objetivos iniciales del tratamiento son: 1) regular la frecuencia ventricular y 2) evaluar la anticoagulación e iniciar la administración intravenosa de heparina si la fibrilación auricular dura más de 12 h y existen factores de riesgo de apoplejía en presencia de fibrilación auricular ya expuestos previamente.

El método ideal para regular la frecuencia ventricular por fibrilación auricular aguda es la administración de bloqueadores beta, antagonistas de los conductos del calcio (verapamilo o diltiazem) o ambos. La vía de administración y la posología dependen de la frecuencia ventricular y el estado clínico. En caso necesario se añade digoxina para facilitar la regulación de la frecuencia cardíaca, pero se utiliza con poca frecuencia como monoterapia, especialmente en la fibrilación aguda.

Los anticoagulantes son particularmente importantes en los pacientes con factores de riesgo conocidos de apoplejía por fibrilación auricular. Los principales factores que aumentan el riesgo de sufrir una apoplejía son el antecedente de apoplejía, isquemia cerebral transitoria o embolia sistémica o bien la presencia de estenosis mitral reumática. Otros factores de riesgo son la edad >65 años, el antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, hipertensión, disfunción del ventrículo izquierdo y evidencia de hipertrofia auricular izquierda (>5.0 cm). Se recomienda administrar warfarina durante un tiempo prolongado con un índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR) ideal de 2.0 a 3.0 en los pacientes con fibrilación auricular persistente o frecuente y paroxística de larga duración, así como con factores de riesgo. En el paciente que no recibe una anticoagulación adecuada y la fibrilación auricular sostenida de más de 24 a 48 h se puede realizar una ecocardiografía transesofágica (TEE) para excluir la posibilidad de un trombo en la aurícula izquierda que pudiera soltarse al intentar restablecer el ritmo sinusal con tratamiento farmacológico o no farmacológico. La anticoagulación se debe

iniciar simultáneamente con la TEE y mantenerse cuando menos durante un mes después de restablecer el ritmo sinusal cuando la fibrilación auricular fue prolongada o se desconoce su tiempo de evolución. La heparina se prolonga hasta que el INR es de 1.8 administrando warfarina después de la TEE. En los pacientes que no necesitan cardioversión para la fibrilación auricular, los anticoagulantes se prolongan cuando menos durante tres semanas siempre y cuando el INR sea >1.8 por lo menos en dos ocasiones antes de intentar la cardioversión.

Los parámetros clínicos, el estado hemodinámico o ambos indican la necesidad de interrumpir de inmediato la fibrilación auricular. Es importante confirmar que la anticoagulación es satisfactoria, como se describió antes, a menos que los síntomas y el estado clínico demanden un tratamiento de urgencia. La cardioversión transtorácica con corriente directa bajo anestesia de corta duración es una forma fiable para interrumpir la fibrilación auricular. La cardioversión con 200 J de corriente bifásica suministrados en forma sincrónica con el complejo QRS tienen éxito en $>90\%$ de los casos. El tratamiento farmacológico para interrumpir la fibrilación auricular es menos fiable. La administración oral o intravenosa de amiodarona o procainamida tiene éxito limitado. La administración intravenosa de ibutilida parece ser un poco más eficaz en la fase aguda y se puede utilizar en ciertos casos para facilitar la interrupción por medio de cardioversión con corriente directa

El tratamiento farmacológico para prolongar el ritmo sinusal se instituye una vez que se ha establecido este ritmo o anticipando una cardioversión (cuadro 226-3). Un episodio aislado de fibrilación auricular no siempre es indicación para administrar tratamiento y en ocasiones sólo se necesita un ciclo de tratamiento corto con bloqueadores beta. Para prevenir la fibrilación auricular recurrente que no responde a los bloqueadores beta está indicado un ciclo de tratamiento con anti arrítmicos, en particular si la fibrilación auricular se acompaña de frecuencias rápidas, síntomas pronunciados o ambos. La selección de anti arrítmicos depende sobre todo de la presencia o ausencia de arteriopatía coronaria, función ventricular izquierda deficiente no atribuible a miocardiopatía inducida por taquicardia, hipertensión grave con evidencia de hipertrofia notable del ventrículo izquierdo o una combinación de éstos. La presencia de cualquier cardiopatía estructural por lo general reduce las opciones terapéuticas al uso de sotalol, amiodarona o dofetilida. La hipofunción pronunciada del ventrículo izquierdo impide el tratamiento con sotalol o requiere únicamente una dosis reducida del mismo. A causa del riesgo de prolongar el intervalo QT y de taquicardia

ventricular polimorfa, en la mayor parte de los casos es necesario iniciar el sotalol y dofetilida durante la hospitalización.

En pacientes sin evidencia de cardiopatía estructural o con cardiopatía hipertensiva sin evidencia de hipertrofia grave, los antiarrítmicos de la clase IC como flecainida o propafenona son bastante bien tolerados y no conllevan un riesgo significativo de proarritmia. Es importante reconocer que dichos fármacos carecen de eficacia uniforme y se debe anticipar la recurrencia de la arritmia en más de 50% de los pacientes durante el seguimiento prolongado, no obstante el tipo y número de fármacos utilizados con fines terapéuticos. También es importante recordar que aunque la prolongación del ritmo sinusal aumenta la supervivencia a largo plazo, los resultados de los estudios AFFIRM y RACE indican que la supervivencia de los pacientes que recibieron al azar tratamiento farmacológico para prolongar el ritmo sinusal no fue superior a la de aquellos que recibieron únicamente regulación de la frecuencia cardíaca y anticoagulantes. Dichos estudios compararon la supervivencia y la presencia de fenómenos embólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo para apoplejía con el empleo de dos estrategias terapéuticas. Se cree que los malos resultados obtenidos con el tratamiento farmacológico para mantener el ritmo sinusal fueron consecuencia sobre todo de la ineficacia frecuente de dicho tratamiento y de la mayor frecuencia de fibrilación auricular asintomática. Muchos de los fármacos utilizados para regular el ritmo como sotalol, amiodarona, propafenona y flecainida reducen aún más la conducción a nivel del nodo AV. La ausencia de síntomas a menudo provoca que el paciente interrumpa el tratamiento anticoagulante y la fibrilación auricular asintomática sin anticoagulantes aumenta el riesgo de apoplejía. Por tanto, cuando se contempla la posibilidad de interrumpir los anticoagulantes se debe realizar un seguimiento electrocardiográfico prolongado para documentar una fibrilación auricular asintomática. También se recomienda que los pacientes participen en este seguimiento aprendiendo a tomar su pulso dos veces al día para identificar cualquier irregularidad del pulso, si se planea formalmente interrumpir el tratamiento anticoagulante.

Es claro que para reducir el riesgo de las complicaciones farmacológicas del tratamiento de la fibrilación auricular es fundamental conocer el fármaco que se desea utilizar, como su posología, metabolismo, efectos secundarios comunes e interacciones medicamentosas importantes. Cuando se utilizan antiarrítmicos que reducen la conducción auricular, se debe valorar de manera escrupulosa la posibilidad

de añadir un bloqueador beta o un antagonista de los conductos del calcio (verapamilo o a diltiazem) al esquema terapéutico. Esto ayuda a evitar la respuesta ventricular rápida si la fibrilación auricular se convierte en fibrilación auricular "lenta" con el tratamiento farmacológico

La regulación prolongada de la frecuencia cardiaca es una opción en los pacientes asintomáticos o con síntomas ocasionados por la taquicardia. En pacientes con fibrilación paroxística auricular a menudo es difícil regular la frecuencia cardiaca. En los pacientes con variedades de fibrilación auricular más persistente, la frecuencia cardiaca se regula administrando bloqueadores beta, antagonistas de los conductos del calcio (diltiazem o verapamilo), digoxina o combinaciones de éstos. Al combinar medicamentos se evitan algunos de los efectos secundarios que con frecuencia se observan con la monoterapia en dosis elevadas. Se debe hacer lo posible por regular la frecuencia cardiaca con el fin de reducir el riesgo de miocardiopatía inducida por taquicardia. En caso de fibrilación auricular persistente, una frecuencia cardiaca por arriba de 80 lpm en reposo o de 100 lpm con actividad física indica que la regulación de la frecuencia cardiaca es insatisfactoria. Se debe contemplar la posibilidad de someter al paciente a periodos de seguimiento más prolongados o a un seguimiento electrocardiográfico con valoración de la frecuencia cardiaca durante el esfuerzo.

En los pacientes sintomáticos por una regulación deficiente de la frecuencia cardiaca con tratamiento farmacológico o deterioro de la función del ventrículo izquierdo por taquicardia persistente, se puede recurrir a la ablación del haz de His/unión auriculoventricular. Dicha ablación se acompaña de la implantación de un marcapasos con sensor de actividad para mantener la frecuencia cardiaca en rangos fisiológicos. También se debe tomar en consideración la evidencia reciente de que un marcapasos en el ventrículo derecho en ocasiones puede reducir la función del ventrículo izquierdo en los posibles candidatos de una "ablación y marcapasos". También se pueden utilizar marcapasos biventriculares para reducir el riesgo de perder sincronización que ocurre con la aplicación de un marcapasos asilado en el vértice del ventrículo derecho. Las opciones terapéuticas para regular la frecuencia cardiaca se deben acompañar de anticoagulantes en todos los casos. Se están realizando estudios evaluando la supresión del riesgo embólico por medio de la eliminación quirúrgica o el aislamiento de la orejuela izquierda insertando un dispositivo endovascular que obstruye a la orejuela izquierda, lo que ofrece otra opción terapéutica y evita la necesidad de administrar anticoagulantes por tiempo indefinido.

Por otra parte, la ablación quirúrgica y con catéter para prevenir la fibrilación auricular recurrente aún no se ha definido la estrategia óptima para la misma, pero la mayor parte de las maniobras incorpora técnicas que aíslan bandas del músculo auricular que rodea a las venas pulmonares; estas bandas se han identificado como el origen de la mayor parte de los estímulos que incitan la fibrilación auricular. Actualmente la ablación se recomienda como alternativa del tratamiento farmacológico en los pacientes con fibrilación auricular sintomática recurrente. La fibrilación auricular se elimina en 50 a 80% de los pacientes sometidos a una ablación con catéter, dependiendo de la cronicidad de la fibrilación, y más pacientes responden a los fármacos que previamente eran ineficaces.

La ablación con catéter también es promisoría en los pacientes con variedades más persistentes de fibrilación auricular, incluso en aquellos con dilatación auricular grave. Su eficacia se ha confirmado en otros estudios y constituye una alternativa importante de la ablación del haz de His con colocación de marcapasos. Los riesgos de la ablación de la aurícula izquierda, si bien son reducidos (a menudo 2 a 4%) comprenden estenosis de la vena pulmonar, fístula auricular esofágica, fenómenos embólicos generalizados y perforación/taponamiento cardiaco.

La ablación quirúrgica de la fibrilación auricular por lo general se realiza al momento de otra cirugía de las coronarias o las válvulas y, con menos frecuencia, como procedimiento aislado. La técnica quirúrgica de Cox Maze (laberinto) fue diseñada para interrumpir los circuitos de macro reentrada que pudieran formarse en las aurículas, con lo que se evita la fibrilación auricular. Con el fin de simplificar la cirugía, las incisiones múltiples del procedimiento tradicional de Cox-Maze han sido sustituidas por una ablación lineal y aislamiento de las venas pulmonares utilizando diversas fuentes de energía.

La gravedad de los síntomas de la fibrilación auricular y las dificultades para regular el ritmo, la frecuencia o ambos con tratamiento farmacológico a menudo dictan la estrategia terapéutica óptima para la fibrilación auricular. De manera similar al método farmacológico para regular el ritmo se recomienda eliminar el tratamiento anticoagulante después de la ablación quirúrgica o con catéter. Se debe contemplar la posibilidad de realizar un seguimiento electrocardiográfico escrupuloso en busca de fibrilación auricular asintomática, especialmente en los pacientes con factores múltiples de riesgo para apoplejía, hasta que se establezcan guías sólidas. Si se ha

retirado la orejuela izquierda por medio de cirugía, entonces se debe reducir el umbral para interrumpir el tratamiento anticoagulante. Después de la ablación quirúrgica o con catéter de la fibrilación auricular se deben suspender los antiarrítmicos. Sin embargo, en algunos pacientes es necesario administrar el tratamiento farmacológico que previamente era ineficaz para regular de manera satisfactoria la fibrilación auricular.

Existen casos de otras indicaciones de terapia anticoagulante, como en el caso de la enfermedad valvular cardíaca, la cual afecta cerca de 100 millones de personas a nivel mundial, existe un incremento en la incidencia de la enfermedad cardíaca reumática en países de economías en desarrollo y por el incremento en la carga de enfermedad valvular degenerativa en población adulta. Cerca de 4 millones de reemplazos valvulares protésicos se han realizado en el paso de 50 años, y este significa el único tratamiento definitivo de la mayoría de pacientes con enfermedad valvular severa. A nivel mundial se realizan 300,000 reemplazos protésicos valvulares anualmente, y de estos 100,000 se realizan en Norte América. Para el año 2050 se estima un total de reemplazos proyectados de 850,000.⁷

Ya que las válvulas cardíacas protésicas se introdujeron por primera vez en los años 1950 y 1960, grandes avances se han hecho para aumentar su durabilidad, disminuir su trombogenicidad, y mejorar la atención a largo plazo de los pacientes que los reciben. Sin embargo, aún existe una enorme cantidad de pacientes que lo requieren sin embargo no tiene acceso a tal manejo, principalmente en los países en desarrollo donde la carga de la enfermedad valvular cardíaca es inclusive mayor.

Un estudio con población internacional estimó que actualmente hay 15-20 millones de personas en todo el mundo con enfermedad reumática del corazón, de los cuales más de tres cuartas partes viven en países en desarrollo.

Casi 500 000 personas mueren cada año por enfermedad reumática del corazón, perteneciendo la mayoría de las muertes que ocurren durante la infancia o en adultos jóvenes. La valvulopatía reumática no suele ser susceptible de reparación quirúrgica, y requiere el reemplazo con una válvula cardíaca protésica. Las válvulas mecánicas son preferibles a las bioprótesis para el tratamiento de la enfermedad reumática del corazón, ya que son más duraderas así como por el grupo de edad que afecta esta entidad.

Los factores que contribuyen a la trombogenicidad protésica de válvulas cardíacas se incluyen.

- Flujo sanguíneo alterado
- Activación hemostática causada por interrupción de la pared del vaso durante cirugía
- Exposición de superficies artificiales (suturas, anillo, oclisor, cubierta) en la circulación sanguínea.⁸

Ya que casi todas las válvulas protésicas tienen stent, ellas tienen un área de orificio efectivo más pequeño comparado con las válvulas nativas, lo cual resulta en un gradiente transvalvular. El flujo estancado puede ser causado por las valvas o por mecanismos de la válvula. La endotelización de los stents de la válvula ocurre casi después de 3 meses de la implantación, momento en el cual es riesgo de trombosis disminuye

Una revisión sistematizada de estos estudios hecha por Cannegieter y cols realizada en 1994, demostró el seguimiento de 1225 pacientes reportaron el rango de trombosis de la válvula de 1.8 (95% IC 0.9-3.0) por 100 pacientes/año, embolismo mayor de 4.0 (2.9 – 5.2) por 100 pacientes/año, embolismo total de 8.6 (7.0 – 10.4) por 100 pacientes/año. Los rangos de tromboembolismo se ubican en 1.5 a 2 veces más altos en válvulas mecánicas en posición mitral. No existe datos para el riesgo de pacientes en válvulas mecánicas bivalvas quienes o han recibido terapéutica anticoagulante.⁹

La anticoagulación a corto plazo con heparina no fraccionada o con heparina de bajo peso molecular es usualmente empleada hasta que se encuentran concentraciones terapéuticas de antagonistas de vitamina k orales. La aspirina y los antagonistas de la vitamina K, solos o en combinación, son usados como manejo a largo plazo en pacientes con válvulas cardíacas protésicas. Los antagonistas de la vitamina K son los únicos anticoagulantes orales hasta el momento disponibles en pacientes con implantación de válvulas protésicas.

Los antagonistas de la vitamina K son difíciles de usar en la práctica clínica ya que tienen un inicio y termino lento, una ventana terapéutica muy estrecha y una respuesta a dosis muy variable en individuos, e interactúa con muchos alimentos y fármacos. Estos antagonistas deben ser monitorizados muy estrechamente por sus efectos

anticoagulantes, lo cual es incómodo para los pacientes e incrementa el costo para los sistemas de salud. El rango internacional normalizado es un método estandarizado para reportar la intensidad de la terapia anticoagulante en los antagonistas de la vitamina K.

Actualmente existe un nuevo grupo de fármacos anticoagulantes orales, en el cual rivaroxaban (inhibidor directo del factor Xa) ha sido aprobado en la Unión Europea y otros países para tromboembolismo venoso, se ha probado su eficacia y seguridad en los estudios RECORD 1,2 y 3,, así como Einstein DVT principalmente en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, , ha sido ampliamente estudiado en el estudio multicéntrico ROCKET AF y ROCKET AFJ para Fibrilación auricular, y actualmente está siendo analizado su uso en Síndromes Coronarios Agudos por los estudios ATLAS-TIMI 46 y ATLAS ACS 2 TIMI 51.

TERAPIA DE ANTICOAGULACION

En los Estados Unidos cerca de 9000, 000 personas sufren de tromboembolia venosa anualmente y 300,000 mueren anualmente,

La tromboembolia venosa incluye la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, los pacientes con cirugía ortopédica mayor pueden desarrollar un riesgo alto de TVP, ya que durante el reemplazo total de cadera y rodilla, las venas largas de las extremidades inferiores que llevan el flujo sanguíneo devuelta al corazón, pueden ser lesionados, incrementando significativamente el riesgo de Tromboembolia venosa. De hecho, los coágulos venosos sanguíneos ocurren en 40-60% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica que no reciben tratamiento preventivo.

Millones de personas en los Estados Unidos requieren de anticoagulación crónica para prevenir tromboembolismo secundario a fibrilación auricular (FA), embolismo pulmonar, reemplazo valvular mecánico y otras condiciones protrombóticas. La Warfarina es el anticoagulante oral mas prescrito, sin embargo tiene varias desventajas como interacciones medicamentosas así como dietéticas, la necesidad de monitoreo frecuente clínico y complicaciones hemorrágicas. Otras desventajas en esta terapéutica involucra complejidades financieras y clínicas de alternar la terapia con heparinas subcutáneas, necesarias en algunas instancias como terapia aun en pausas cortas.

Las características de un agente ideal incluyen:

- Reversibilidad
- Dosis respuesta predecible
- Ausencia de monitoreo por dosis
- Eficacia sin incremento de riesgo hemorrágico

En 2004 el experimental inhibidor directo trombina (ximelagatran), se acercó a estas metas, inicialmente se aprobó en Europa, se realizó un estudio fase 3 en los Estados Unidos, pero la evidencia llevo a la suspensión del mismo por hepatotoxicidad.

La Fibrilación Auricular es el desorden del ritmo cardiaco más común afectando cerca de 2.3 millones de personas en Estados Unidos y 10 millones de estadounidenses se estima que desarrollan la enfermedad en 2050. En los pacientes con FA, el corazón produce latidos irregulares que hacen vulnerables a la formación de coágulos sanguíneos en los atrios, los cuales pueden viajar hacia el cerebro, potencialmente resultando en un evento vascular cerebral isquémico (EVC: cerca del 15-20% de EVC son secundarios FA). Los EVC pueden llevar a alteraciones físicas y en el comportamiento o incluso la muerte, El riesgo de eventos tromboembólicos se incrementa en presencia de insuficiencia cardíaca, la hipertensión, la diabetes, la edad avanzada (> 75 años), y antecedentes de accidente cerebrovascular. Los pacientes con FA tienen 5 veces mayor riesgo de EVC comparado con la población general, y casi casi 1/3 parte sufren de EVC en cualquier momento de la vida.

Las valvulopatías cardiacas afectan a más de 100 millones de personas a nivel mundial y actualmente está en incremento

Cerca de 4 millones de personas a nivel mundial han recibido manejo de sustitución valvular protésica, y se estima que 300 000 válvulas son implantadas anualmente. Se estima que 850 000 reemplazos valvulares se realicen en el año 2050 tan solo en Estados Unidos. Las válvulas protésicas mejoran la calidad de vida y la sobrevivencia de los pacientes con enfermedad valvular cardiaca severa, pero la necesidad de terapéutica antitrombótica para prevenir complicaciones es actualmente un reto tanto para pacientes como para médicos.

Existen 2 tipos principales de válvulas protésicas cardiacas: mecánicas y biológicas. Las válvulas mecánicas protésicas son más durables pero tienen mayor riesgo trombogénico que las biológicas, las ventajas de las válvulas biológicas sobre las mecánicas son que ellas son más hemodinámicamente fisiológicas y no requieren de terapia a largo plazo anticoagulante. Desarrollos recientes de diseño en las válvulas biológicas protésicas han mejorado la durabilidad y resistencia estructural contra su deterioro, e incluso estas mismas han sido usadas en personas más jóvenes comparándolo con el pasado.

TROMBOGENECIDAD VALVULAR

Los factores que contribuyen a la trombogeneración protésica de válvulas cardíacas se incluyen.

- Flujo sanguíneo alterado
- Activación hemostática causada por disrupción de la pared del vaso durante cirugía
- Exposición de superficies artificiales (suturas, anillo, ocluidor, cubierta) en la circulación sanguínea.

Ya que casi todas las válvulas protésicas tienen stent, ellas tienen un área de orificio efectivo más pequeña comparado con las válvulas nativas, lo cual resulta en un gradiente transvalvular. El flujo estancado puede ser causado por las valvas o por mecanismos de la válvula. La endotelización de los stents de la válvula ocurre casi después de 3 meses de la implantación, momento en el cual es riesgo de trombosis disminuye.

El riesgo de tromboembolismo estimado después de colocación de válvula protésica mecánica cardíaca es pacientes sin tratamiento de terapia anticoagulante principalmente proviene de estudios pequeños de serie de casos de pacientes con contraindicaciones de terapia con antagonistas de vitamina K.

Una revisión sistematizada de estos estudios hecha por Cannegieter y cols realizada en 1994, demostró el seguimiento de 1225 pacientes reportaron el rango de trombosis de la válvula de 1.8 (95% IC 0.9-3.0) por 100 pacientes/año, embolismo mayor de 4.0 (2.9 – 5.2) por 100 pacientes/año, embolismo total de 8.6 (7.0 – 10.4) por 100 pacientes/año. Estos estudios son derivados de pacientes con válvulas jaula- bola o válvulas de disco de inclinación en posición aortica; los rangos de tromboembolismo se ubican en 1.5 a 2 veces más altos en válvulas mecánicas en posición mitral. No existe datos para el riesgo de pacientes en válvulas mecánicas bivalvas quienes o han recibido terapéutica anticoagulante.¹⁰

Sin embargo, la mayoría de los pacientes en los países en desarrollo no tienen acceso a cirugía cardíaca. Para aquellos que reciben una válvula cardíaca mecánica, la necesidad de anticoagulación a largo plazo plantea desafíos únicos debido al

analfabetismo, la pobreza, las distancias remotas, de falta de fondos, centros médicos mal equipados y falta de medicamentos.

Un estudio realizado en África encontró que los pacientes con válvulas mecánicas asistieron a su clínica de anticoagulación una vez cada 59 días y podría mantener niveles terapéuticos de INR sólo el 18% del tiempo. En consecuencia, las tasas de eventos tromboembólicos, trombosis protésica, y sangrado en los pacientes con válvulas mecánicas son mucho mayores en los países en desarrollo que en países desarrollados

El desarrollo de válvulas durables que no requieren anticoagulación y se puede entregar con seguridad con un catéter tiene el mayor beneficio potencial en los países en desarrollo, pero los pacientes son escasos los cuales pueden pagar esto. El estudio PROACT asignó aleatoriamente a pacientes de bajo riesgo sometidos a un reemplazo de válvula X-aórtica mecánica bivalva para recibir la combinación de aspirina y clopidogrel o de terapia con antagonistas de vitamina K (ClinicalTrials.gov identificador NCT00291525).

Esta válvula está compuesta de carbono pirolítico puro (sin silicona), que podría reducir su trombogenicidad en comparación con el de otras prótesis. La realización de este estudio se espera para 2015.¹¹

La anticoagulación a corto plazo con heparina no fraccionada o con heparina de bajo peso molecular es usualmente empleada hasta que se encuentran concentraciones terapéuticas de antagonistas de vitamina k orales. La aspirina y los antagonistas de la vitamina K, solos o en combinación, son usados como manejo a largo plazo en pacientes con válvulas cardiacas protésicas. Los antagonistas de la vitamina K son los únicos anticoagulantes orales disponibles en pacientes con implantación de válvulas protésicas.

La warfarina tiene una vida media de 40 horas y es el antagonista de vitamina K más ampliamente usado en Norte América. Existen otros antagonistas de la vitamina K usados en Europa como acenocumarol (también usado en nuestro medio en México) el cual tiene una vida media de 8-11 horas; la fluidionina (vida media de 30 horas: no disponible en México), y el fenprococumon (vida media de 3-5 días: no disponible en México).

Los antagonistas de la vitamina K son difíciles de usar en la práctica clínica ya que tienen un inicio y término lento, una ventana terapéutica muy estrecha y una respuesta a dosis muy variable en individuos, e interactúa con muchos alimentos y fármacos. Estos antagonistas deben ser monitorizados muy estrechamente por sus efectos anticoagulantes, lo cual es incómodo para los pacientes e incrementa el costo para los sistemas de salud. El rango internacional normalizado es un método estandarizado para reportar la intensidad de la terapia anticoagulante en los antagonistas de la vitamina K.

No existen estudios aleatorizados los cuales comparen antagonistas de vitamina K solos vs combinación heparina en manejo inicial inmediatamente después de cirugía valvular. Un estudio de revisión sistematizada en 2006 de ensayos observacionales y estudios aleatorizados comparando el seguimiento de pacientes con válvulas mecánicas tratados inmediatamente después de cirugía con diferentes intensidades de antagonistas de vitamina K reportaron un rango de tromboembolismo de 0.9% y hemorragia de 3.3% durante los primeros 30 días.

Los pacientes quienes recibieron una combinación de terapia con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular iniciado a las 6-24 horas después de cirugía y continuado hasta un INR terapéutico tuvieron un rango de tromboembolismo de 0.6-1-1% y hemorragia de 4.8-7.2% durante los primeros 30 días.

Un estudio observacional ha demostrado la reducción del riesgo de trombosis valvular cuando se agrega heparina de bajo peso molecular a la terapia oral anticoagulante hasta alcanzar niveles terapéuticos de INR.¹²

No existen estudios controlados aleatorizados que hayan comparado heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular, como puente de la terapia anticoagulante, pero estudios observacionales demostraron que no existe diferencia entre ambas tanto en tromboembolismo, como en hemorragia.¹³

En base de los escasos datos disponibles, es razonable el inicio del tratamiento con antagonistas de vitamina K después del reemplazo valvular cardíaco tan pronto como la hemostasia es segura, usualmente dentro de las 6-24 horas después de cirugía. No existen datos de alta calidad para guiar la decisión del uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular inmediatamente después del reemplazo de válvulas cardíacas mecánicas hasta el rango terapéutico de INR en terapia con

anticoagulación oral. Las guías de la ACC/AHA y ACCP sugieren que es razonable iniciar el puente terapéutico inmediatamente después de cirugía si el sangrado no es cuestionable.¹⁴

Epidemiología de riesgo de accidente cerebrovascular (comparativo con Fibrilación Auricular)

Es bien sabido que durante la fibrilación auricular (FA), se pueden formar coágulos en la aurícula izquierda. Esto, a su vez, puede conducir a la embolización del coágulo, dando como resultado un accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica. Además, la presencia de FA confiere un riesgo cinco veces mayor de accidente cerebrovascular. Además, la prevalencia de accidente cerebrovascular en pacientes con FA incrementa con la edad. Por debajo de los 60 años, es menos del 0,5%. Posterior de la séptima década, la prevalencia de AF se duplica con cada década, por lo que es del 2%- 3% para los pacientes en sus 60's; 5%-6% en 70 años, y el 8%-10% en los 80 años. El riesgo atribuible en la población también aumenta con la edad, de tal manera que por los años 70 es del 16,5%, y por los años 80 es algo más del 30%. . Por lo tanto, es poco sorprendente que la FA sea la causa más frecuente e importante de accidente cerebrovascular por cualquier causa.

Accidente cerebrovascular: esquemas de estratificación de riesgo para los pacientes que padecen fibrilación auricular. El riesgo de accidente cerebrovascular no es el mismo para todos los pacientes con AF. En base a una serie de estudios, los factores de riesgo ampliamente reconocido para el accidente cerebrovascular son principalmente: ictus o ataque isquémico transitorio (AIT), hipertensión, edad igual o mayor de 75 años, insuficiencia cardíaca asociada a mala función ventricular izquierda, y diabetes. Otros factores de riesgo reconocidos para accidente cerebrovascular son prótesis valvular mecánica, estenosis mitral, enfermedad de las arterias coronarias, edad de 65 a 74 años, tirotoxicosis, y género femenino, todos estos, son de consideración al recibir anticoagulación oral.

RIVAROXABAN:

Es un inhibidor directo del Factor Xa inhibidor aprobado en la Unión Europea y otros países para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o de rodilla y se encuentra en avanzado desarrollo clínico para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

Rivaroxaban es un derivado de oxazolidiona que ejerce su acción al unirse en el sitio activo del factor Xa. El factor Xa actúa en el punto de convergencia de la cascada de coagulación extrínseca e intrínseca, y cataliza la conversión de protrombina a trombina; por lo tanto, al inhibir el factor Xa, rivaroxaban bloquea la generación de trombina y disminuye la formación de coágulos de fibrina. El examen radiológico del complejo rivaroxaban- factor Xa revela que rivaroxaban es unido a 2 fragmentos del factor Xa. Esta actividad resulta en una disminución de la activación de plaquetas e incrementa el tiempo de protrombina y el tiempo activado parcial de tromboplastina.¹⁵

FARMACOCINETICA:

Es bien absorbido oralmente, con biodisponibilidad aproximada de 80%. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de rivaroxaban son moderadamente alteradas por los alimentos, resultando en un retraso en la absorción e incrementa el pico de concentración, pero sin afectarse por cambios inducidos en el pH por ranitidina o antiácidos. La absorción aparentemente se incrementa en la presencia de alimento aproximadamente en un 28%, con una concentración pico siendo retrasada en 2.75 a 4 horas¹⁶. Los estudios de rango de dosis de rivaroxaban 1 vez al día 5, 10, 20, 30 o 40 mg han sido completados para profilaxis de tromboembolismo.¹⁷ A pesar de que estudios de farmacocinética han demostrado en concentraciones séricas de rivaroxaban incremento proporcional a incremento de dosis, no existe relación con la dosis eficacia significativa demostrada para el objetivo final en trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y todas las causas de muerte.¹⁸ De cualquier forma, las dosis amplias resultaron en incremento de sangrado. El peso corporal extremo (<50 o > 120 kg) han sido estudiados, y las concentraciones de rivaroxaban no es afectada en sujetos con peso > 120 kg, pero fue incrementado por 24% en sujetos con peso < 50 kg, resultando en un pequeño incremento (15%) de prolongación del tiempo de protrombina, el cual no es considerado clínicamente

relevante. Basado en estos resultados, estudios clínicos en fase 3 para profilaxis en tromboembolismo venoso han sido estudiados con dosis fija de 10 mg oral y sin monitorización.

Rivaroxaban ha reportado a una alta fijación a proteínas. Aproximadamente la mitad de la dosis circulante de la droga es metabolizada hepáticamente a compuestos inactivos. Rivaroxaban es excretado por 2 vías distintas, la mayoría es excretada renalmente (36% sin cambio) y la 1/3 parte excretada vía biliar. La eliminación de la vida media es de 6-7 horas.

Table 1. Comparison of pharmacokinetics of rivaroxaban, enoxaparin, warfarin, and fondaparinux.^{8,9}

Parameter	Rivaroxaban	Enoxaparin	Warfarin	Fondaparinux
Route	Oral	Subcutaneous	Oral	Subcutaneous
Bioavailability	80%	100%	95%-100%	100%
Acute coronary syndrome dose	5, 10, or 20 mg daily or twice daily ^a	1 mg/kg twice daily	Titrated to INR range 2-3	2.5 mg daily
Venous thromboembolism prevention dose	10 mg daily	40 mg daily	Titrated to INR range 2-3	2.5 mg daily
Clotting factors inhibited	Xa	Ila, Xa	II, VII, IX, X	Xa
Elimination	Renal 66% (36% unchanged), Bile 28%	Renal (10% unchanged)	Bile	Renal (77% unchanged)
Half-life	6-7 hours	4-7 hours	20-60 hours	17-21 hours
Coagulation monitoring	None required; plasma anti-factor Xa (if needed)	None required; plasma anti-factor Xa (if needed)	INR/prothrombin time frequently	None required; plasma anti-factor Xa (if needed)
Reversibility ^b	Fresh frozen plasma	Protamine, fresh frozen plasma	Vitamin K (24-48 hours)	Fresh frozen plasma

^aDose variable under investigation. ^bMay not be reliable for anticoagulation reversal. INR indicates international normalized ratio.

SEGURIDAD:

Rivaroxaban parece ser generalmente bien tolerado. Como muchos anticoagulantes, el riesgo de hemorragia es una preocupación principal. Los estudios hasta el momento no demuestran un incremento en el riesgo de sangrado mayor o menor comparado con terapias convencionales. Rivaroxaban no induce hepatotoxicidad u otros efectos adversos, no se ha demostrado interacción con aspirina, naproxeno, ranitidina o antiácidos en estudios aleatorizados controlados ¹⁹

Rivaroxaban además no parece prolongar el intervalo QTc.

La población en alto riesgo de sangrado y en aquellos con falla renal (con depuración calculada de creatinina < 30 ml/min) no se han incluido en estudios clínicos hasta la fecha. El ajuste de la dosis por decremento de la función renal (por depuración de

creatinina calculada de 30-49 ml/min) has sido usados en el seguimiento del estudio ROCKET AF

EFICACIA:

Aquellos pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla , artroscopia las guías actuales recomiendan terapia anticoagulante profiláctica estándar con 10 días previos y hasta 35 días posoperatorios usualmente con warfarina, heparina de bajo peso molecular y fondaparinux, los cuales disminuyen el riesgo de complicaciones trombóticas.

Existe 3 estudios apoyando el uso de rivaroxaban en profilaxis de Tromboembolismo venoso en cirugías ortopédicas publicados en los estudios RECORD (Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism).

RECORD 1 y 2 compararon rivaroxaban (10 mg una vez al día) vs enoxaparina (40 mg sc) en pacientes posterior a cirugía de reemplazo de cadera. RECORD 3 se enfocó en pacientes llevados a reemplazo quirúrgico de rodilla. Al igual que RECORD 1 y 2, rivaroxaban se administró 10 mg al día vs enoxaparina 40 mg SC al día. Todos los estudios enrolaron un total de más de 9500 pacientes con el objetivo primario de nuevo evento de TVP, embolismo pulmonar no fatal y muerte por cualquier causa. Rivaroxaban demostró una reducción significativa en la incidencia del compuesto primario comparado con enoxaparina. Este beneficio se observó sin incremento en eventos hemorrágicos, no se observó incremento en la incidencia de disfunción hepática o ninguno otro evento mayor adverso. Los estudios RECORD además apoyaron la evidencia de la importancia de extender la duración de profilaxis para tromboembolismo venoso en población ortopédica, y sugiere a rivaroxaban como una alternativa segura y efectiva para enoxaparina en la prevención de tromboembolismo venoso.

Los resultados del estudio clínico RECORD 4 presentados en la Reunión de Asociaciones Europeas Nacionales de Traumatología y Ortopedia el 1 de junio de 2008 incluyó 3.148 individuos que fueron sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla , comprendió 10 mg de rivaroxaban VS enoxaparina 30 mg dos veces al día por inyección SC, durante 10-14 días, seguidos durante 40 días; El punto final primario fue la combinación de la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar no fatal, y por

todas las causas de mortalidad. Rivaroxaban mostró una reducción significativa en la incidencia de tromboembolismo venoso en comparación con enoxaparina

El estudio en curso ROCKET FA puede ofrecer una nueva solución para el riesgo de EVC secundario a esta patología. El objetivo primario de este estudio aleatorio, doble ciego, estudio de control, comparativo con rivaroxaban (20 mg una vez al día) con warfarina (ajustada a un índice objetivo internacional normalizado de 2,5) , es el compuesto de sangrado mayor y menor clínicamente relevante y cualquier accidente cerebrovascular o embolismo no del SNC-sistémico . Todos los pacientes en este estudio eran adultos con AF y documentado con factores de riesgo que los ponen en mayor riesgo de accidente cerebrovascular, los pacientes con aclaramiento de creatinina calculado de 30 a 49 ml / min fueron incluidos, pero estos pacientes recibirán una dosis de rivaroxaban, de 15 mg al día. (3)

Rivaroxaban sólo se refiere a uno de los factores dentro de la cascada de la coagulación, el factor Xa, y su mecanismo de acción es la antitrombina (AT) independiente. Este mecanismo de acción es diferente del de otros anticoagulantes que han sido o son actualmente utilizados en la práctica clínica, tales como warfarina (un antagonista de la vitamina K)<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0017626> - [pone.0017626-Ansell1](http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0017626) , enoxaparina (un trombina indirectos / inhibidor del Factor Xa), el ximelagatrán (ahora retirado) y el dabigatrán (inhibidores directos de la trombina

HISTORIA DE RIVAROXABAN.

El 30 de julio de 2008 en Leverkusen Alemania la corporación asociada con Bayer “Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development (J&JPRD)” propuso la aplicación de una nueva droga a la FDA (Food and Drug Administration) (rivaroxaban) como un anticoagulante oral tomado una tableta al día, en la prevención de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera.

Rivaroxaban fue inventado en los laboratorios Wuppertal de Bayer y fue conjuntamente desarrollado por Bayer HealthCare y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.



Posterior a su autorización en los Estados Unidos fue comercializado por Ortho-McNeil, la cual es una División de Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Rivaroxaban es el primer anticoagulante oral que demostró superioridad en eficacia aprobada en los Estados Unidos comparado con el régimen de enoxaparina dos veces al día, con un resultado similar de seguridad y sin incremento significativo de hemorragia mayor.

En julio 24 del mismo año, rivaroxaban fue recomendado para aprobación en Europa para prevención de tromboembolismo después de cirugía electiva de cadera y rodilla

El programa clínico RECORD, en el cual participaron 12, 500 pacientes ortopédicos fueron investigados y condujeron la investigación más larga en pacientes con tromboembolismo venoso llevados a cirugía de cadera o rodilla. Este comprendió 4 estudios pivote en fase III que compararon rivaroxaban con enoxaparina. Rivaroxaban demostró superioridad en eficacia sobre enoxaparina en una comparación cabeza-cabeza (RECORD 1, 3 Y 4) y una comparación en la duración de la terapéutica: de duración extensa con rivaroxaban (5 semanas) y duración corta (2 semanas) con enoxaparina (RECORD 2). En todos los 4 estudios, rivaroxaban y enoxaparina demostraron similitud en resultados incluyendo bajos rangos de hemorragia mayor. (2)

El 20 de Marzo de 2009 la FDA encontró un resultado favorable en el riesgo-beneficio para rivaroxaban como terapia anticoagulante oral como profilaxis en trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar después de cirugía de cadera y rodilla, expuesto en N.Y por el comité Asesor de drogas renales y cardiovasculares, votando 15-2 a favor del medicamento, demostrado en estudios clínicos como RECORD (REgulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT and PE), existió una incidencia menor estadísticamente significativa en punto primario de eficacia (trombosis venosa proximal o distal, tromboembolia pulmonar no fatal, y muerte por cualquier causa) (4.3% rivaroxaban y 9.4% enoxaparina; $p < 0.001\%$).

Además los rangos de hemorragia mayor, como objetivo primario de seguridad fueron menores de 1% durante el tratamiento total (0.4% rivaroxaban vs 0.2% enoxaparina, $p = 0.0076$)

El 5 de Enero 2011 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (J&JPRD) anuncio la propuesta al departamento de aplicación de nuevas drogas de la FDA, con respecto a rivaroxaban en investigación como anticoagulante

oral 1 vez al día para la prevención de EVC y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.²⁰

La recomendación fue basado en reportes aportados por el estudio clínico ROCKET AF en fase 3 (Rivaroxaban **O**nce daily oral direct Factor Xa inhibition **C**ompared with vitamin **K** antagonism for prevention of stroke and **E**mbolism **T**rial in **A**trial **F**ibrillation).

En comparación con la warfarina, rivaroxaban demostró una sensibilidad favorable para la concentración de factor tisular inducir la coagulación, y una relación fuerte concentración-efecto, rápidamente acoplado a la concentración inhibidor de la más alta, tanto en lo que sugiere una ventana terapéutica amplia ²¹

ROCKET AF	RIVAROXABAN (7081)	EVC Y EMBOLISMO NO CEREBRAL	1.71 2.16	RR 0.79 IC 95% (0.66- 0.96)	NO INFERI ORIDA D <0.001	MUERTE VASCULAR, EVC, EMBOLISMO	3.11 3.63	RR 0.86 (0.74- 0.99)	P 0.034	MAYOR O NO MAYOR CLINICAMENTE RELEVANTE	14.91 14.52	IC 1.03 (0.96 - 1.11)	P 0.442
PACIENTES CON FA	WARFARINA (7090)												
ATLAS-ACS TIMI 46	RIVAROXABAN 2309	MUERTE, AIM, EVC, ISQUEMIA RECURRENTE REQUIRIENDO REVASCULARIZACION DENTRO DE LOS 6 MESES	5.6 7.0	RR 0.79 IC (0.6 – 1.05)	P 0.10	MUERTE, AIM Y EVC DESPUES DE 6 MESES	3.9% 5.5%	RR 0.69 IC 95% (0.5- 0.96)	P 0.027	HEMORRAGIA DOSIS DEPENDEINTE 5MG (RR 2.2, IC 95% (1.25- 3.91) 10 MG(RR 3.3, IC (2.31-4.87) 15 MG(RR 3.6; IC 2.32- 5.58) 20 MG(RR5.06 (IC 3.45-7.42)	P <0.000 1)		
PACIENTES CON SICA	PLACEBO 1153												
EINSTEIN DVT	RIVAROXABAN 20 MG 135 30 MG 134 40 MG 136	3 MESES TEV SINTOMATICO	6.1% 5.4% 6.6%							HEMORRAGIA MAYOR Y NO AYOR RELEVANTE	5.9% 6.0% 2.2%		
PACIENTES CON DVT	LMWM/VKA 137		9.9%								8.8%		
EINSTEIN EXT	RIVAROXABAN (1731) 15 MGX2-3 SEM .. 20 MG VO VKA (1718) EXTENSION RIVAROXABAN (608) PLACEBO (594)	TEV RECURRENTE	2.1% 3.0% 1.3% 7.1%	RR 0.68 IC 95% (0.44-1.04) RR 0.18 IC 95% (0.09-0.39)	P <0.001 P<0.00 1					HEMORRAGIA MAYOR	0.65 (0.33- 1.3) 0.7% 0%	P 0.21 P 0.11	
RECORD 4	RIVAROXABAN 10 MG (1526) ENOXAPARINA 30 MGX2 (1508)	VTE, PE NO FATAL Y MORTALIDAD POR TODAS CAUSAS	6.9% 10.1%	RRR 31.4% IC-3.19 (.567 . - 0.71)	P 0.012	VTE MAYOR VTE SINTOM	1.2 2.0 0.7 1.2	(-1.82 – 0.22) -1.16 – 0.23)	P 0.124 P 0.187	HEMORRAGIA MAYOR	0.7 0.3	P 0.110	



ACENOCUMARINA:

Es un derivado cumarínico antagonista de la vitamina K. Inhibe la γ -carboxilación de moléculas de ácido glutámico localizadas en diversos sitios cercanos a los extremos terminales de los factores de la coagulación II (protrombina), VII, IX y X y de la proteína C o de su cofactor, la proteína S. Esta γ -carboxilación posee un peso significativo en la interacción de los factores de la coagulación antes mencionados con los iones de Ca. Sin esta reacción no puede dar inicio la coagulación sanguínea. Aún no se ha determinado con precisión cómo los derivados cumarínicos impiden que la vitamina K cause la γ -carboxilación de las moléculas de ácido glutámico en estos factores de la coagulación.

De acuerdo a la dosis inicial, el Acenocumarol causa la prolongación del tiempo de tromboplastina en el término de aproximadamente 36 a 72 horas. Luego de la interrupción de la medicación, el tiempo de tromboplastina se revierte usualmente a valores normales después de unos pocos días.

FARMACOCINÉTICA

Absorción (y concentración plasmática): El Acenocumarol es una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos R (+) y S (-), es rápidamente absorbido por vía oral; a nivel sistémico está disponible por lo menos un 60% de la dosis. Se logran concentraciones plasmáticas máximas de 0,3 +/- 0,05 mg/ml en un plazo de 1 a 3 horas después de la administración de una dosis única de 10 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de concentración sanguínea (AUC) son proporcionales al tamaño de la dosis por sobre un rango de dosis de 8 a 16 mg.

Las concentraciones plasmáticas varían en tal extensión que no puede establecerse una correlación entre las concentraciones plasmáticas de Acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

Distribución: La mayor parte del Acenocumarol administrado se encuentra en la fracción plasmática de la sangre, mientras que el 98,7% se une a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. El volumen de distribución aparente es de 0,16 a 0,18 l/kg en el caso del enantiómero R (+) y de 0,22 a 0,34 l/kg en el caso del enantiómero S (-).



El Acenocumarol pasa a la leche materna, pero sólo en muy pequeñas cantidades, que no pueden ser detectadas por medio de los métodos analíticos usuales. Atraviesa asimismo la barrera placentaria.

Metabolismo: El Acenocumarol es extensamente metabolizado. Mediante la vía oxidativa se obtienen dos metabolitos hidroxilados y por lo menos un metabolito adicional no identificado, fuertemente polar. Por reducción del grupo ceto se forman dos metabolitos diferentes del carbinol. La reducción del grupo nitro conduce a un metabolito amino. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante de la droga original en el ser humano, pero todos ellos son activos en un modelo animal.

Eliminación (excreción): El Acenocumarol es eliminado del plasma con una vida media de 8 a 11 horas. A continuación de la administración oral, La depuración plasmática aparente asciende a 3,65 l/h. El depuración plasmática total del enantiómero R (+) del Acenocumarol, que posee una actividad anticoagulante significativamente más elevada, es mucho menor que la del enantiómero S (-).

Sólo 0,12 a 0,18% de la dosis se excreta en forma inalterada por orina. La excreción acumulativa de los metabolitos y el acenocumarol a lo largo de 1 semana asciende al 60% de la dosis en orina y al 29% de ella en las heces.

Características de los pacientes: En un estudio, las concentraciones plasmáticas de Acenocumarol que produjeron un nivel de protrombina determinado parecieron ser superiores en los pacientes de más de 70 años de edad que en los pacientes de menor edad, aun cuando las dosis administradas no fueron mayores.



POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN

La sensibilidad a los anticoagulantes, que varía según los individuos, puede modificarse además en el transcurso del tratamiento. Por ello, es imprescindible efectuar periódicamente pruebas de coagulación bajo condiciones de laboratorio estandarizadas y adaptar constantemente la dosificación en base a los resultados obtenidos. Si esto no es posible, no deberá utilizarse.

La dosis diaria se tomará siempre de una vez y a la misma hora del día.

Dosis inicial: Si el tiempo de protrombina antes de instituir el tratamiento se halla dentro del rango normal, se aconseja generalmente: el primer día 8 a 12 mg; el segundo día 4 a 8 mg.

Terapéutica de mantenimiento y controles de la coagulación: Teniendo en cuenta las marcadas diferencias individuales, la dosis de mantenimiento se fijará de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio para determinar periódicamente el tiempo de coagulación.

La dosis de mantenimiento individual sólo podrá ajustarse si se controlan regularmente y con exactitud los valores del Quick (o valores de RIN: cociente de normalización internacional), por ejemplo una vez al mes, de modo que estos valores se mantengan dentro del rango terapéutico.

La dosis de mantenimiento varía en general entre 1 y 8 mg al día en función del valor del Quick (o valor de RIN), del paciente en particular y de la enfermedad. Antes de empezar el tratamiento y hasta el momento en que se establecen los tiempos de coagulación dentro del rango óptimo, debe controlarse diariamente el tiempo de tromboplastina. Posteriormente se podrán prolongar los intervalos entre los controles.

Se recomienda efectuar a la misma hora del día las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio.

De acuerdo con el cuadro clínico o la indicación, el rango terapéutico a lograr se encuentra por lo general entre valores de INR de 2,0 y 4,5. Dentro de éste rango, la mayor parte de los pacientes tratados no desarrolla una recurrencia de la trombosis ni complicaciones hemorrágicas severas.



Por lo común, a posterior de interrumpir la administración de acenocumarol no hay peligro de hipercoagulabilidad reactiva y en consecuencia no existe necesidad de reducción gradual de la medicación cuando se interrumpe el tratamiento. No obstante, se ha hallado que en casos extremadamente raros y en ciertos pacientes de alto riesgo (como por ejemplo a continuación de un infarto del miocardio) puede instalarse una “hipercoagulabilidad de rebote”. En estos pacientes la interrupción del tratamiento anticoagulante debe ser gradual.

CONTRAINDICACIONES:

-Sensibilidad conocida al Acenocumarol y derivados cumarínicos relacionados o a los excipientes.

-Embarazo

-Pacientes incapacitados para cooperar y que no se hallan bajo supervisión (como por ejemplo pacientes seniles, alcohólicos y pacientes con trastornos psiquiátricos no supervisados)

- está contraindicado asimismo en los cuadros en que el riesgo de hemorragia es mayor que el posible beneficio clínico, como por ejemplo:

1- Diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica.

2- Poco antes o después de una intervención quirúrgica del sistema nervioso central, así como intervenciones quirúrgicas oculares y cirugías traumatizantes que impliquen una extensa exposición a los tejidos.

3- Úlcera péptica o hemorragia del tracto gastrointestinal, el tracto urogenital o el sistema respiratorio, así como hemorragia cerebrovascular, pericarditis aguda y derrame pericárdico y endocarditis infecciosa.

4- Hipertensión severa, patología hepática o renal severa.

5- Actividad fibrinolítica aumentada, tal como se observa a continuación de operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.



ADVERTENCIAS:

Se debe tener cuidado cuando sea necesario reducir el tiempo de tromboplastina para intervenciones diagnósticas o terapéuticas (por ejemplo angiografía, punción lumbar, cirugía menor, extracciones dentales, etc.)

En los casos de insuficiencia cardíaca severa debe adoptarse un esquema posológico muy cauteloso, ya que la activación o la γ -carboxilación de los factores de coagulación pueden quedar reducidas en presencia de congestión hepática. En cambio, con la reversión de la congestión hepática puede ser necesario elevar la dosis.

PRECAUCIONES:

En los casos en que los cuadros clínicos o las patologías puedan reducir la unión de acenocumarol a proteínas, como por ejemplo tirotoxicosis, tumores, patologías renales, infecciones e inflamación, debe realizarse una supervisión médica estricta.

Se tendrá particular cuidado en los pacientes con disfunción hepática, ya que puede estar alterada también la síntesis de los factores de coagulación o puede haber una disfunción plaquetaria subyacente.

Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante

Se tendrá precaución en los pacientes con certeza o sospecha de deficiencia de proteína C o de proteína S (por ejemplo, sangrado anormal consecutivo a una injuria) (ver "reacciones adversas").

La medicación anticoagulante debe ser controlada con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas o intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.



Acenocumarol no ejerce influencia sobre la capacidad para conducir vehículos o usar máquinas. Los pacientes ambulatorios, no obstante, deben ser advertidos de portar con ellos una “tarjeta de anticoagulación”, ante la constante posibilidad de daño.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Al igual que otros derivados de la cumarina, puede estar relacionado con malformaciones congénitas, su administración está contraindicada durante el embarazo.

Las mujeres en edad reproductiva tendrán que tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

La sustancia activa pasa a la leche materna en cantidades tan pequeñas que no son de tener efectos indeseados en el lactante. Sin embargo, como medida profiláctica, se recomienda administrar al lactante 1mg de vitamina K 1 por semana.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad: a continuación de una dosis única (aguda) por vías oral y/o intravenosa, el Acenocumarol mostró toxicidad de grado bajo en ratones, ratas y conejos. El perro mostró toxicidad moderada.

En estudios de dosis repetidas se sugirió que el hígado constituye el principal órgano destinatario de la toxicidad de los derivados cumarínicos, incluido el Acenocumarol. La administración de estas sustancias en dosis farmacológicas excesivas puede provocar hemorragias.

Toxicidad reproductiva, teratogenicidad: no se llevaron a cabo experiencias con Acenocumarol en animales. No obstante, la interferencia placentaria y transplacentaria con los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K puede dar lugar a anomalías embrionarias o fetales y a hemorragias neonatales, tanto en animales como en seres humanos.

Mutagenicidad: a partir de investigaciones efectuadas en sistemas celulares bacterianos y mamíferos in vitro, incluyendo un estudio de reparación del ADN en hepatocitos de rata, puede concluirse que el Acenocumarol y/o sus metabolitos no



ejercieron efecto mutagénico alguno. Un estudio in vitro en linfocitos humanos ha demostrado cierta actividad mutagénica leve. No obstante, en esta experiencia las concentraciones efectivas de Acenocumarol, >188 y 250 ug/ml (con activación metabólica y sin ella, respectivamente), fueron 500 a 1000 veces mayores que las concentraciones determinadas en el plasma humano luego de la administración de Acenocumarol.

Carcinogenicidad: no se realizaron estudios de exposición al Acenocumarol de por vida en animales. La cumarina, en dosis que claramente excedían a la dosis máxima tolerada (MTD), indujo un incremento en la incidencia de los tumores hepáticos en ratas, sin impacto sobre la sobrevivencia. No se registraron hallazgos de este tipo en ratones. La inducción de hematomas observada en ratones por anticoagulantes del grupo de las cumarinas probablemente no indica un riesgo de carcinogenicidad aumentado en los seres humanos. La hepatotoxicidad de la cumarina y sus derivados en la rata se considera asociada con la inducción enzimática y la vía metabólica de la cumarina y/o sus metabolitos propia de esta especie de roedores.

Empleo en niños: las experiencias con anticoagulantes orales en niño, incluso con Acenocumarol, siguen siendo limitadas. Se recomienda precaución y un más frecuente control de tiempo de protrombina de la RIN.

Empleo en pacientes de edad avanzada: los pacientes gerentes bajo tratamiento anticoagulante deben ser monitoreados con especial cuidado (ver "Propiedades farmacocinéticas")

INTERACCIONES:

Las siguientes drogas pueden potenciar el efecto anticoagulante de Acenocumarol: alopurinol, esteroides, anabólicos, andrógenos, agentes antiarrítmicos (por ejemplo amiodarona, quinina), antibióticos (por ejemplo eritromicina, tetraciclinas), nemomicina, cloranfenicol y amoxicilina, ácido clofíbrico y derivados y análogos estructurales del ácido clofíbrico, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, cimetidina, derivados imidazólicos (por ejemplo metronidazol y, aun cuando se lo administre localmente, miconazol), sulfonamidas –incluso el cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima)-, sulfonilureas tales como la tolbutamida y la clorpropamida, hormonas tiroideas (incluso la dextrotiroxina), sulfinpirazona, simvastatín y tamoxifeno.



Las siguientes drogas alteran la hematosiis y pueden potenciar la actividad anticoagulante de Acenocumarol, incrementando así el riesgo de hemorragia gastrointestinal: heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria tales como el ácido salicílico y sus derivados (por ejemplo el ácido acetilsalicílico, el ácido para-aminosalicílico, el diflunisal), fenibutazona u otros derivados pirazolónicos (sulfipirazona) y otras drogas antiinflamatorias no esteroideas. El uso de Acenocumarol junto con estas sustancias, en consecuencia, no es aconsejable. Cuando se prescribe Acenocumarol en combinación con estas drogas, las pruebas de coagulación deben llevarse a cabo con mayor frecuencia.

Las siguientes drogas pueden disminuir el efecto anticoagulante de Acenocumarol: aminoglutetimida, barbitúricos, carbamacepina, colestiramina griseofulvín, anticonceptivos orales y rifampicina.

Otras interacciones:

Durante el tratamiento concomitante con derivados hidantoínicos puede elevarse la concentración sérica de hidantoína.

Acenocumarol puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los derivados de la sulfonilureas.

Puesto que no pueden predecirse ni la severidad ni los signos tempranos de las interacciones, los pacientes que reciben Acenocumarol, en particular si padecen asimismo una disfunción hepática, deben limitar su ingesta alcohólica.

REACCIONES ADVERSAS:

Estimación de la frecuencia: muy raros: <0,01%; raros: >0,01% a <0,1%; infrecuentes: >0,1% a <1%; frecuentes: >1% a <10%; muy frecuentes: >10%.

Hemorragia

La hemorragia en diversos órganos es un efecto colateral común en asociación con Acenocumarol; su ocurrencia se relaciona con la dosis de la droga, la edad del paciente y la naturaleza de la patología subyacente (pero no con la duración del tratamiento).

Tracto gastrointestinal e hígado



Raros: pérdida del apetito, náuseas, vómitos.

Muy raros: daño hepático.

Piel

Raros: reacciones alérgica en forma de urticaria y otras erupciones, así como pérdida reversible del cabello (alopecia).

Muy raros: necrosis cutánea hemorrágica, usualmente asociada con deficiencia congénita de proteína C o de su cofactor, la proteína S; vasculitis.

El riesgo de eventos tromboticos sistémico, eventos vasculares cerebrales y muerte por eventos vasculares en manejo con acenocumarina ha sido estudiada en pacientes con fibrilación auricular siendo de 6.88%²².

SOBREDOSIS:

Mientras que las dosis únicas –aunque sean muy altas- no suelen ser peligrosas, el empleo continuado de dosis diarias mayores que las requeridas para la terapéutica, pueden dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosificación.

Síntomas

El comienzo y la severidad de los síntomas dependen de la sensibilidad individual a los anticoagulantes orales, la severidad de la sobredosis y la duración del tratamiento.

La hemorragia es el principal signo de intoxicación con las drogas anticoagulantes orales. Los síntomas más frecuentemente observados son: hemorragia cutánea (80%), hematuria (52%), hematomas, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, sangrado uterino, epistaxis, hemorragia gingival y hemorragias articular.

Las pruebas de laboratorio revelan un tiempo de Quick extremadamente bajo (o un valor de RIN elevado), con la prolongación pronunciada del tiempo de recalcificación o del tiempo de tromboplastina y la alteración de la γ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X.



Tratamiento

Si el paciente no ha estado recibiendo previamente anticoagulantes, se presenta para el tratamiento en el lapso de 1 hora después de la ingesta, no se halla embotado, comatoso o convulsivo y no presenta evidencias de hemorragia, pueden intentarse la emesis con jarabe de ipecaguana y el lavado gástrico con sonda orogástrica de diámetro grande. El lavado gástrico también puede provocar hemorragia. A continuación del lavado gástrico puede administrarse carbón activado. En los pacientes que ya se hallan anticoagulados no debe inducirse la emesis. La reversión de la anticoagulación mediada por la vitamina K puede ser peligrosa en los pacientes que requieren anticoagulación constante (por ejemplo, prótesis de válvulas cardíacas).

La colestiramina puede incrementar en grado marcado la eliminación de la droga por inhibición de la circulación entero hepática.

Medidas de emergencia y de sostén

En situaciones de emergencia con hemorragia severa, los factores de coagulación pueden ser regresados a la normalidad por medio de la administración de sangre entera fresca o plasma congelado fresco.

Antídoto

La vitamina K1 (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitorio de Acenocumarol sobre la γ -carboxilación hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en un plazo de 3 a 5 horas.

En el caso de hemorragias no significativas desde el punto de vista clínico, tales como un sangrado nasal breve o hematomas aislados pequeños, a menudo es suficiente la reducción temporaria de la dosis de Acenocumarol.

En casos de hemorragia moderada se administrarán 2 a 5 mg de vitamina K1 por vía oral. Si hay evidencias de anticoagulación significativa se administrarán 5 a 10 mg de vitamina K1 por vía IV muy lenta (a una velocidad que no exceda 1mg/minuto).

2. JUSTIFICACION

La terapia anticoagulante es esencial en el manejo de pacientes con fibrilación auricular crónica, por la implicación de riesgo de eventos trombóticos, el manejo actual con heparina de bajo peso molecular y warfarina es una opción terapéutica sin embargo sus efectos adversos por eventos mayores hemorrágicos así como su necesidad de monitorización frecuente hacen necesario la introducción de fármacos en investigación.

En nuestro medio el antagonista de vitamina K acenocumarina, es el anticoagulante usado para esta finalidad, sin embargo al igual que otros anticoagulantes del mismo mecanismo de acción, son de manejo difícil por su complejidad de interacciones con fármacos, así como dieta, considerándose incluso de riesgo reduciendo su eficacia, o peor aun incrementando sus complicaciones, principalmente hemorrágicas.

Rivaroxaban actualmente aprobado por la FDA como agente anticoagulante oral en patologías protrombogénicas como profilaxis en eventos quirúrgicos ortopédicos mayores y en Fibrilación Auricular, es un agente que ha demostrado seguridad y eficacia en tales indicaciones.



3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Rivaroxaban es seguro y eficaz en prevención de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular comparado con acenocumarina?

4. HIPOTESIS

Verdadera:

Rivaroxaban previene eficazmente eventos embólicos en el manejo de fibrilación auricular comparado con acenocumarina.

Nula:

Rivaroxaban no es más eficaz en el manejo de fibrilación auricular comparado con acenocumarina para la prevención de eventos embólicos.



5. OBJETIVOS

Comparar la eficacia de rivaroxaban contra acenocumarina en pacientes con fibrilación auricular, para prevenir eventos tromboembólicos.

6. TIPO DE ESTUDIO

Experimental

Longitudinal

Controlado

Unicentrico

Propósito del estudio: comparativo

Agente a analizar: efecto antitrombótico y reducción de incidencia hemorrágica

Maniobra a analizar: experimental

Tiempo de seguimiento: 6 meses

Sentido del seguimiento: prospectivo

Recolección de la información: prolectivo

Componentes de la muestra: heterodemico

7. MATERIALES Y METODOS

- **DEFINICION DEL UNIVERSO:**

Se analizarán de forma prospectiva los datos de todos los pacientes pertenecientes al servicio de Cardiología con diagnóstico de Fibrilación auricular, en la clínica de anticoagulación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, entre el periodo comprendido de Diciembre 2011- Mayo 2012

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Calculo de la muestra:

Se realizara por conveniencia a efectos del grupo de investigación, con una cantidad total mínima de 20 pacientes por cada grupo, siendo este tamaño de muestra adecuado para practicarse test exacto de Fisher (F) en el análisis estadístico.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

Pacientes que acepten por carta consentimiento informado el manejo de los fármacos en estudio para el manejo de prevención de eventos tromboembólicos y reducción de incidencia de hemorragia en población con fibrilación auricular.

- **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes con fibrilación auricular
- Score CHAD₂DS₂-VASCc ≥ 1 , o CHADS SCORE ≥ 1
- Población del universo de pacientes de petróleos mexicanos
- Paciente con consentimiento informado firmado
- Pacientes que acepten uso de anticoagulación oral:
 - acenocumarina
 - rivaroxaban.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Edad > 95 años
- Depuración calculada de creatinina < 30 ml/min
- Peso < 50 kg
- Antecedente de enfermedad hepática conocida
- Antecedente de coagulopatía
- Antecedente de hemorragia de tracto intestinal 12 meses previos a aleatorización
- Antecedente de eventos hemorrágicos cerebrales
- Cuenta plaquetaria < 90,000 /ml
- Antecedente de cirugía mayor 30 días previos a la aleatorización
- Manejo medico con inhibidores de cyp 3a4 y glicoproteínas
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes de rivaroxaban o acenocumarina
- Terapia anticipada de requerimiento con analgésicos no o de forma crónica (> 4 semanas)
- Embarazo o lactancia
- Cualquier condición que por opinión de los investigadores, podrían comprometer el bienestar de los pacientes
- Pacientes con prótesis valvular mecánica o biológica.



CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Presencia de efectos adversos mayores: Insuficiencia hepática, Insuficiencia renal estadio IV o V de la NKF.
- Embarazo

REPORTE DE CASOS ESPECIALES:

- Presencia comprobada de evento tromboembólico
- Hemorragia severa que amenace la vida
- Muerte
- Hemorragia con criterios de BARC 3b o mayor (4-5)²³

METODOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA:

Se realizara muestreo probabilístico sistemático y por grupos.



VARIABLES

Variables dependientes:

- Evento embólico: cuantitativa de razón
- Evento hemorrágico: cuantitativa de razón

Variables independientes:

- Administración de rivaroxaban 20 mg vo una vez al día en pacientes con fibrilación auricular:
- Administración de acenocumarina ajustado a dosis respuesta modificado por INR:

NOMBRE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA MEDICIÓN	VALORES VARIABLE
Edad	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	1=femenino 2=masculino
Diabetes	Cualitativo	Nominal	1= si 2= no 9= no sabe
Índice de masa corporal	Cuantitativa	discontinua	M2
FEVI previo a estudio	Cuantitativa	discontinua	%



FEVI posterior a estudio	Cuantitativa	discontinua	%
Número de internamientos insuficiencia cardiaca	Cuantitativa	continua	Número de ingresos al hos en 1 año
Clase NYHA (I/II/III/IV) previo a tratamiento	Cuantitativa	Continua	Valor de clase funcional
Clase NYHA (I/II/III/IV) termino	Cuantitativa	continua	Valora de clase funcional
Creatinina	Cuantitativa	discontinua	Mg/dl
Días de estancia en UCIC	cuantitativa	discontinua	días
Días de estancia hospitalaria	cuantitativa	discontinua	días
Re intervención por sangra	Cualitativo	Nominal (dicotómico)	1.- si 2.- no
Choque cardiogénico	Cualitativo	Nominal (dicotómico)	1.- si 2.- no
Evento Vascular Cerebral	Cualitativo	Nominal (dicotómico)	1.- si 2.- no
Muerte por causa cardiaca	Cualitativo	Nominal (dicotómico)	1.- si 2.- no
Muerte por cualquier causa	Cualitativo	Nominal (dicotómico)	1.- si 2.- no



METODOS:

Se analizaron a los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y se realizó valoración clínica, estudios basales de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos sanguíneos, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, INR electrocardiograma, prueba de esfuerzo, ecocardiograma transtorácico previo a la inclusión.

Posterior evaluación inicial, se inició en grupo I rivaroxaban 20 mg vo c 24 horas y en grupo II acenocumarina dosis ajustada a INR.

Se evaluaron por subgrupos de pacientes dependiendo del origen de la fibrilación auricular.

Se realizaron controles clínicos así como bioquímico con mediciones de BH, QS, ES, PFH, tiempos de coagulación así como electrocardiograma a la semana 8, así como ecocardiograma transtorácico a las 3 semanas para descartar trombos intracavitarios.

En caso de sospecha clínica de tromboembolismo, se realizó además ecocardiografía transesofágica, TAC (en caso de requerirlo) y se analizó tratamiento médico según sea el caso basado en las guías actuales de manejo de trombosis.



ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se recabaron en una base de datos y se analizaron con el programa estadístico STATA 10. Para análisis univariado y bivariado se determinará el riesgo relativo, significancia estadística e intervalos de confianza.

El error alfa está calculado a 95% a una cola, lo que es un valor Z de 1.64, el poder estadístico se calculó al 80% correspondiendo a un error beta de .842.



**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

DECLARO

QUE EL DOCTOR: Gilberto Del Campo Ortega

Me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

Por mi enfermedad (fibrilación auricular) y mi riesgo de presentar eventos tromboembólicos previo al

Estudio, por mis factores de riesgo, es aconsejable iniciar tratamiento con anticoagulantes orales (sinrom o rivaroxaban). Se me ha comentado el riesgo cada medicamento de presentar efectos adversos de sangrado principalmente, así como eventos de ineficacia del medicamento (trombosis)

Se me ha comentado que uno de los medicamentos, se encuentra en fase de experimentación, pero ya ha sido aplicado en otros pacientes con mi enfermedad y el riesgo similar al mío.

Por lo tanto estoy de acuerdo ingresar a este estudio clínico y el desarrollo del presente protocolo de estudio, conociendo que...

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Dentro de este protocolo de investigación, los estudios a realizar incluyen ecocardiograma transtorácico y prueba de esfuerzo, estudios de sangre, electrocardiograma, y estudios de tomografía.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.



Del mismo modo designo a _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico. Y en tales condiciones

CONSIENTO

En que se me realice: manejo medico anticoagulante oral (ya sea con rivaroxaban o acenocumarina)

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO



8. RECURSOS Y LOGISTICA

RECURSOS MATERIALES QUE SE EMPLEARAN

- Hojas
- Lápices
- Goma
- Plumas
- Expedientes clínicos
- Computadora, con programa con Word, Excel.
- Programa estadístico STATA 10
- Impresora
- Libros
- Internet
- Medicamentos: Acenocumarina y Rivaroxaban

RECURSOS HUMANOS QUE SE UTILIZARAN

- Un investigador
- Un asesor clínico
- Un asesor metodológico



FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

Se utilizara ambos fármacos, los cuales se encuentran dentro del cuadro básico de distribución de medicamentos, en los servicios de salud de Petróleos Mexicanos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo de investigación está acorde a la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. El reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en México.

Se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenidos de cada paciente y solo se usaran con fines del estudio descrito.

Requiere de consentimiento informado por tratarse de un estudio clínico experimental, comparativo.

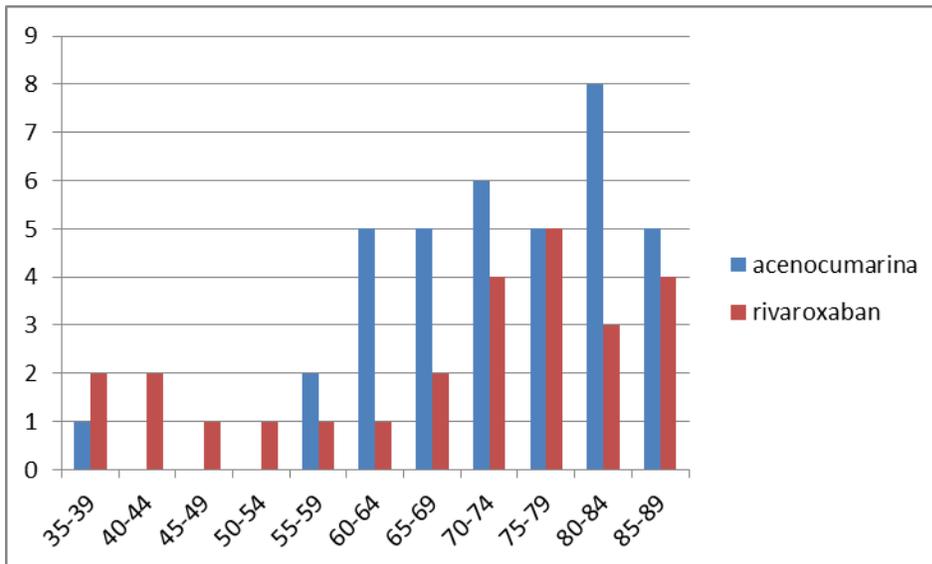
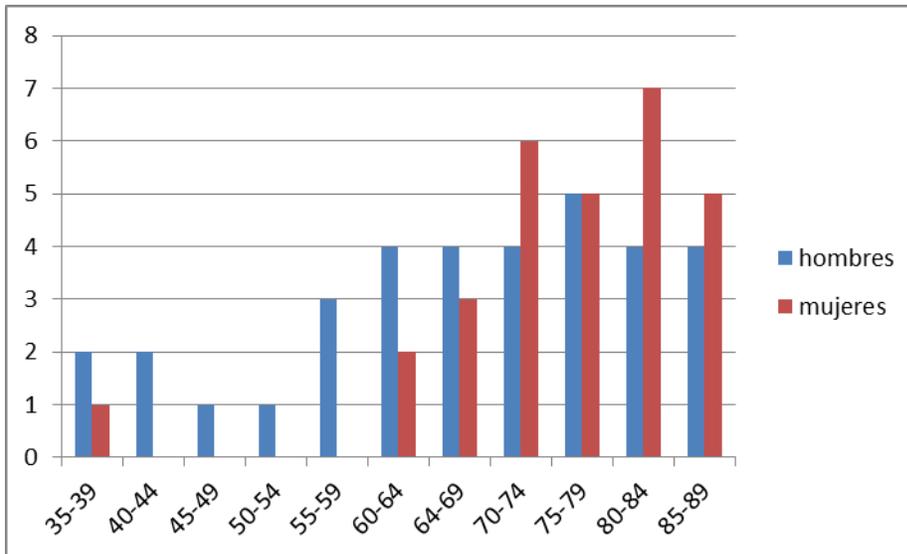
RESULTADOS

Se analizaron en total 63 pacientes, 34 hombres y 28 mujeres, con edades entre 62.5 ± 27.5 años. Se realizo muestreo aleatorizado por medio del programa EPIDAT, con un total de 37 pacientes para el grupo de acenocumarina y 26 pacientes para el grupo con rivaroxaban.

Se llevo acabo estudios de laboratorio previo a la aleatorización para descartar trastornos hemáticos, hepáticos y renales. La creatinina sérica promedio fue de 1.01, la mediana 1.14 ± 0.68 mg/dl, y ningún paciente presento trastornos en las enzimas hepáticas.

Se realizo prueba de esfuerzo para determinar clase funcional (NYHA), asi como estudio ecocardiografico para determinar aquellos pacientes con datos de trombos intracavitarios previo a la inclusión.

DISTRIBUCION POR GENERO			
rango de edad	Masculino	Femenino	Total n(%)
35-39	2	1	3
40-44	2	0	2
45-49	1	0	1
50-54	1	0	1
55-59	3	0	3
60-64	4	2	6
64-69	4	3	7
70-74	4	6	10
75-79	5	5	10
80-84	4	7	11
85-89	4	5	9
TOTAL	34	28	63



DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

EDAD	ACENOCUMARINA	RIVAROXABAN	%
35-39	1	2	3(3.2)
40-44	0	2	2(3.2)
45-49	0	1	1(1.6)
50-54	0	1	1(1.6)
55-59	2	1	3(4.7)
60-64	5	1	6(9.5)
65-69	5	2	7(11.1)
70-74	6	4	10(15.8)
75-79	5	5	10(15.8)
80-84	8	3	11(17.6)
85-89	5	4	9(14.9)

TABLA DE CARACTERISTICAS BASALES

	rivaroxaban n (%)	acenocumarina n(%)
masculino	13(56.5)	18(48.6)
femenino	10(43.4)	19(47.5)
diabetes mellitus	2 (7.6)	10 (27.02)
Hipertension arterial	21 (80.7)	36 (97.2)
EVC isquemico	3 (11.5)	5(13.51)
tromboflebitis	3 (11.5)	3(8.1)
CHADS SCORE		
1	12 (63.15)	10(27.02)
2	10 (38.46)	23(62.16)
3	0(0)	3(8.1)
4	1(3.84)	(2.7)1
CHA2DS2- VASc		
1	6 (23.07)	5(13.51)
2	1(3.84)	2 (5.4)
3	7(26.92)	6 (16.21)
4	4 (15.38)	15(40.54)
5	3 (11.5)	7(18.9)
6	0(0)	1 (2.7)
7	2(7.69)	1(2.70)
IMC		
<25	2(7.69)	12(32.4)
25-30	13(50)	20(54.05)
> 30	8(30.76)	5(13.51)
NYHA		
I	11 (38.4)	14 (37.83)
II	6 (23.07)	19 (51.35)
III	7 (26.9)	4 (10.81)
IV	2 (7.69)	0 (0)



Dentro de las características basales se puede observar un alto porcentaje de pacientes con hipertensión arterial sistémica tanto para el grupo de rivaroxaban como acenocumarina (80 y 97%), con bajo índice de antecedente previo de eventos vasculares isquémicos (11 y 13.5%). El puntaje de CHA2DS2- VASc predominó de 1-4 para ambos grupos.

La clase funcional se encontró sin ningún porcentaje en NYHA IV para acenocumarina comparado con 7% con rivaroxaban.

Se administró acenocumarina vía oral ajustado a pruebas de laboratorio por INR con meta de INR entre 2-3; así como se administró rivaroxaban 20 mg al día en el otro grupo.

Se hizo seguimiento clínico y ecocardiográfico, así como en caso de sospecha de evento vascular cerebral se realizó Tomografía de cráneo.

Se valoraron a los pacientes en el periodo de Diciembre de 2011 a Mayo de 2012

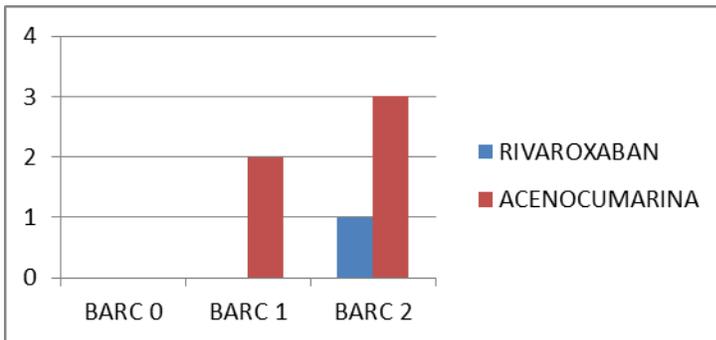
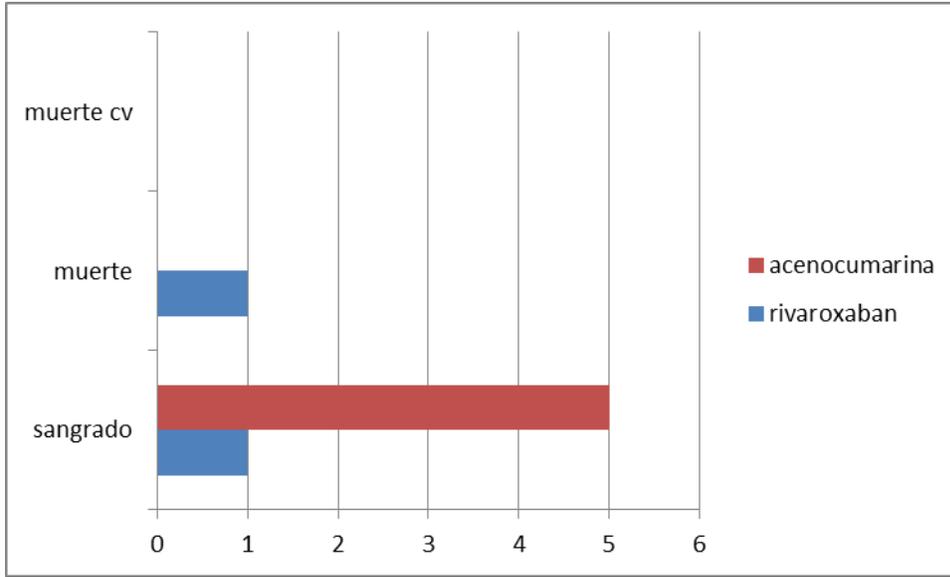
VALORES DE INR			
	acenocumarina (n)	rivaroxaban (n)	total (n)
2 A 3	19	1	20
<2	7	25	32
>3	11	0	11
TOTAL	37	26	63

En el seguimiento solo 1 paciente falleció del grupo de rivaroxaban, ya que la paciente además de presentar fibrilación auricular tenía comorbilidad de cetoacidosis diabética y falleció por causas no cardiovasculares.

Con respecto al punto primario de estudio por sangrado, se observó 5 casos (13.5%) con acenocumarina comparado con solo 1 caso (4.5%) del grupo de rivaroxaban, se analizó de estos mismos la clasificación de BARC siendo BARC2 en 3.8% en rivaroxaban comparada con 8.1% en el grupo de acenocumarina. No se reportó ningún caso de eventos hemorrágicos cerebrales ni sangrado mayor en ambos grupos.

OBJETIVOS PRIMARIOS DE SEGURIDAD

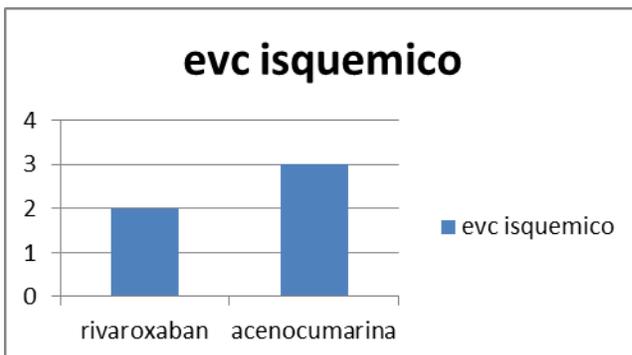
	rivaroxaban	acenocumarina
sangrado	1(4.5)	5(13.51)
muerte	1(4.34)	0(0)
muerte cv	0 (0)	0(0)



CLASIFICACION DE BARC (HEMORRAGIA)

	rivaroxaban n(%)	acenocumarina n(%)
0	0(0)	0(0)
1	0(0)	2 (0)
2	1 (3.8)	3(8.1)

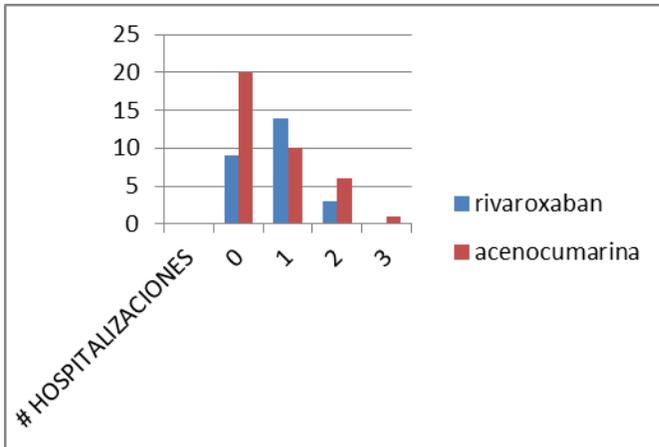
En el análisis de eficacia con respecto a eventos isquémicos no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos (7.6 vs 8.1%). No se reportó ningún caso de trombo intracavitario en el seguimiento.



EVENTOS VASCULARES CEREBRALES ISQ.

Rivaroxaban n(%)	Acenocumarina n(%)
2 (7.6)	3(8.1)

Se realizo un analisis secundario por numero de hospitalizaciones con 0-1 hospitalizaciones en el 87% para el grupo de rivaroxaban, y con 0-1 hospitalizaciones en el 81% para el grupo de acenocumarina. Solo el 18% de este ultimo grupo tuvo entre 2-3 hospitalizaciones por causa cardiovascular (control de frecuencia ventricular, cardioversion farmacologica, colocacion de marcapaso cardiaco mas antiarritmicos para modular la frecuencia cardiaca y manejo de falla cardiaca).

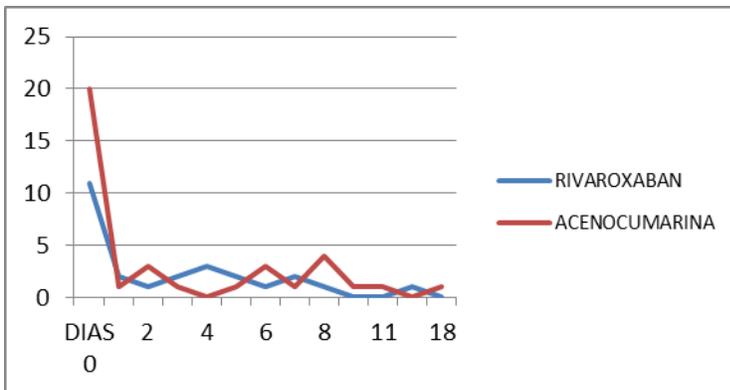


NUMERO DE HOSPITALIZACIONES

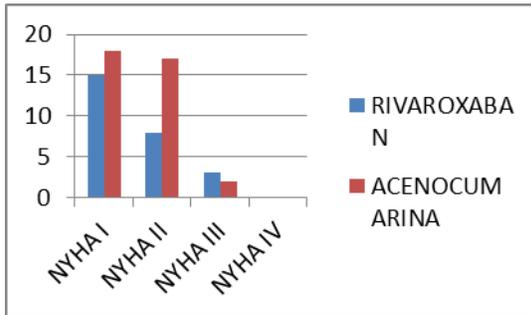
	Rivaroxaban n(%)	Acenocumarina n(%)
0	n(%)	n(%)
1	14(53.8)	10(27.02)
2	3(11.5)	6(16.21)
3	0(0)	1 (2.7)

DIAS HOSPITALIZACION

DIAS	Rivaroxaban n(%)	Acenocumarina n(%)
0	11	20
1	2	1
2	1	3
3	2	1
4	3	0
5	2	1
6	1	3
7	2	1
8	1	4
10	0	1
11	0	1
16	1	0
18	0	1



Se observó además mejoría en clase funcional, en donde se observa que los 2 pacientes en clase funcional IV del grupo de rivaroxaban pasaron a clase funcional III y con tendencia a la mejoría en ambos grupos.



NYHA	Rivaroxaban n(%)	Acenocumarina n(%)
I	15 (57.69)	18 (48.64)
II	8 (30.7)	17(45.9)
III	3 (11.5)	2(5.4)
IV	0 (0)	0 (0)



CONCLUSIONES

En nuestro estudio comparamos rivaroxaban con acenocumarina y demostramos que el primero es un fármaco el cual previene de manera eficaz eventos tromboembólicos cerebrovasculares (7.6 vs 8.1%), con una reducción en los episodios de hemorragia comparado con el grupo de acenocumarina (4.5 vs 13 %), presentando principalmente sangrado no mayor clasificación BARI 2 en 3.8% vs 8.1% contra acenocumarina.

Cabe señalar a pesar de reportarse un evento de muerte en nuestro estudio, este no fue de origen cardiovascular, ni por evento hemorrágico, ya que la paciente por otras comorbilidades presentó el deceso.

Nuestro estudio incluyó a población de edad mayor de 75 años, con un riesgo embólico intermedio, sin presentar efectos adversos demostrados en los criterios de seguridad. Sin embargo existió solo un 52% de pacientes en rango de INR óptimo en el grupo con acenocumarina. Esto puede ser explicado por que sabemos que este fármaco puede tener variabilidad con los alimentos y fármacos que pudiese alterar sus niveles de eficacia.

Concluimos que rivaroxaban es una alternativa real en la anticoagulación oral de los pacientes con fibrilación auricular, comparado con acenocumarina para la prevención de eventos vasculares y reducción de hemorragia.

Anexos:

Puntuación CHA2DS2-VASc y tasa de accidente cerebrovascular

Factores de riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolias en la FA no valvular	
Factores de riesgo «mayores»	Factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes»
Accidente cerebrovascular previo, AIT o embolia sistémica; edad ≥ 75 años	Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda moderada a grave (FEVI $\leq 40\%$); hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad 65-74 años, enfermedad vascular ^a

Enfoque basado en factores de riesgo expresado como un sistema de puntuación, con el acrónimo CHA2DS2-VASc

(Nota: la máxima puntuación es 9, ya que la edad puede contribuir con 0, 1 o 2 puntos)

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular ^a	1
Edad 65-74 años	1
Categoría de sexo (es decir, sexo femenino)	1
Puntuación máxima	9

Tasa ajustada de accidente cerebrovascular de acuerdo con la puntuación CHA2DS2-VASc

Puntuación CHA2DS2-VASc	Pacientes (n = 7.329)	Tasa ajustada de ACV (%/año) ^b
0	1	0
1	422	1,3
2	1.230	2,2
3	1.730	3,2
4	1.718	4
5	1.159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (documentada por ecocardiografía, ventriculografía isotópica, cateterización cardíaca, imagen cardíaca por resonancia magnética, etc.).

^aInfarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica. Las tasas actuales de accidente cerebrovascular en las cohortes contemporáneas pueden variar respecto a estos cálculos.

^bBasado en Lip et al⁵³.

Véase el texto para las definiciones.



CLASIFICACION DE BARC PARA HEMORRAGIA

Tipo 0: ausencia de sangrado.

Tipo 1: Sangrado que no es activo y no obliga al paciente a solicitar estudios no programado, hospitalización o el tratamiento de un profesional de la salud. Los ejemplos hematomas, epistaxis y sangrado hemorroidal

Tipo 2: Cualquier signo evidente de la hemorragia (por ejemplo, más sangrado que podría esperarse para una circunstancia clínica, incluyendo el sangrado encontrado solo por imágenes) que no cumple los criterios para el sangrado tipo 3 BARC, hemorragia de tipo 4 BARC (CABG relacionados), o Tipo 5 BARC sangrado (hemorragia fatal) que es activo. El sangrado obliga la realización de estudios de diagnóstico, hospitalización o tratamiento por un profesional de la salud. En particular, el sangrado debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- 1) Exigir la intervención: se define como tratamiento médico o quirúrgico guiado por un profesional de la salud para detener o tratar el sangrado como la suspensión temporal o permanente, o cambiar la dosis de un medicamento o el fármaco en estudio. Los ejemplos incluyen reparación quirúrgica, compresión, drenaje o la cauterización de un sitio de sangrado, la reversión del antagonismo de vitamina K, la administración de protamina, la administración local de lidocaína para reducir el sangrado; o un cese temporal / permanente o reducción en la dosis de la terapia antiplaquetaria o antitrombina
- 2) que requieran envío para hospitalización a un mayor nivel de atención medico

Tipo 3: Elementos de la definición debe incluir estudio clínico, de laboratorio y datos de imágenes, según respuesta médica a la hemorragia. Con el fin de frenar la influencia del juicio médico y toma de decisiones, con compromiso hemodinámico y requerimiento de transfusión

Se subclasifican en:

a. Tipo de BARC 3a sangrado

Hemorragia intracraneal (no incluye los sangrados microscópicos; incluye intraespinal).

Subcategorías, confirmada por autopsia o imágenes o LP comprometer la visión Intraocular (aunque sea temporalmente) Sangrado evidente, reducción mayor de hemoglobina > 5 g / dL (caída de la hemoglobina siempre está relacionado con sangrado) taponamiento cardiaco.

Hemorragia que requiere una intervención quirúrgica o percutánea para su control (excluye dental / nariz / piel / hemorroides) o agentes inotrópicos

b. Tipo de BARC 3b sangrado

Cualquier transfusión de sangre abierta, sangrado evidente descenso de la hemoglobina, más 3 a 5 g / dl,



Tipo 4 de BARC

- 1) BARC CABG: Relacionado a cirugía de revascularización , el sangrado debe incluir los mismos criterios de una hemorragia mortal, hemorragia intracraneal, la necesidad de intervención para controlar el sangrado y el número de transfusiones como para BARC no CABG sangrado relacionado, debe incluir los criterios específicos para la cantidad de drenaje torácicos, si el sangrado no se define como de tipo 3 BARC, no se contará como un evento, los intervalos de tiempo específicos para acontecimientos relacionados a cirugía: hasta 48 horas para las transfusiones y la hemorragia intracraneal. Es conveniente que no habrá ventana de tiempo para la aparición de una hemorragia mortal.

Tipo 5: hemorragia mortal. Hemorragia fatal es la hemorragia que causa directamente la muerte sin otra causa explicable.

Sangrado BARC Fatal se clasifica como definitivo o probable de la siguiente manera:

- 1) una hemorragia mortal definitiva es el sangrado que se observa directamente o confirmado en la autopsia o por imagen.
- 2) hemorragia fatal probable es el sangrado que es clínicamente sospechoso como la causa de la muerte, pero la hemorragia no se observa directamente y no hay ninguna autopsia o imágenes de confirmación. El sitio de la hemorragia fatal se especifica como intracraneal, gastrointestinal, retroperitoneal, pulmonar, pericardio, GU, o de otro tipo.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

-
- ¹ A. S Go et al., «Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults», *JAMA: the journal of the American Medical Association* 285, no. 18 (2001): 2370.
- ² P. Kirchhof et al., «Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary», *European heart journal* 28, no. 22 (2007): 2803.
- ³ R. Hobbs et al., «Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular» (2010).
- ⁴ A. Jahangir et al., «Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients With Lone Atrial Fibrillation», *Circulation* 115, no. 24 (2007): 3050
- ⁵ Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864–70.
- ⁶ A Waldo, «Anticoagulation: Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation», *Medical Clinics of North America* 92, no. 1 (Enero 2008): 143-159.
- ⁷ MH Yacoub and JJM Takkenberg, Will heart valve tissue engineering change the world?, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2 (2005), pp. 60–61
- ⁸ SD Berkowitz, Antithrombotic therapy after prosthetic cardiac valve implantation: potential novel antithrombotic therapies, *Am Heart J* 142 (2001), pp. 7–13.
- ⁹ Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH. Long-term performance of heart valve prostheses. *Curr Prob Cardiol* 2000; 25: 75–154.
- ¹⁰ Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH. Long-term performance of heart valve prostheses. *Curr Prob Cardiol* 2000; 25: 75–154.
- ¹¹ J. C.J Sun et al., «Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends», *The Lancet* 374, no. 9689 (2009): 565–576.
- ¹² Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000; 101: 1083–86.
- ¹³ Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, Rosen AB, Hieblinger MD, Goldhaber SZ. Comparison of efficacy, safety, and cost of lowmolecular- weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 247–50.
- ¹⁴ Salem DN, O’Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133: 593S–629S.
- ¹⁵ D. Hurley, «FDA Approval Sought for Rivaroxaban to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation», *Neurology Today* 11, no. 4 (2011): 22.
- ¹⁶ Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(5):549-558.
- ¹⁷ Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement
- ¹⁸ Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis. The EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. [Epub ahead of print July 11, 2008].
- ¹⁹ Kubitza D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(9):981-990.
- ²⁰ Rivaroxaban FDA DDAC document. www.fda.gov
- ²¹ Burghaus R, K Coboecken, Gaub T, L Kuepfer, Senses A, et al. (2011) Evaluación de la eficacia y seguridad de rivaroxaban Usando un modelo computacional para la coagulación de la sangre. *PLoS ONE* April 2011 | Volume 6 | Issue 4 | e17626



²² Pérez-Gómez et al., Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation (naspeaf), JACC Vol. 44, No. 8, 2004, October 19, 2004:1557–66

²³ Michael Gibson; State of the Art in the Adjudication of Cardiovascular Endpoints