



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Patrón tromboelastográfico en pacientes anticoagulados con rivaroxabán por fibrilación auricular



Susana Pacheco Jaramillo^a, Andrés F. Buitrago Sandoval^{b,*},
Leidy P. Prada Romero^c, Viviana Mojica Manrique^a, Fernando Raffán Sanabria^d,
Lina V. Posada Cortázar^a y Henry A. Altamar Llanos^a

^a Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

^b Sección de Cardiología, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^d Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 24 de junio de 2015; aceptado el 2 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 26 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular;
Tratamiento
anticoagulante;
Anticoagulantes;
Coagulación

Resumen

Introducción: La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente y se asocia con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, que requieren tratamiento anticoagulante. En la actualidad no existe un examen que permita monitorizar el rango terapéutico cuando se usan nuevos anticoagulantes.

Objetivo: Describir los patrones tromboelastográficos en los pacientes con fibrilación auricular que reciben terapia de anticoagulación con rivaroxabán del servicio de Cardiología del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Materiales y métodos: En este estudio de corte transversal se recolectaron los datos correspondientes a 30 pacientes con fibrilación auricular que recibieron tratamiento anticoagulante con rivaroxabán a partir del 10 de julio de 2013 hasta el 06 de enero de 2015. Se describieron las características generales de la muestra, así como de los parámetros obtenidos por medio del tromboelastograma, y se compararon los patrones de tromboelastografía de acuerdo con la dosis del anticoagulante.

Resultados: La edad promedio fue 75,8 años y la principal indicación de anticoagulación fue la fibrilación auricular paroxística (56,67%). En más del 60% de los pacientes se obtuvo un tiempo de reacción prolongado y un índice de coagulación bajo. El resto de parámetros del tromboelastograma se encontraban dentro del rango normal en la mayoría de los casos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros del tromboelastograma al comparar la dosis de rivaroxabán de 15 mg versus 20 mg.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abuitrag@uniandes.edu.co (A.F. Buitrago Sandoval).

KEYWORDS

Atrial fibrillation;
Anticoagulation
therapy;
Anticoagulants;
Coagulation

Conclusión: El patrón tromboelastográfico obtenido en la mayoría de pacientes del estudio se caracterizó por un tiempo de reacción alto y un índice de coagulación bajo, posiblemente debido al efecto del inhibidor del factor Xa.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Thromboelastographic pattern in anticoagulated patients with rivaroxaban due to atrial fibrillation

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, and it is associated with a higher risk of thromboembolic events requiring anticoagulation therapy. Nowadays there is no test that allows monitoring the therapeutic range when using new anticoagulants.

Motivation: To describe thromboelastographic patterns in patients with atrial fibrillation who are taking anticoagulants with rivaroxaban in the Cardiology Department at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá.

Material and methods: The present cross-sectional study collected data relating to 30 patients with atrial fibrillation who received anticoagulation therapy with rivaroxaban between July 10th 2013 and January 6th 2015. General characteristics of the sample, as well as parameters obtained from the thromboelastography, and they were compared to the thromboelastographic patterns according to the anticoagulant dose.

Results: Average age was 75.8 years and the main indication for anticoagulation therapy was paroxysmal atrial fibrillation (56.67%). In more than 60% of patients a prolonged reaction time and low coagulation index was obtained. The remaining parameters from the thromboelastography were located within the normal range in most cases. No statistically significant differences were found in thromboelastographic patterns when comparing the 15 mg versus 20 mg rivaroxaban dose.

Conclusion: Thromboelastographic patterns obtained in most study participants were characterized by a high reaction time and low coagulation index, possibly due to the effect of the factor Xa inhibitor.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente y tiene lugar en un 1 a 2% de la población general¹. La fibrilación auricular aumenta 5 veces el riesgo de ataque cerebrovascular y 1 de cada 5 de estos se atribuye a dicha arritmia. El ataque cerebrovascular isquémico asociado a fibrilación auricular a menudo es fatal y quienes sobreviven quedan discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias².

Así mismo, la fibrilación auricular se asocia con mayor riesgo de eventos tromboembólicos y por eso está claro que una vez se valora el riesgo de trombosis y sangrado, es necesario iniciar tratamiento anticoagulante. Dentro de las opciones de manejo se cuenta con un medicamento relativamente reciente: el rivaroxabán, un inhibidor del factor Xa, cuya eficacia en comparación, con la de los inhibidores de vitamina K, ha sido demostrada en el estudio ROCKET AF^{3,4}.

A la fecha no existe un examen de laboratorio que permita monitorizar el rango terapéutico y por ende la posibilidad de sobredosificación por el uso de estos nuevos anticoagulantes orales.

De otro lado se dispone de la tromboelastografía (TEG), un método que mide las propiedades viscoelásticas de la sangre de forma dinámica y global al documentar la integración de las plaquetas con la cascada de la coagulación⁵.

El objetivo de este estudio es describir los patrones tromboelastográficos en los pacientes con fibrilación auricular que recibieron terapia de anticoagulación con rivaroxabán en el servicio de Cardiología del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (HUFSEB).

Metodología

Se realizó un estudio de corte transversal, en el que se recolectó información de los pacientes adultos con diagnóstico de fibrilación auricular que recibieron terapia de anticoagulación con rivaroxabán en el servicio de Cardiología del HUFSEB.

Se incluyeron pacientes con fibrilación auricular no valvular, con indicación de anticoagulación según el puntaje arrojado por la clasificación CHADS₂ ≥ 1, y que se hallaran en tratamiento anticoagulante con rivaroxabán en dosis de 20 mg cada día, o en dosis de 15 mg cada día en caso

de función renal deteriorada con una depuración de creatinina entre 30 - 49 ml/min.

Se excluyeron aquellos con antecedente de hipercoagulabilidad, depuración de creatinina menor a 30 ml/min, enfermedad hepática severa, hipertensión arterial mayor a 180/100 mm Hg, alteraciones conocidas de la coagulación y consumo de antiplaquetarios o cualquier otro medicamento que alterara la coagulación.

Técnica de recolección de la información

Se tomó la base de datos de la Sección de Cardiología del HUFSTB y se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular que estaban en tratamiento anticoagulante con rivaroxabán. A todos aquellos que cumplieron los criterios de inclusión se les invitó a participar del estudio y se reclutaron aquellos que firmaron el consentimiento informado.

A cada uno se le tomó una muestra de sangre venosa periférica de aproximadamente 3-5 ml en un tubo con citrato, 4 a 6 horas después de haber tomado la dosis de rivaroxabán. Esta muestra se procesó en el equipo de tromboelastografía posterior a la adición de caolín.

Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variable

Posterior a la recolección de los datos se revisó la información registrada para evitar posibles inconsistencias o duplicaciones; se verificó que los datos registrados correspondieran con el tipo de variable, su unidad, la definición conceptual, el indicador propio y la codificación en caso de aplicarse.

Se efectuaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk para menos de 200 observaciones, y posterior a esto se realizó prueba t para muestras independientes o prueba U de Mann Whitney de acuerdo con el cumplimiento o no de la distribución normal de los datos.

Las variables continuas con distribución normal se resumieron por medio del promedio y la desviación estándar, y para aquellas que no tenían una distribución normal se mostró la mediana y el rango intercuartílico. En el caso de las variables categóricas, estas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes.

Tabla 1 Características iniciales de los pacientes

Característica	n = 30
Edad, promedio (DE)	75,8 (9,64)
Hombres, n (%)	14 (46,67)
Hipertensión arterial, n (%)	24 (80)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (13,33)
Enfermedad coronaria, n (%)	7 (23,33)
Dislipidemia, n (%)	14 (46,67)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	8 (26,67)
Fibrilación auricular paroxística, n (%)	17 (56,67)
Fibrilación auricular permanente, n (%)	13 (43,33)

Resultados

El tiempo de recolección de los datos transcurrió desde el 10 de julio de 2013 hasta el 06 de enero de 2015. Se recolectaron 30 pacientes adultos que estaban en tratamiento anticoagulante con rivaroxabán por indicación médica dentro del manejo de la fibrilación auricular, y dieron su consentimiento para participar dentro del estudio.

La edad promedio de los pacientes fue de 75,8 años y la mayoría de los pacientes eran mujeres (53,33%). Respecto a la dosis de rivaroxabán, el 63,33% de los pacientes recibía una dosis de 20 mg al día.

En la descripción de los antecedentes se encontró que el 80% de los pacientes era hipertensos y casi el 50% presentaban dislipidemia. Los demás antecedentes se resumen en la [tabla 1](#).

En cuanto a las indicaciones de anticoagulación con rivaroxabán en este grupo de pacientes, la mayoría tenía diagnóstico de fibrilación auricular paroxística (56,67%), en tanto que en el resto de los casos la indicación de anticoagulación era la presencia de fibrilación auricular permanente.

Respecto al comportamiento de los parámetros obtenidos en el tromboelastograma, en la [tabla 2](#) se presentan los resultados de acuerdo con los puntos de corte establecidos para la prueba⁵.

En el 70% se obtuvo un tiempo de reacción (R) alto, que corresponde a un valor mayor a 8 minutos. Para el caso del tiempo de coagulación (K), más del 80% de las muestras analizadas se encontraban entre 1 y 4 minutos, lo que corresponde al rango normal de la prueba.

El índice de coagulación mide el estado de coagulación de forma global y sus valores normales se hallaron entre -3 y 3. Más del 60% de los pacientes del estudio presentaba un

Tabla 2 Descripción de los parámetros del tromboelastograma

Parámetro	Bajo	Normal	Alto
R (tiempo de reacción), n (%)	0	9 (30)	21 (70)
K (tiempo de coagulación), n (%)	0	26 (86,67)	4 (13,33)
Ángulo alfa, n (%)	5 (16,67)	24 (80)	1 (3,33)
MA (máxima amplitud), n (%)	4 (13,33)	24 (80)	2 (6,67)
G (firmeza del coágulo), n (%)	1 (3,33)	26 (86,67)	3 (10)
Valor IC (índice de coagulación), n (%)	19 (63,33)	10 (33,33)	1 (3,33)
LY30 (porcentaje de lisis del coágulo), n (%)	0	29 (96,67)	1 (3,33)

Tabla 3 Parámetros del tromboelastograma de acuerdo con la dosis de rivaroxabán

Parámetro	Dosis 15 mg (n = 11)	Dosis 20 mg (n = 19)	Valor de p
R (tiempo de reacción en minutos), promedio (DE)	9,84 (2,54)	9,28 (3,02)	0,6125
K (tiempo de coagulación en minutos), mediana (Q1,Q3)	2,3 (1,9; 2,9)	2,5 (1,8; 3,5)	0,6049
Ángulo alfa (grados), promedio (DE)	57,7 (6,72)	55,45 (11,29)	0,5542
MA (máxima amplitud en milímetros), mediana (Q1,Q3)	58,6 (56,6; 63,5)	58,8 (55,2; 62,6)	0,6358
G (firmeza del coágulo en dinas/cm), mediana (Q1,Q3)	7,1 (6,5; 8,7)	7,1 (6,2; 8,4)	0,5605
Valor IC (índice de coagulación), promedio (DE)	-3,34 (2,03)	-3,49 (3,16)	0,8898
LY30 (porcentaje de lisis del coágulo), mediana (Q1,Q3)	1 (0,1; 2,0)	0,2 (0,0; 1,7)	0,3129

índice de coagulación menor a -3, lo que corresponde a un estado de hipocoagulabilidad.

Para la descripción de este grupo de pacientes se analizó el comportamiento de los parámetros del tromboelastograma de acuerdo con la dosis de rivaroxabán que recibieron durante el estudio (tabla 3).

Se observó que el promedio del tiempo de reacción para el grupo de la dosis de 15 mg fue de 9,84 minutos y para el grupo de la dosis de 20 mg fue de 9,28 minutos. En ambos casos el valor promedio se encontró por encima del rango normal y no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,6125$).

En lo concerniente al índice de coagulación, fue menor a -3 y no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,8898$).

La mediana del tiempo de coagulación, de la máxima amplitud, de la firmeza del coágulo y del porcentaje de lisis del coágulo, así como el promedio del ángulo alfa se hallaron dentro de límites normales en ambos grupos. Al comparar los valores de estos parámetros según la dosis de anticoagulante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Discusión

La fibrilación auricular se asocia con mayor riesgo de eventos tromboembólicos²; no obstante, del adecuado manejo de los pacientes que presentan esta arritmia depende la reducción de los síntomas y la prevención de las complicaciones asociadas. Por esta razón, la terapia anticoagulante es uno de los pilares principales del tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular.

Inicialmente, sólo se contaba con los antagonistas de la vitamina K (AVK) para la prevención primaria de los eventos tromboembólicos en los pacientes con fibrilación auricular no valvular⁶, pero hoy también se dispone de la aprobación del uso de rivaroxabán, anticoagulante oral que demostró tasas menores de ataque cerebrovascular y embolia sistémica, así como de hemorragias en los pacientes con fibrilación auricular no valvular^{3,4}.

En este estudio se analizó una muestra de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular que recibieron tratamiento anticoagulante con rivaroxabán en el Servicio de Cardiología del HUFSSB, a quienes les fueron tomadas muestras de sangre para análisis por medio de tromboelastograma, con el fin de describir el comportamiento de esta prueba.

Los resultados mostraron un tiempo de reacción por encima del límite normal, el cual evalúa el tiempo transcurrido desde que se pone la muestra en el equipo de tromboelastografía hasta cuando comienzan a formarse las primeras bandas de fibrina. La prolongación del tiempo de reacción (R) se puede observar cuando existen deficiencias de los factores de coagulación o en el caso de los pacientes en tratamiento anticoagulante con heparina, warfarina e incluso heparinas de bajo peso molecular^{5,7}.

A mediados de 2015 se publicó un estudio en el que se realizó una caracterización *in vitro* de los efectos de los nuevos anticoagulantes orales a diferentes concentraciones sobre los parámetros del tromboelastograma y el tiempo de coagulación activado (ACT). Se observó que el tiempo de reacción (R) estaba prolongado a mayor concentración de rivaroxabán, resultado similar al observado en nuestro estudio. En esta publicación se propone el uso del tromboelastograma para determinar los efectos de los nuevos anticoagulantes orales y monitorizar el efecto de la reversión de estos medicamentos, si bien se requiere una validación clínica de la prueba⁸.

El efecto anticoagulante de inhibidores del factor Xa como el rivaroxabán sobre los parámetros del tromboelastograma, se analizó en pacientes con ataque cerebrovascular. A diferencia de otros resultados, en esta publicación no se encontró una prolongación en el tiempo de coagulación (K) en un porcentaje significativo de pacientes⁹.

El índice de coagulación permite realizar una evaluación global de la formación del coágulo usando una combinación de las variables R, K, MA y ángulo alfa. En concordancia con lo reportado en la literatura, se observó que en un 63,33% de los pacientes este parámetro se encontraba por debajo del rango normal, hecho que corresponde a un estado de hipocoagulabilidad⁵.

Adicional al análisis de los diferentes parámetros arrojados por el tromboelastograma, se realizó un análisis del comportamiento de estos parámetros estratificado por la dosis de rivaroxabán, en el que se encontró que el promedio del tiempo de reacción estaba prolongado, siendo este mayor a 9 minutos en ambos grupos. No se halló una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambas dosis de rivaroxabán.

En relación con los demás parámetros de dosis del inhibidor del factor Xa que se compararon entre los dos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, hecho que puede atribuirse a que el efecto anticoagulante observado con rivaroxabán es independiente de la dosis administrada.

Dentro de las debilidades de este estudio se encuentra el tamaño pequeño de la muestra, ya que con este número de pacientes es menos probable encontrar diferencias entre las variables analizadas.

Debido al diseño del estudio no es posible realizar comparaciones ni observar si existen diferencias entre estos hallazgos y el comportamiento del tromboelastograma en pacientes no anticoagulados o en aquellos que estén recibiendo tratamiento con algún otro nuevo anticoagulante con un mecanismo de acción diferente al del rivaroxabán.

Una de las fortalezas de esta investigación es que a la fecha no se dispone de un estudio similar en este grupo de pacientes; sólo se ha publicado un estudio realizado en voluntarios sanos posterior a una dosis de 10 mg de rivaroxabán¹⁰, un estudio *in vitro* con muestras sanguíneas de voluntarios sanos⁸ y un estudio en pacientes con ataque cerebrovascular⁹. Así pues, los resultados de esta primera aproximación científica brindan información valiosa acerca del comportamiento del tromboelastograma, que podría compararse en futuros estudios.

Conclusiones

El patrón tromboelastográfico obtenido en la mayoría de pacientes del estudio se caracterizó por un tiempo de reacción alto y un índice de coagulación bajo, posiblemente debido al efecto del inhibidor del factor Xa.

Debido al número de pacientes, no se cuenta con información de lo que sucede con aquellos que no tienen alteración tromboelastográfica, ya que podrían tener riesgo de trombosis y requerir un seguimiento más estricto para conocer su evolución en el tiempo.

Los hallazgos tromboelastográficos en pacientes que reciben rivaroxabán frente a un eventual sangrado o a la necesidad urgente de realizar un procedimiento invasivo, podrían ayudar al clínico a tomar decisiones de manejo y temporalización de los procedimientos. Se requieren más estudios en esta población que ayuden a resolver esta inquietud.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516–21.
2. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Hohnloser S, Kuck KH, Meinertz T, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28:2803–17.
3. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340–7.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
5. Raffán F, Ramírez F, Cuervo J. Tromboelastografía. *Rev Col Anest*. 2005;33(3):181–6.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
7. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014;89(2):228–32.
8. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):665–73.
9. Bowry R, Fraser S, Archeval-Lao JM, Parker SA, Cai C, Rahbar MH, et al. Thromboelastography detects the anticoagulant effect of rivaroxaban in patients with stroke. *Stroke*. 2014;45(3):880–3.
10. Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM™. *Anaesthetist*. 2012;61:948–53.