

## PERSPECTIVA NEUROLÓGICA EN LA ELECCIÓN DEL ANTICOAGULANTE ORAL DIRECTO PARA LA PREVENCIÓN DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN FIBRILACIÓN AURICULAR

SEBASTIÁN F. AMERISO, VIRGINIA A. PUJOL LEREIS

*Centro Integral de Neurología Vascular, Departamento de Neurología, FLENI, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** La fibrilación auricular no valvular (FA) es la arritmia con potencial embólico más prevalente y una de las principales y crecientes causas de accidente cerebrovascular isquémico (ACVi). El principal objetivo del uso de la anticoagulación en pacientes con FA es la prevención del ACVi. Hasta hace poco tiempo, la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVKs) era la única opción disponible. Los anticoagulantes orales directos (DOACs) como el inhibidor directo de la trombina, dabigatrán, o los inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, tienen un perfil de efectividad/seguridad más favorable en comparación con los AVKs. No existen estudios que comparen la efectividad de los DOACs entre sí. La elección del DOAC depende de múltiples factores específicos del paciente, preferencias del médico, costos y accesibilidad. Entre 1-2% de los pacientes correctamente tratados con un DOAC intercorre con un ACVi cada año. La posibilidad de contar con un agente reversor debería ser tenida en cuenta en el momento de la elección del DOAC, especialmente por el riesgo residual de ocurrencia de ACVi. En la actualidad, en nuestro país solo el dabigatrán cuenta con un agente reversor disponible y lo convierte en el único DOAC que no contraindica el uso de trombolisis intravenosa con rtPA. Esta situación debería ser considerada en el momento de la elección del DOAC para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA.

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular isquémico, trombolisis endovenosa, anticoagulantes directos, fibrilación auricular, indicación racional

**Abstract** *Neurological perspective in the choice of direct oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation*

Non-valvular atrial fibrillation (AF) is the most prevalent arrhythmia with high embolic potential, and one of the main and growing causes of stroke. The main objective of anticoagulation in patients with AF is prevention of stroke. Until recently, anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) was the only available option. Direct oral anticoagulants (DOACs), such as the direct thrombin inhibitor dabigatran, or the direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, have a more favorable effectiveness/safety profile compared to VKAs. There are no studies comparing the efficacy of DOACs with each other. The choice of a DOAC arose from patient characteristics, physician preferences, cost, and accessibility. Between 1-2% of patients correctly treated with a DOAC experience a stroke each year. The possibility of having a reversal agent should be taken into account when choosing a DOAC, especially due to the residual risk of stroke occurrences even under DOACs. Currently, in our country only dabigatran has a reversing agent available, making it the only DOAC that does not contraindicate the use of intravenous thrombolysis. This should be taken into account when choosing the DOAC for the prevention of thromboembolic events in patients with AF.

**Key words:** ischemic stroke, intravenous thrombolysis, direct anticoagulants, atrial fibrillation, rational indication

### PUNTOS CLAVE

- El uso extendido de los anticoagulantes orales directos para la prevención de eventos tromboembólicos en fibrilación auricular exige una elección racional de los mismos
- Algunos pacientes con fibrilación auricular sufren de accidente cerebrovascular isquémico aun bajo tratamiento adecuado con anticoagulantes orales directos.
- La posibilidad de reversión del efecto de los anticoagulantes orales posibilita nuevos escenarios terapéuticos.
- Se debe tener en cuenta la posibilidad de reversión en contexto de un accidente cerebrovascular isquémico agudo como un punto primordial en la elección del anticoagulante oral directo

La fibrilación auricular no valvular (FA) es la arritmia con potencial embolígeno más prevalente en el mundo y una de las principales y crecientes causas de accidente cerebrovascular isquémico (ACVi), especialmente en poblaciones en envejecimiento<sup>1</sup>. El objetivo fundamental en el uso de la anticoagulación en pacientes con FA radica en la prevención de complicaciones embólicas graves como el ACVi<sup>2</sup>. El anticoagulante ideal sería un agente oral, con características farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, un rápido inicio de acción, potencial reversión rápida del efecto anticoagulante, efectos secundarios mínimos e interacciones mínimas con otros medicamentos o alimentos. Hasta hace poco tiempo, la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) era la única opción farmacológica de tratamiento preventivo del ACVi y embolias sistémicas secundarias a FA<sup>2</sup>. El advenimiento de anticoagulantes orales directos (DOACs) como el inhibidor directo de la trombina, dabigatrán, o los inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, con un perfil de efectividad/seguridad más favorable en comparación con los AVKs, ha abierto una nueva ventana de posibilidades en el manejo de los pacientes<sup>3-6</sup>. Es posible que en el futuro otras estrategias anticoagulantes como el uso de inhibidores directos del factor XIa sean testeados en estos escenarios<sup>7</sup>. No existen estudios comparativos aleatorizados entre los diferentes DOACs y la decisión de su elección habitualmente se basa en preferencias del médico y del paciente, costos, accesibilidad y estrategias de comercialización sin sustento científico sólido. Los ensayos que demostraron la eficacia de los DOACs en prevención de ACVi secundario a FA, también revelaron que un porcentaje de los pacientes bajo tratamiento con DOACs sufría igualmente un ACVi o embolia sistémica (1.11% por año para dabigatrán 150 mg, 2.10% por año para rivaroxabán 1.27% por año para apixabán y 1.57% por año para edoxabán 60 mg)<sup>3-6</sup>. En el escenario de un ACVi agudo, el tratamiento fibrinolítico con rtPA es la estrategia más efectiva para mejorar el pronóstico de los pacientes en las primeras 4-5 horas<sup>8</sup>.

Un aspecto poco abordado en la literatura y en foros de opinión de expertos es que, idealmente, los pacientes con FA deberían ser anticoagulados con drogas que puedan revertirse para permitir el tratamiento adecuado del ACVi con fibrinolíticos.

Las guías de manejo de pacientes con ACV agudo contraindican la trombolisis endovenosa en pacientes que recibieron tratamiento con DOACs en las últimas 48h por el aumento del riesgo de sangrado, sin mencionar la posibilidad actual de revertir rápidamente el efecto anticoagulante<sup>9-11</sup>. La influencia de varios factores en la actividad de los DOACs (p. ej., función renal, edad, medicación concomitante y dosis utilizada) determina que el tiempo desde la última ingesta sea un sustituto poco confiable a estudios de coagulación específicos. Las pruebas tradicionales de coagulación tienen una fiabilidad limitada en la medición de los efectos anticoagulantes de los DOACs<sup>12, 13</sup>, y la medición de los niveles de DOACs, aunque posible, es compleja y tiene una disponibilidad escasa en la práctica cotidiana<sup>14</sup>. Por lo tanto, este subgrupo de pacientes habitualmente se excluye de la trombolisis endovenosa, y no recibe un tratamiento efectivo para el ACVi agudo.

Con el inicio del uso de los DOACs en la población general, se estima que alrededor del 1% de los pacientes con ACVi agudo candidatos a recibir rtPA endovenoso estarían anticoagulados con los mismos<sup>15</sup>. Sin embargo, con la propagación de su indicación, este porcentaje podría ser aún mayor, limitando el uso de un tratamiento altamente efectivo en un elevado número de pacientes. Un reciente registro suizo reportó que el 20% de los pacientes ingresados por ACVi agudo que poseían antecedente de FA estaban anticoagulados con DOACs<sup>16</sup>.

Actualmente existen 2 agentes específicos para revertir el efecto anticoagulante de los DOACs. El idarucizumab, específico para la reversión del dabigatrán, que se encuentra disponible en varios países, incluido Argentina, y el andexanet alfa, reversor de los antagonistas del fXa y de las heparinas, que no está disponible comercialmente en nuestro país<sup>17</sup>.

Idarucizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une en forma específica e irreversible al dabigatrán, inactivándolo de manera inmediata<sup>18, 19</sup>. Al ser un anticuerpo específico no interactúa con la trombina, no activa a las plaquetas y no promueve ni atenúa la generación de trombina<sup>20</sup>. Se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 2.5 gramos (dosis final 5 gramos), a pasar en 5-10 minutos como inyección en bolo. No es necesario contar antes del uso de idarucizumab con estudios de hemostasia ni dosaje de dabigatrán, y su efecto antagonista del dabigatrán comienza en menos de 5 minutos, siendo muy simple su uso en una situación de emergencia. Además, por su efecto transitorio sin actividad residual, se puede reiniciar el tratamiento anticoagulante con dabigatrán

a las 24 h del uso de idarucizumab<sup>21</sup>. El estudio RE-VERSE AD confirmó la eficacia de la droga en pacientes con un episodio de sangrado no controlado o necesidad de cirugía o procedimiento invasivo de urgencia que no podían ser demorados al menos 8 h y que requerían de una hemostasia normal<sup>22</sup>. No se presentaron otras complicaciones relacionadas con el agente reversor, ni autoanticuerpos significativos o persistentes<sup>22</sup>. Sin bien el estudio no incluyó pacientes con necesidad de uso de rtPA por un ACVi agudo, este escenario representaría, en nuestra opinión, una situación clínica homologable al de los pacientes estudiados en RE-VERSE AD donde una situación médica implica la necesidad de una rápida reversión del efecto anticoagulante.

Andexanet alfa es un factor Xa recombinante modificado para ser catalíticamente inactivo y no participar en la cascada de coagulación. Sin embargo, mantiene su capacidad de unirse e inactivar de manera no permanente a los inhibidores del factor Xa<sup>23</sup>. Su utilidad en el escenario del ACVi y su utilización previa a la fibrinólisis podría estar limitada por el rebote en la actividad anticoagulante que hace necesaria una infusión más prolongada<sup>24</sup>.

A pesar de la exclusión de pacientes cursando un ACVi agudo en el estudio RE-VERSE AD<sup>22</sup>, varios reportes aislados y series de casos proporcionan evidencia creciente de que la reversión de dabigatrán por idarucizumab seguido de fibrinólisis intravenosa con rtPA en el ACVi isquémico agudo es efectiva y segura<sup>25-30</sup>. Las últimas guías europeas de manejo de ACVi agudo ubican el uso de idarucizumab como recomendación de expertos<sup>11</sup>.

La decisión de uso de idarucizumab previo a rtPA es clínica y no necesita basarse en estudios especiales de coagulación. Incluso en imitadores de ACV (ej., convulsiones, migraña, etc.), la aplicación de idarucizumab no provoca efectos secundarios graves frecuentes más allá de la antagonización de dabigatrán<sup>22</sup>. Además, de ser necesario, la siguiente dosis regular de dabigatrán se podría administrar según lo programado.

## Discusión

Los DOACs han demostrado un excelente perfil de seguridad y efectividad para la prevención del ACVi en pacientes con FA generando un crecimiento exponencial en su indicación en todo el mundo, inclusive en la Argentina, pese a los mayores costos. La elección del tipo específico de DOAC dependerá de múltiples factores. Sin embargo, un punto poco tenido en cuenta es que los pacientes con FA deberían ser anticoagulados con drogas que puedan revertirse para permitir el tratamiento adecuado de un eventual ACVi con fibrinolíticos. La posibilidad de contar con un agente reversor debería considerarse al momento de la elección del DOAC si el paciente fuera candidato tanto a dabigatrán como a inhibidores directos del factor

Xa. Estas posibilidades, riesgos, ventajas y limitaciones del uso de cada DOACs deben ser comunicadas al paciente a la hora de iniciar un esquema de prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA.

**Conflicto de intereses:** Sebastián Ameriso ha recibido honorarios por su participación en ensayos clínicos de investigación patrocinados por la industria y consultorías científicas, apoyo económico para conferencias y subvención de proyectos iniciados por investigador de Bayer, Pfizer, Astra Zeneca y Boehringer Ingelheim. Virginia Pujol Lereis ha recibido honorarios por su participación en ensayos clínicos de investigación patrocinados por la industria y consultorías científicas, y apoyo económico para conferencias de AstraZeneca, Biogen y Boehringer Ingelheim.

## Bibliografía

- Otite FO, Khandelwal P, Chaturvedi S, Romano JG, Sacco RL, Malik AM. Increasing atrial fibrillation prevalence in acute ischemic stroke and TIA. *Neurology* 2016; 87: 2034-42.
- Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1066-81.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
- Al-Horani RA. Factor XI(a) inhibitors for thrombosis: an updated patent review (2016-present). *Expert Opin Ther Pat* 2020; 30: 39-55.
- Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA* 2015; 313:1451-62.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344-e418.
- Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, et al. Consensus on acute ischemic stroke. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 Suppl 2: 1-46.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6:I-LXII
- Diener HC, Foerch C, Riess H, Röther J, Schröth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol* 2013; 12: 677-88.
- Ebner M, Birschmann I, Peter A, Härtig F, et al. Emergency coagulation assessment during treatment with direct oral anticoagulants. *Stroke* 2017; 48: 2457-63.
- Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, et al. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: experience with a

- standard operation procedure in clinical practice. *J Stroke* 2017; 19: 347-55.
15. Pfeilschifter W, Farahmand D, Niemann D, et al. Estimating the quantitative demand of NOAC antidote doses on stroke units. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 415-20.
  16. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, et al. Prior Anticoagulation in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol* 2021; 89: 42-53.
  17. Presentación del producto PRAXBIND/IDARUCIZUMAB. En: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Abril\\_2017/Dispo\\_3926-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_3926-17.pdf), consultado junio 2022.
  18. Schiele F, van Ryn J, Canada K. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554-62.
  19. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015; 132: 2412-22.
  20. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 26-32.
  21. Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. Restarting dabigatran etexilate 24 h after reversal with idarucizumab and redosing idarucizumab in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1654-56.
  22. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - Full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-41.
  23. Lu G, De Guzmán FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-51.
  24. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-24.
  25. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke* 2016; 47: 1936-38.
  26. Pkijja S, Sztrihá LK, Mutzenbach SJ, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs* 2017; 31: 747-57.
  27. Harsha KJ, Thirunavukkarasu S, Butcher K. Acute stroke thrombolysis following dabigatran reversal using idarucizumab. *Neurol India* 2019; 67: 568-70.
  28. Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 619-23.
  29. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in germany-updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020; 15: 609-18.
  30. Kallmünzer B, Pott M, Schwab S. Letter by Kallmünzer et al regarding article "Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis". *Stroke* 2020; 51: e130-1.