



ANTICOAGULACIÓN

Prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. ¿Qué hay de nuevo?

Stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. What's new?

José M. Lobos Bejarano^{a,*} y Amparo Mena González^b

^aCentro de Salud Jazmín, Área 4, Atención Primaria, Madrid, España

^bCAP Maragall, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

Recientemente se ha estimado, a través de un amplio estudio poblacional avalado por la Sociedad Española de Cardiología, que más de 1 millón de personas en España presentan actualmente fibrilación auricular (FA) en sus distintas formas clínicas. En muchas ocasiones, la FA es silente o episódica, y tarda tiempo en diagnosticarse, de modo que hasta 1 de cada 3 casos se reconoce de forma casual en pacientes asintomáticos o con escasos e inespecíficos síntomas clínicos¹. El número de ingresos hospitalarios por FA ha aumentado un 66% en los últimos 20 años debido al envejecimiento de la población, y a la mayor prevalencia de cardiopatías y de otros factores determinantes, como la diabetes mellitus y la obesidad, y se espera que la carga demográfica de la FA se incremente significativamente en las próximas décadas en el mundo occidental².

La complicación más temida y grave de la FA es, sin duda, el ictus cardioembólico. Dentro del total de ictus isquémicos, este tipo de ictus es el más grave debido a su elevada mortalidad, tanto en la fase aguda como a medio y largo plazo, y que se asocia, además, en los pacientes que sobreviven, a una discapacidad y necesidad de rehabilitación claramente superiores a las de otros ictus³. La etiopatogenia, debido al estasis sanguíneo en la aurícula izquierda (sobre

todo en la orejuela) y la subsiguiente formación de trombos que se desprenden y embolizan las principales arterias cerebrales, explica el gran tamaño que suelen alcanzar estos infartos cerebrales y, en consecuencia, el daño orgánico que producen y las importantes secuelas⁴.

Paradójicamente, los ictus cardioembólicos (hasta un 25% de todos los ictus) tienen la característica de ser potencialmente prevenibles en un amplio porcentaje de pacientes con el tratamiento antitrombótico⁵. Los anticoagulantes orales (ACO) han demostrado una eficacia inequívoca (reducción relativa de un 67%) en ensayos clínicos y metaanálisis⁶ para la prevención de ictus y otras embolias sistémicas en los pacientes con FA, con un mayor beneficio absoluto cuanto mayor es el riesgo embólico del paciente, y de forma independiente al tipo de FA. Desde hace 50 años, los ACO disponibles han sido los antagonistas de la vitamina K (AVK), como base del tratamiento antitrombótico a medio y largo plazo. En las últimas décadas han visto la luz importantes aportaciones terapéuticas en este campo, pero siempre para uso parenteral: las heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux e idraparinux (inhibidores indirectos del factor Xa), o la bivalirudina (un inhibidor directo de la trombina). El idraparinux (1 inyección por semana) fue evaluado

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmlobos@gmail.com (J.M. Lobos Bejarano).

sin éxito frente a warfarina en más de 4.500 pacientes con FA no valvular y riesgo embólico en el estudio Amadeus⁷, que hubo de ser detenido prematuramente por aumento de hemorragias graves.

Otras líneas de investigación y desarrollo clínico se han centrado en la búsqueda de una alternativa por vía oral a los AVK, que tuviera al menos una eficacia similar, pero sin los inconvenientes de estos y con una seguridad de uso apropiada; este perfil ha sido definido como el del *anticoagulante ideal* (tabla 1)⁸. Los nuevos anticoagulantes activos por vía oral han sido desarrollados para la prevención de la tromboembolia, tanto arterial como venosa, en distintos contextos clínicos. El primero en aprobarse fue la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía de reemplazo de rodilla y cadera⁹. Poco después se publicaron sendos ensayos clínicos en pacientes con FA no valvular para la prevención de ictus, lo que constituye la mayor indicación de tratamiento anticoagulante en la actualidad en el mundo. La publicación en 2009 del estudio RE-LY¹⁰, que comparaba dabigatrán a 2 dosis diferentes en más de 18.000 pacientes frente a warfarina, arrojó resultados positivos, tanto en términos de eficacia clínica como de seguridad, similares o superiores al comparador, lo que tuvo un enorme impacto en la comunidad científica. Posteriormente, también con resultados favorables, se conocieron los resultados del ROCKET-AF (rivaroxabán frente a warfarina)¹¹ y del ARISTOTLE (apixabán frente a warfarina)¹². En total, los resultados clínicos en más de 50.000 pacientes enrolados en estos 3 ensayos pivotaes suponen la mayor evidencia disponible a favor de estos agentes, que pueden considerarse un nuevo paradigma en terapéutica cardiovascular que ha modificado en poco tiempo las recomendaciones de las más importantes guías de práctica clínica en FA^{13,14}. La homogeneidad en los resultados principales, más allá de algunas diferencias en la población incluida y el diseño, es lo que otorga una gran consistencia a este nuevo grupo de fármacos¹⁵.

Los 3 nuevos ACO, aprobados actualmente por la Food and Drug Administration y por la European Medicines Agency para la prevención del ictus u otras embolias en pacientes con FA no valvular, pertenecen a 2 clases: los inhibidores directos de la trombina (factor IIa), como dabigatrán, y los inhibidores directos del factor Xa, como rivaroxabán y apixabán.

Tabla 1 Condiciones que debería cumplir el anticoagulante ideal

Eficacia probada
Bajo riesgo de sangrado
Dosis fija y respuesta predecible
Buena biodisponibilidad vía oral
Pocos efectos adversos
No necesidad de monitorización rutinaria
Rápida reversibilidad
Rápida instauración del efecto anticoagulante
Escasa interacción con fármacos y alimentos
Disponer de antídoto

Adaptada de Steffel et al⁸.

Anticoagulantes orales clásicos: situación actual

La ACO más utilizados en España son el acenocumarol (> 90% de los pacientes en nuestro medio) y la warfarina. Los dicumarínicos son análogos estructurales de la vitamina K que interfieren en la síntesis hepática de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X, y las proteínas C y S). Debido a sus múltiples dianas terapéuticas y mecanismo de acción complejo, su efecto sobre la coagulación no es precisamente muy predecible. La utilización de estos agentes en la práctica clínica implica un control estricto del rango de anticoagulación, debido a la gran variabilidad de la respuesta anticoagulante entre los distintos pacientes y también en un mismo paciente en situaciones diversas (cambios de peso, alimentación, enfermedades concomitantes, interacciones con otros fármacos o productos de herbolario, etc.)¹⁵. Su margen terapéutico es estrecho, lo que impide el empleo de dosis estándar, prefijadas y generalizables. Esta variabilidad obliga al ajuste individual de la dosis y a un control analítico periódico del INR (*international normalized ratio*, cociente internacional normalizado).

La estandarización del INR ha permitido generalizar, y con ello descentralizar, el tratamiento anticoagulante desde los servicios de hematología a otros ámbitos, principalmente a la atención primaria (AP). Los AVK precisan controles frecuentes del INR (mensuales en el paciente estable) para ajustes de dosis que permitan mantener un INR entre 2 y 3 para la mayoría de pacientes, rango que ofrece la mejor relación entre el beneficio (reducción del riesgo de tromboembolia) y el riesgo de sangrado¹³⁻¹⁵. Sin embargo, a pesar de que los controles han sido enormemente facilitados con los coagulómetros portátiles, en los estudios clínicos y registros del mundo real hay un amplio margen de variación (entre el 29 y el 75%)¹⁶ en el tiempo en que los pacientes permanecen en rango terapéutico (TRT, tiempo en rango terapéutico) (fig. 1), lo que muestra la dificultad, sobre todo en los registros del mundo real, para mantener al paciente en límites óptimos. Los pacientes fuera de rango están expuestos a un riesgo aumentado de trombosis o de hemorragias, mayor cuanto mayor es la desviación.

La magnitud del problema se observa en un amplio estudio¹⁷ realizado en pacientes con FA conocida y candidatos a

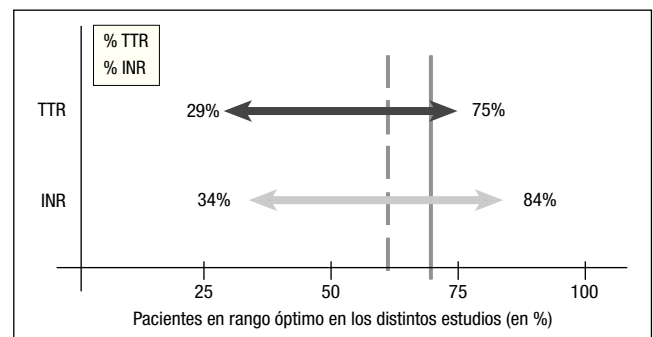


Figura 1 Control óptimo del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes con anticoagulación oral en ensayos clínicos y en registros de la práctica real. TTR: tiempo en rango terapéutico. Adaptada de Wan et al¹⁶.

ACO, que ingresan en el hospital a causa de un ictus: se documenta que solo 1 de cada 10 pacientes está anticoagulado y presenta un INR en rango óptimo, lo que pone de manifiesto la infrautilización de la anticoagulación, así como la dificultad de que esta se mantenga en valores aceptables. Por otra parte, si revisamos el *ranking* de fármacos responsables de atención en urgencias y hospitalizaciones en personas mayores de 65 años, vemos que la warfarina destaca por ocupar el primer puesto¹⁸. La toxicidad de los AVK está relacionada con su acción anticoagulante y también con su principal efecto adverso, las hemorragias de diferentes localización y severidad, a menudo relacionadas con un exceso de anticoagulación no deseado¹⁹.

Modelos de gestión del paciente anticoagulado: papel de la atención primaria

Actualmente, en AP se sigue crónicamente hasta un 72% de los pacientes anticoagulados por FA¹, con la implicación de los profesionales de enfermería, más allá de la mera realización de la técnica. La mayoría de los pacientes no necesita, desde hace tiempo, desplazarse al hospital o a un laboratorio especializado para el control del INR, sino que se realiza en su propio centro de salud y se ajusta el tratamiento en el mismo acto. Adicionalmente, se refuerza la adherencia terapéutica, se controlan los factores de riesgo o condiciones patológicas que suelen estar también presentes (diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Por tanto, el control del INR solo es una parte de la gestión integral del paciente anticoagulado. El tiempo y la carga de trabajo que implica este proceso no es un asunto menor, y forma parte del seguimiento y manejo del paciente crónico en AP.

Los protocolos de ACO de las áreas sanitarias de los distintos servicios de salud recogen los criterios de derivación a hematología según cada circunstancia: para el inicio o titulación (si no se realiza en AP), pacientes complejos o de difícil control hasta que estén estables, o pacientes de muy alto riesgo. Por tanto, la coordinación entre AP y especializada es también un aspecto crucial.

Los nuevos anticoagulantes orales y el cambio de paradigma

Respecto al tratamiento antitrombótico en la práctica diaria podemos destacar 2 problemas relevantes: en primer lugar, con frecuencia no se inicia el tratamiento anticoagulante debido a sus dificultades inherentes: dificultad o falta de acceso a la monitorización por motivos familiares, sociales, organizativos o geográficos, más aún, en el contexto de pacientes mayores y con abundantes comorbilidad y medicación, que son los que componen el escenario de la FA en el mundo real¹; en segundo lugar, es bien conocida la dificultad para mantener un INR aceptable en una proporción de pacientes no inferior al 30% en los registros más favorables^{1,16}, a veces por aspectos que se escapan a los profesionales y al propio paciente y familia, desde los condicionantes genéticos a factores del entorno poco o nada previsible¹⁹. El control inadecuado del INR genera múltiples visitas adicionales, tanto al médico como a la enfermera, en AP y también especializada incluyendo los servicios de urgencias, mayor carga de

trabajo, ansiedad y frustración en los profesionales y en los pacientes, que no obtienen el beneficio esperado de la ACO y están expuestos a un mayor riesgo de complicaciones^{13,14}.

Por tanto, disponer de los nuevos ACO como una opción terapéutica con clara indicación para estos y otros subgrupos de pacientes, hoy día bien definidos por las agencias reguladoras en nuestro entorno²⁰, puede suponer, por un lado, el acceso al tratamiento anticoagulante efectivo de muchos pacientes que están obteniendo un beneficio marginal o nulo con los clásicos AVK (o que directamente no acceden al tratamiento), generalmente sumado a una exposición a un riesgo hemorrágico evidente. Si tenemos el compromiso y la habilidad clínica necesarios para trasladar los resultados de los estudios clínicos y las recomendaciones de las guías^{13-15,20} a nuestros pacientes, esto debe traducirse en una mejor y más eficiente prevención del ictus y otras embolias en la población. Es una responsabilidad y un reto para todos los médicos de familia, sin duda los que mejor estamos situados para identificar estos problemas en nuestros pacientes y proporcionarles la mejor opción de tratamiento posible.

Conflicto de intereses

La presente monografía está patrocinada por Boehringer Ingelheim.

Bibliografía

1. Lobos JM, Del Castillo JC, Mena A, Alemán JJ, Cabrera A, Pastor A, et al. Características de los pacientes y manejo terapéutico de la FA en atención primaria en España: Estudio FIATE. Med Clin (Barc). En prensa 2013.
2. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006; 114:119-25.
3. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-9.
4. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373: 155-66.
5. Mérida-Rodrigo L, Poveda-Gómez F, Camafort-Babkowski M, Rivas-Ruiz F, Martín-Escalante MD, Quirós-López R, et al. Long-term survival of ischemic stroke. *Rev Clin Esp*. 2012;212:223-8.
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. The Amadeus investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:315-21.
8. Steffel J, Braunwald E. A Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism. *Eur Heart J*. 2011;32:1968-76.
9. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk, CN, Frostick SP, et al; for the RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5: 2178-85.

10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
13. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al.; 2011 Writing Group Members, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Le Heuzey JY, Crijns HJ, Lowe JE, et al; 2006 Writing Committee Members, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Hochman JS, Buller CE, Kushner FG, et al; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the ACCF/ AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123:104-23.
14. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
15. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 2 Suppl:e531S-75S.
16. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1:84-91.
17. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40:235-40.
18. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002-12.
19. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed. *Chest.* 2008; 133 6 Suppl:257S-98S.
20. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular. Informe de utilidad terapéutica 24 de septiembre de 2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad, España). UT/V1/2606201.