

## COMENTARIO EDITORIAL

# Reversores de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular. ¿La respuesta para las hemorragias graves?



Carlos Escobar

Carlos Escobar<sup>a</sup>, Borja Rivero<sup>a</sup>, Andrea Severo<sup>a</sup>

La fibrilación auricular (FA) es actualmente la arritmia más frecuente en todo el mundo, con una prevalencia estimada de entre el 2% y el 4% (1,2). En España, el estudio OFRECE mostró una prevalencia del 4,4% en adultos mayores de 40 años (3). Sin embargo, la prevalencia de FA está aumentando como consecuencia del envejecimiento poblacional, la intensificación del despistaje diagnóstico y del aumento de determinadas comorbilidades asociadas al desarrollo de la FA, como la hipertensión arterial, la diabetes, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardiaca (1,4). La FA produce un aumento marcado de la morbimortalidad, especialmente por el incremento marcado en el riesgo de ictus y eventos embólicos, que se asocian con una elevada mortalidad y discapacidad (5,6).

La anticoagulación constituye el tratamiento de elección para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA (7). Aunque los antagonistas de la vitamina K (AVK) son eficaces, tienen numerosas limitaciones, que incluyen la estrecha ventana terapéutica, la variabilidad en la respuesta anticoagulante, o la dificultad en mantener el INR en rango terapéutico, entre otros, lo que dificulta su empleo en la práctica clínica (8,9). Pero más importante, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se han convertido en el tratamiento anticoagulante de elección en la mayoría de los pacientes con FA debido a su mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con los AVK, con una reducción clara de los eventos graves, tanto en los ensayos clínicos, como en los estudios de vida real (10-12). Sin embargo, según los datos de los grandes registros observacionales, hasta un 20% de los pacientes tiene prescrita una dosis inadecuada del mismo, sobre todo por miedo a las complicaciones hemorrágicas, lo que resta eficacia a la terapia anticoagulante sin reducir el riesgo de sangrados (13).

Con respecto a las hemorragias asociadas a la anticoagulación, los ensayos clínicos pivotaes mostraron que, si bien el riesgo anual de hemorragias mayores era del 3,1-3,6% con warfarina y del 2,1-3,6% con los ACOD (14-17), las tasas anuales de hemorragia mortal fueron del 0,3-0,5% y del 0,19-0,23%, respectivamente (14-17), lo que implica que el riesgo de sangrado mortal en pacientes que han presentado un evento hemorrágico mayor sea del 11-14% para los AVK y del 5,6-7,6% para los ACOD (18). Por lo tanto, aunque las hemorragias graves no suponen una complicación demasiado frecuente con el uso de ACOD, cuando se producen, éstas se pueden asociar a una significativa morbimortalidad, lo que hace necesario un manejo óptimo de las mismas. A pesar del uso creciente de ACOD, existen dudas sobre el tratamiento de las hemorragias graves debido a la falta de estudios de calidad en estas situaciones, estando la mayoría de las recomendaciones basadas en estudios retrospectivos o en opiniones de expertos (19). Actualmente, en caso de hemorragias graves potencialmente mortales, si existe disponibilidad, se recomienda el uso de antidotos específicos o en su defecto del complejo de protrombina de cuatro factores (19). Sin embargo, desconocemos su efectividad real y el beneficio que se obtiene con su uso, lo que hace necesario nuevos estudios que nos permitan saber cómo, cuándo y qué usar.

En este sentido, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los antidotos o agentes reversores de los ACOD en pacientes con sangrado grave secundario a los mismos, Gómez-Outes y cols. (20) llevaron a cabo un meta-análisis en el que se incluyeron un total de 60 estudios con 4.735 pacientes, de los cuales 2.688 recibieron concentrado de complejo protrombínico, 1.111 idarucizumab y 936andexanet. A pesar del uso de estos agentes, la mortalidad observada fue elevada (18%), siendo superior en aquellos pacientes con hemorragia intracraneal

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

(20%) frente a aquellos con sangrado extracraneal (15%). En un 78,5% de los casos se alcanzó una hemostasia efectiva, observándose tasas similares independientemente del agente reversor empleado. La incapacidad para alcanzar una hemostasia eficaz fue el mayor predictor de mal pronóstico, con un riesgo relativo de mortalidad de hasta 3 veces superior. Además, el riesgo de tromboembolismo tras el empleo del agente reversor fue del 4,6%, siendo superior con andexanet (10.7%). Asimismo, la tasa de resangrado fue del 13,2%, ocurriendo en el 78% de los casos tras reintroducir la anticoagulación. La anticoagulación se reintrodujo en un 57% de los pacientes, tras una media de 11 días desde el ingreso (20).

En primer lugar, hay que señalar que se trata de una revisión exhaustiva, con un gran tamaño muestral y en la que se han incluido numerosos estudios recientes (la mitad son posteriores al año 2020), por lo que aporta una visión global de la evidencia disponible actualmente acerca del empleo de estos fármacos y de sus resultados. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones que también hay que considerar para poder poner en contexto los resultados que nos ofrecen. Así, la principal limitación, como reconocen los propios autores del artículo, es que la mayoría de los estudios analizados (48 de los 60 analizados) son retrospectivos, diez prospectivos y sólo dos fueron ensayos clínicos. Por lo tanto, la calidad de los estudios incluidos es limitada. Además, sólo se dispuso de grupos control adecuados en los ensayos clínicos. Por otro lado, hay una serie de datos clínicamente relevantes de los que no se aporta información, como son el tiempo desde la última dosis de anticoagulante, la dosis administrada del agente reversor, o las medidas de soporte adicionales empleadas. También es relevante señalar que los criterios para definir tanto la hemorragia grave como la hemostasia eficaz fueron complejos y subjetivos, difiriendo entre los distintos estudios. En consecuencia, aunque importantes, los resultados de este meta-análisis deben ser interpretados con cautela (20).

Por otra parte, resulta preocupante la elevada mortalidad asociada a la ausencia de una hemostasia eficaz, lo que recalca la necesidad de emplear otras medidas adicionales (otros agentes u otras modalidades de tratamiento, ya sean de soporte o intervencionistas). Además, las tasas de tromboembolismo tras el tratamiento con el agente reversor fueron sustanciales, por lo que también debe ser tenidas en cuenta, lo que indica la dificultad en el manejo adecuado de estos pacientes. Sin embargo, las mayores tasas de tromboembolismo observadas en el caso del andexanet deben tomarse con cautela ante la au-

sencia de una comparación directa prospectiva con otros agentes reversores. De hecho, en la actualidad se encuentra en marcha un ensayo clínico en el que se está comparando andexanet frente al tratamiento estándar en pacientes con hemorragia intracraneal asociada con inhibidores orales del Factor Xa (n=900), que aportará sin duda más evidencia al respecto (NCT03661528).

No obstante, un dato esperanzador es que la mortalidad asociada a las hemorragias intracraneales haya disminuido con el tiempo, siendo de aproximadamente un 20% frente a las cifras cercanas al 40-50% recogidas 10 años atrás en los principales ensayos con ACOD, en los que el uso de los agentes reversores era anecdótico (21,22). Sin embargo, las tasas de discapacidad moderada-severa (mRS 3-5) continúan siendo preocupantemente elevadas (52%), por lo que queda aún mucho camino por recorrer en este sentido (20).

En definitiva, este meta-análisis pone de manifiesto los resultados relativamente pobres en pacientes con hemorragias graves, en términos no solo de mortalidad sino también de discapacidad, a pesar del uso de agentes reversores, lo que indica la necesidad de realizar más estudios que nos ayuden a comprender y mejorar el manejo de estos pacientes, incluyendo no sólo la comparación entre los distintos agentes reversores, sino también el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento (20). En cualquier caso, la disponibilidad de agentes reversores de la anticoagulación supone una herramienta más en el arsenal terapéutico y deberían reforzar la indicación de ACOD en la prevención del ictus. De hecho, no hay que olvidar que la morbimortalidad asociada a los ictus isquémicos como resultado de la ausencia o inadecuada anticoagulación en los pacientes con FA sigue siendo claramente superior a las potenciales complicaciones asociadas a la hemorragia, sobre todo con los ACOD (18). Por lo tanto, la prioridad debe seguir siendo la prevención del ictus en los pacientes con FA, previniendo al máximo el desarrollo de hemorragias con el tratamiento anticoagulante (control estricto de la hipertensión arterial, favorecer el empleo de ACOD frente a AVK, evitar el uso concomitante de antiagregantes, etc.) (1,19). Sólo en aquellos casos de riesgo extremo de sangrado con incapacidad para reintroducir la anticoagulación, el cierre de orejuela constituye una alternativa segura y debería considerarse (1).

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Carlos Escobar. Correo electrónico: escobar\_cervantes\_carlos@hotmail.com

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-e743.
3. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martin JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746-2751.
5. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142:1489-1498.
6. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet*. 2016;388:1161-1169.
7. Escobar Cervantes C, Barrios Alonso V. Los anticoagulantes directos hoy. *Med Clin (Barc)*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.07.001>
8. Ferrari F, da Silveira AD, Martins VM, Franzoni LT, Zimerman LI, Stein R. Direct-Acting Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: What's New in the Literature. *Cardiol Rev*. 2021;29:120-130.
9. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-776.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
11. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14-20.
12. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:305-316.
13. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007633.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
17. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
18. Escobar C, Camm AJ. Changing paradigms: from prevention of thromboembolic events to improved survival in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:837-843.
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 25 Epub ahead of print, doi: 10.1093/europace/euab065.
20. Gómez-Outes A, Alcobilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2987-3001.
21. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-1517.
22. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45: 1304-1312.