



Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



ANTICOAGULACIÓN

El cambio de paradigma en la prevención de ictus en la fibrilación auricular. Retos y oportunidades emergentes para el médico de familia

José Carlos del Castillo Rodríguez^{a,*} e Ignacio Fernández Lozano^b

^aMedicina Familiar y Comunitaria, Hospital de San Juan de Dios, Tenerife, España

^bCardiología, Sección de Arritmias y Electrofisiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahona, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Atención primaria;
Fibrilación auricular;
Ictus;
Anticoagulantes;
Riesgo embólico;
Riesgo hemorrágico

Resumen La fibrilación auricular (FA), cuya frecuencia sigue aumentando en la población de nuestro entorno, es la arritmia sostenida más prevalente, llegando a afectar hasta al 10% de los pacientes de edad avanzada. Esta enfermedad duplica la mortalidad por cualquier causa y aumenta hasta en 5-6 veces el riesgo de ictus, que tiene la característica de ser especialmente grave. Los pilares fundamentales del tratamiento de la FA son la reversión a ritmo sinusal o el control de la frecuencia de respuesta ventricular y la prevención de los fenómenos tromboembólicos. Para este último objetivo los tratamientos que se han mostrado más efectivos son los anticoagulantes orales. Desde hace décadas, y hasta hace apenas unos pocos años, los únicos fármacos orales disponibles para este fin han sido los fármacos antivitamina K, representados en nuestro medio principalmente por el acenocumarol y, en menor grado, por la warfarina. Estos fármacos han demostrado reducir el desarrollo de ictus y la mortalidad comparados con placebo y con los antiagregantes, por lo cual han sido y siguen siendo el tratamiento estándar y el comparador para cualquier fármaco antitrombótico en los pacientes con FA. La variabilidad en su respuesta terapéutica, sus interacciones y su estrecha ventana terapéutica, que conlleva la necesidad de monitorizar frecuentemente la respuesta, han originado la búsqueda de nuevos fármacos que, al menos manteniendo sus ventajas, logren evitar alguno de sus inconvenientes. Actualmente disponemos de una serie de nuevos fármacos que cumplen estas premisas, si bien tienen el inconveniente de un mayor coste directo. La llegada de estos nuevos anticoagulantes orales (NACO) hace necesario conocerlos adecuadamente, alcanzar un consenso en cuanto a sus indicaciones de uso y realizar cambios en la gestión clínica de estos pacientes en los casos en los que se utilicen.

En el presente artículo revisaremos las indicaciones y forma de uso de las diferentes opciones (clásicas y nuevas) de tratamiento antitrombótico en pacientes con FA, la situación de los pacientes anticoagulados en nuestro entorno, las características de los NACO, sus recomendaciones de uso y los retos a los que se ven sometidos los/as médicos de familia en relación con estos cambios.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcasrodc@gmail.com (J.C. del Castillo).

KEYWORDS

Primary care;
Atrial fibrillation;
Stroke;
Anticoagulants;
Embolic risk;
Hemorrhagic risk

The change of paradigm in stroke prevention in atrial fibrillation. Challenges and emerging opportunities for the family physician

Abstract Atrial fibrillation (AF), is the most prevalent sustained arrhythmia in general population, affecting up to 10% in patients of advanced age. AF doubles overall mortality and increases up to 5-6 times the risk of stroke, which have the characteristic of being particularly harmful. The basis of treatment on AF are the rhythm or rate control and the prevention of thromboembolism. For the latter purpose the treatments that have been most effective are oral anticoagulants. For decades and until just a few years ago, the only oral drugs available for this purpose have been the anti-vitamin K, mainly represented in our country by acenocoumarol and lesser extent by warfarin. These drugs have been shown to reduce strokes and mortality compared to placebo and with antiplatelet drugs, so have been and continue to be the standard treatment and the comparator for all antithrombotic drugs in patients with AF. The variability in the therapeutic response, their food and drugs interactions and their narrow therapeutic window that entail the need to frequently monitoring, has led to look for new drugs that, at least maintaining their advantages, where able to avoid some of the drawbacks.

Currently we have a number of new drugs that meet these premises, although they have the disadvantage of a higher direct cost. The arrival of these new oral anticoagulants (NOAC) make necessary to know them well, reach a consensus for a correct use and to make changes in the clinical management of these patients when they are used.

In this article we review the indications and way of use of the different options (classics and news) of antithrombotic therapy in patients with AF, the situation of anticoagulated patients in our country, the characteristics of the NOAC, its recommendations for use and the challenges to that are subjected family physicians regarding these changes.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La relevancia actual de la fibrilación auricular (FA) está condicionada por su creciente prevalencia así como por la importante carga de morbilidad y mortalidad que genera. A pesar de que en las últimas décadas la población española ha experimentado un descenso en las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular, en general, y cerebrovascular, en particular, sigue siendo un importante problema de salud pública, primera causa de muerte en la mujer, segunda en el varón y primera causa de discapacidad. El aumento de los últimos años en la prevalencia de obesidad o diabetes hace previsible que los aumentos en las expectativas de vida de la población no sigan mejorando.

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en la población y también la arritmia más frecuentemente diagnosticada, tanto en pacientes atendidos en atención primaria como especializada y en pacientes ingresados en hospitales. En nuestro país se han descrito prevalencias del 8,5% en mayores de 65 años¹. Los datos referidos a población asistida en atención primaria y especializada han estimado una prevalencia del 4,8% de FA permanente², mientras que entre los pacientes ingresados de 70 o más años en servicios de medicina interna o geriatría en España, 1 de cada 3 presenta FA³. Además se espera un aumento de la prevalencia en las próximas décadas vinculado, principalmente, a las mismas causas que hacen prever los cambios en la expectativa de vida, en concreto al aumento de obesidad y diabetes. También se ha sugerido que el reconocimiento más frecuente de la FA en sus estadios precoces, a menudo en su forma paroxística, es el factor que más peso tiene en el aumento de la incidencia de la arritmia por encima de su crecimiento real⁴.

Un hecho que está marcando la realidad social y económica, y la sanitaria en particular, es la llamada *crisis* o cambio de ciclo económico. Si hace apenas 2 años los analistas económicos y responsables políticos hablaban de un crecimiento sostenido del gasto en sanidad por encima del PIB de nuestro país, actualmente nos encontramos ante un escenario de problemas para la sostenibilidad del sistema sanitario, con un replanteamiento de los modelos de asistencia y prestación de servicios. Aunque habrá que esperar a ver los resultados en salud a medio plazo, ya se escuchan voces de colectivos médicos que sugieren que los cambios en el modelo de asistencia y prestación, como el farmacéutico (con un incremento del copago de algunos fármacos y la retirada de otros), están conduciendo a un incremento de la no cumplimentación de los tratamientos, especialmente en las enfermedades crónicas. Todos estos condicionantes económicos hacen necesaria una rigurosa evaluación de todas las intervenciones diagnósticas y terapéuticas, de forma que análisis como los de coste-efectividad se hacen cada vez más habituales en la toma de decisión de incorporación y/o continuidad de la financiación pública de determinadas prestaciones sanitarias. Este hecho está siendo especialmente remarcado para la utilización de nuevos tratamientos. En concreto, para el caso de la FA, la disponibilidad de una nueva familia de fármacos anticoagulantes ha hecho que las autoridades sanitarias se impliquen en la regulación de su utilización, con el objetivo de no incrementar los costes asociados a su uso⁵. El papel de las sociedades científicas debe ser colaborar para lograr una utilización eficiente de los recursos, cuidando el adecuado balance de la utilización correcta de estos para que puedan estar disponibles para los pacientes que obtengan mayor beneficio de su utilización.

El presente artículo pretende revisar la situación actual de la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular mediante el uso de terapia anticoagulante, ofreciendo una información rigurosa que ayude a los médicos de familia a enfrentarse con mayores garantías al nuevo paradigma derivado de las novedades terapéuticas en este campo.

Ictus en pacientes con fibrilación auricular

La presencia de FA multiplica, de forma independiente a otros factores de riesgo, por 2 veces la mortalidad por cualquier causa y multiplica el riesgo de ictus, la complicación más temida, en 5-6 veces el de la población general. Las principales causas de esta importante morbilidad y mortalidad son la ausencia de actividad mecánica en la aurícula izquierda, la estasis sanguínea y la subsiguiente formación de trombos, particularmente en la orejuela. También se sabe que los ictus embólicos son especialmente devastadores, con una letalidad que duplica la del global de ictus, así como el tiempo de estancia hospitalaria, necesidad de rehabilitación y discapacidad permanente, situándose su mortalidad anual en un 50%. Aproximadamente, 1 de cada 6 ictus isquémicos se debe a episodios cardioembólicos por FA, aumentando a 1 de cada 4 en personas ancianas. La principal característica del ictus en la FA es que puede ser potencialmente prevenible en una mayoría de casos. La eficacia del tratamiento anticoagulante para la prevención primaria del ictus en la FA no valvular ha demostrado una eficacia elevada a lo largo de múltiples ensayos clínicos y metaanálisis en los últimos 25 años, reduciendo el riesgo relativo (RR) de ictus isquémico en un 67%⁶. Sin embargo, el tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA sigue siendo subóptimo, en parte por un cierto temor a los efectos adversos (sangrado de diferente localización) y quizás también por la dificultad para alcanzar valores óptimos de anticoagulación en muchos pacientes. En un estudio reciente, basado en un amplio registro canadiense, únicamente el 10% de los pacientes ingresados por ictus que presentaban FA tenía un rango terapéutico apropiado de anticoagulación. Por tanto, aún hay un importante potencial preventivo.

Las personas con FA pueden padecer cualquier tipo de ictus, sin embargo, dado que la mayoría de los sujetos con FA presentan también otros factores de riesgo cardiovascular, los ictus isquémicos son los más frecuentes (> 80%). También, aunque con menor frecuencia, se presentan ictus hemorrágicos, especialmente asociados al tratamiento anticoagulante y a la alta prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en estos pacientes. En este sentido, el tratamiento antihipertensivo ha demostrado ser capaz de reducir a la mitad la incidencia de ictus, de forma que mantener un control óptimo de la presión arterial es en extremo importante, más aún si el paciente está anticoagulado o antiagregado.

Situación actual de la evaluación de los riesgos embólico y hemorrágico

Una cuestión determinante en la forma de abordar la FA para los médicos en la práctica clínica es determinar las necesidades de las medidas terapéuticas y preventivas de estos pacientes. En la última década se han publicado importantes

artículos científicos y guías de práctica clínica que han evaluado y definido los riesgos embólico (probabilidad de padecer un ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica en un período de tiempo) y hemorrágico como determinantes de las necesidades de tratamiento en pacientes con FA. A pesar de una cierta variabilidad en las recomendaciones emitidas, actualmente hay consenso en que el riesgo de presentar episodios embólicos varía en función de la etiología de la FA y otros factores de riesgo adicionales; es muy elevado en las FA valvulares (principalmente valvulopatía reumática mitral o aórtica o ambas) así como en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas, donde se multiplica el riesgo basal por 15-20 veces. La probabilidad de ictus aumenta significativamente si hay antecedentes de ictus u otros episodios embólicos previos. La edad, la HTA, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca también incrementan el riesgo de ictus en la FA no valvular, siendo este efecto aditivo si coinciden varios factores (tablas 1 y 2). Basándose en la combinación de estos factores de riesgo se han elaborado diversas escalas de estratificación. De ellas, una de las más conocidas y ampliamente utilizada es la escala CHADS₂ (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke –doble–)⁷, en la que se asigna 1 punto a las personas con alguno de los factores de riesgo y 2 a las personas con antecedentes de ictus o AIT (tabla 2). El valor predictivo de este sistema de puntuación procede del Registro Nacional de FA Americano (NRAF) (tabla 3).

Recientemente, diversas publicaciones han puesto de relieve que muchos pacientes clasificados como de “bajo riesgo” o “intermedio” utilizando CHADS₂ (puntuación = 0 o 1) tienen tasas de ictus superiores al 1,5% por año⁸, por lo que una puntuación CHADS₂ de 0 puede no ser fiable para identificar pacientes con FA que son “verdaderamente de bajo

Tabla 1 Factores de riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular

Factores de riesgo	RR*
Ictus o AIT previo	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Hipertensión	1,6
Cardiopatía isquémica	1,5
Insuficiencia cardíaca	1,4
Edad avanzada (continua, por década)	1,4

AIT: accidente isquémico transitorio; RR: riesgo relativo.
*El RR se refiere a la comparación de los pacientes con FA con los pacientes sin estos factores de riesgo.

Tabla 2 Escala CHADS₂

Antecedentes personales de ictus o AIT	2 puntos
Edad ≥ 75 años	1 punto
Hipertensión	1 punto
Diabetes mellitus	1 punto
Insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular	1 punto

AIT: accidente isquémico transitorio.
Fuente: Gage et al⁷.

Tabla 3 Riesgo de ictus en el Registro Nacional de Fibrilación Auricular (NRAF) estratificado por el nivel de CHADS₂

Puntuación CHADS ₂	Número de pacientes (n = 1.733)	Número de ictus (n = 94)	Tasa ajustada de ictus por 100 pacientes-año en el NRAF (IC del 95 %)
0	120	2	1,9 (1,2-3,0)
1	463	17	2,8 (2,0-3,8)
2	523	23	4,0 (3,1-5,1)
3	337	25	5,9 (4,6-7,3)
4	220	19	8,5 (6,3-11,1)
5	65	6	12,5 (8,2-17,5)
6	5	2	18,2 (10,5-27,4)

IC: intervalo de confianza.

Fuente: Gage et al⁷.

riesgo⁹. Las guías de práctica clínica en fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010¹⁰ recomiendan una valoración del riesgo embólico basada en la definición de factores de riesgo mayores y factores de riesgo no mayores, pero clínicamente relevantes. Esta forma de valoración del riesgo embólico se presentó en forma de un acrónimo denominado CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia Cardíaca/difunción ventricular izquierda, Hipertensión, Age – edad ≥ 75– [doble], Diabetes, Stroke –ictus o accidente isquémico transitorio [AIT] previo– [doble] - enfermedad Vascolar, Age –edad entre 65-74–, Sexo [mujer])¹¹ (tabla 4).

Las razones fundamentales para justificar su introducción son: a) incorporar factores de riesgo mayores no incluidos en el CHADS₂ (enfermedad vascular, edad entre 65 y 75 años y sexo femenino), y b) la aprobación de nuevos anticoagulantes con mejor perfil de seguridad que la warfarina y el acenocumarol. Cabe resaltar que no hay unanimidad en la bibliografía respecto a que los nuevos criterios incluidos, como el sexo femenino y la historia de enfermedad vascular

limitada a la angina, se asocian a un mayor riesgo embólico en pacientes con FA¹².

Según esta estrategia de valoración del riesgo embólico, únicamente quedan fuera de la recomendación de recibir tratamiento anticoagulante los pacientes con FA menores de 65 años (independientemente del sexo) y los pacientes con FA aislada, es decir, en pacientes verdaderamente de “bajo riesgo” que han mostrado tener tasas absolutas muy bajas de episodios embólicos. Aunque la escala CHA₂DS₂-VASc se obtuvo a partir de datos de un solo estudio observacional (tabla 5), varios trabajos la han validado posteriormente, comparándola con el CHADS₂¹³. Esta evidencia acumulada muestra que CHA₂DS₂-VASc es mejor en la identificación de los pacientes con FA “verdaderamente de bajo riesgo” y es, al menos, tan bueno y posiblemente mejor que CHADS₂ en la identificación de los pacientes que desarrollan accidente cerebrovascular y tromboembolia arterial^{8,14,15}. Entre los pacientes con puntuación CHADS₂ = 0, las tasas de episodios embólicos a 1 año pueden variar entre el 0,84% (CHA₂DS₂-VASc = 0), 1,75%

Tabla 4 Puntuación CHA₂DS₂-VASc y tasa de ictus

Factores de riesgo de ictus y embolia arterial en la FA no valvular	
Factores de riesgo “mayores”	Factores de riesgo “no mayores clínicamente relevantes”
Ictus previo, AIT o embolia sistémica; edad ≥ 75 años	Insuficiencia cardíaca o difunción sistólica ventricular izquierda (FEVI ≤ 40%); hipertensión, diabetes mellitus; sexo femenino; edad 65-74 años; enfermedad vascular
Factor de riesgo	Puntuación
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus/AIT/embolia previa	2
Insuficiencia cardíaca o difunción sistólica (FEVI < 40%)	1
Enfermedad vascular*	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (ecocardiografía, ventriculografía, cateterización, resonancia magnética, etc.).

*Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, ateromatosis aórtica.

Las tasas actuales de ictus en las cohortes contemporáneas pueden variar respecto a estos cálculos.

Fuente: Camm et al¹⁰ o Lip et al¹¹.

Tabla 5 Tasas ajustadas de ictus de acuerdo con la puntuación CHA₂DS₂-VASc

Puntuación CHA ₂ DS ₂ VASc	Pacientes (n = 7.329)	Tasa ajustada de ictus (%/año)
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

Fuente: Camm et al¹⁰ o Lip et al¹¹.

(CHA₂DS₂-VASc = 1), 2,69% (CHA₂DS₂-VASc = 2) y el 3,2% (CHA₂DS₂-VASc = 3)¹⁶. Además, CHA₂DS₂-VASc se ha evaluado también en pacientes de “bajo riesgo” que han sido sometidos a ablación de la FA¹⁷.

Una reciente actualización de las guías de FA de la Sociedad Europea de Cardiología publicada en 2012 ha matizado ligeramente estas recomendaciones al ponderar el riesgo otorgado por el sexo femenino, de modo que no se recomienda la anticoagulación oral en mujeres menores de 65 años si no presentan otros factores de riesgo¹⁸. La valoración del riesgo de sangrado en un paciente individual es una parte esencial de la ponderación entre los beneficios y los riesgos en el momento de indicar un tratamiento anticoagulante, ya que este debe basarse en un equilibrio entre la capacidad de prevenir ictus isquémicos y la de evitar la aparición de complicaciones hemorrágicas. Entre los factores que desaconsejan o contraindican el tratamiento anticoagulante se encuentran: enfermedad intracraneal, ictus hemorrágico, cirugía mayor o los traumatismos graves, todos ellos recientes, hipertensión no controlada, hemorragia gastrointestinal o de otra localización, úlcera péptica reciente, enfermedad hepática grave y

diátesis hemorrágica. En la mayoría de los estudios publicados, los pacientes con mayor riesgo de sangrado han sido excluidos, de forma que no se ha establecido claramente si las tasas relativamente bajas de hemorragias importantes son aplicables a la práctica clínica diaria en pacientes con FA, una media de edad de 75 años y tratamiento anticoagulante con un seguimiento menos riguroso. De hecho se asume que, en la práctica clínica habitual, el riesgo de sangrado podría ser superior al establecido por los ensayos clínicos, sobre todo en pacientes de edad más avanzada¹⁹.

De las clasificaciones de riesgo de sangrado disponibles, solo 3 se han derivado y validado en poblaciones de pacientes con FA: a) HEMORRHAGES (enfermedad Hepática o renal, abuso de alcohol –Etanol–, cáncer, Malignidad, mayores [edad ≥ 75 años] –Older–, Reducción o alteración de la función plaquetaria, Riesgo de sangrado, Hipertensión [no controlada], Anemia, factores Genéticos, Excesivo riesgo de caídas e ictus –Stroke–)²⁰, considerada por diversos grupos de expertos como la escala de referencia hasta la publicación de la escala HAS-BLED; b) HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal or liver function, Stroke-Bleeding, Labile INR, Age and Drugs)²¹ (tabla 6), que es la escala actualmente recomendada en las guías europeas de FA, y c) ATRIA, considerada como una opción menos práctica para su utilización en consulta habitual.

Tanto las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 como otros documentos de consenso recientes^{22,23} recomiendan utilizar la escala HAS-BLED por su mayor sencillez frente a la escala HEMORRHAGES. Esta escala se desarrolló a partir de una cohorte del “mundo real” formada por 3.978 sujetos europeos con FA del Euro Heart Survey. Parece razonable utilizar la clasificación HAS-BLED para valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, teniendo en cuenta que una puntuación ≥ 3 indica “riesgo elevado” y que hay que tener precaución y controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico, ya sea con AVK o con aspirina. La identificación de cada una de las alteraciones se hace con arreglo a los siguientes criterios: pese a la utilidad de estas escalas de valoración de riesgo de sangrado, los datos del registro sueco con más de 180.000 pacientes han demostrado que el beneficio de la anticoagulación se mantiene

Tabla 6 Escala de valoración del riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular (HAS-BLED)

Hipertensión, 1 punto	PAS > 160 mmHg
Función renal alterada, 1 punto	Presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 μmol/l (2,27 mg/dl)
Función hepática alterada, 1 punto	Enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior en asociación con AST/ALT/ fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior)
Ictus (<i>stroke</i>)	Ictus o embolia previa
Sangrado (<i>bleeding</i>), 1 punto	Historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado (p. ej., diátesis hemorrágica, anemia, etc.)
Labilidad del INR, 1 punto	Valor de INR inestable (< 60% en rango terapéutico)
Edad	> 65 años
Fármacos o alcohol (<i>drugs</i>)	Personas mayores frágiles
	Uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal or liver function, Stroke-Bleeding, Labile INR, Age and Drugs; PAS: presión arterial sistólica; INR: cociente internacional normalizado.

Fuente: Pisters et al²¹.

incluso en pacientes con un índice HAS-BLED elevado²⁴; una puntuación de HAS-BLED de 3 o más puntos indica un riesgo de sangrado aumentado pero no contraindica la anticoagulación, sino que únicamente hay que aumentar las precauciones; debe observarse que varios factores de riesgo (FR) son comunes para el ictus y para el sangrado (edad, HTA, ictus previo), de modo que ponderan aumentando el riesgo en ambas escalas. Por tanto, la decisión final, como siempre, debe poner en la balanza ambos riesgos y considerar la opinión del paciente y su familia.

Opciones terapéuticas para la prevención del ictus

Son numerosos los estudios en los que se ha valorado la eficacia del tratamiento anticoagulante en la FA no valvular, comparado con placebo o con antiagregantes. En un metaanálisis^{6,25}, la reducción del RR de episodios embólicos fue del 67%, con un discreto aumento en la incidencia de hemorragias graves. El efecto beneficioso de la terapia anticoagulante en pacientes con FA es aún mayor en los pacientes con algún episodio previo. Se estima que en prevención primaria se han de tratar 40 pacientes para evitar un episodio embólico, y solo 14 en prevención secundaria. La anticoagulación también ha demostrado ser muy eficaz en los pacientes con FA de más de 48 h de evolución (o de duración desconocida) sometidos a cardioversión, ya que el riesgo de embolia es muy alto tras el restablecimiento del ritmo sinusal, en especial en los primeros días, debido al estado de aturdimiento (*stunning*) que se produce en la aurícula. Estos pacientes han de estar anticoagulados al menos 3-4 semanas antes de su realización. En la FA de menos de 48 h, o si se ha descartado previamente la presencia de un trombo auricular con ecocardiografía transesofágica, podrá realizarse cardioversión de forma inmediata con heparina y manteniendo posteriormente la terapia anticoagulante durante al menos 1 mes. Se ha documentado que, incluso tras recuperar el ritmo sinusal, los ictus se relacionan significativamente con el cese de la anticoagulación o con bajos valores de esta²⁶. Si el riesgo embólico persiste elevado o hay riesgo de recurrencia de la FA, se debe mantener la anticoagulación oral de forma indefinida.

Antiagregantes plaquetarios en la fibrilación auricular

La eficacia de la antiagregación ha sido valorada en los pacientes con FA no valvular, tanto en prevención primaria como en secundaria. En ambas situaciones, la antiagregación con dosis bajas de aspirina ha demostrado ser eficaz, pero en menor magnitud que la anticoagulación. En prevención primaria, la reducción de ictus comparada con placebo fue de un 22%, 3 veces menos que con la anticoagulación oral. El beneficio de la antiagregación podría deberse, al menos en parte, a su efecto sobre la enfermedad vascular aterosclerótica, dado que el riesgo de ictus en pacientes con FA y edad avanzada es multifactorial. Recientemente, en un intento de buscar una alternativa a la anticoagulación oral, el estudio ACTIVE²⁷ ha comparado la eficacia de la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel frente a warfarina (cociente internacional normalizado [INR], 2-3) en pacientes con FA no valvular y riesgo embólico (1 o más factores de riesgo de ictus). El estudio se

detuvo prematuramente ante la clara superioridad de la warfarina en la reducción de los episodios vasculares.

Tal y como se mencionó anteriormente, las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2012¹⁸ desaconsejan la aspirina para la prevención del ictus, por su baja eficacia e incremento del riesgo hemorrágico.

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales (ACO) análogos estructurales de la vitamina K que interfieren en la síntesis hepática de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X, proteínas C y S), constituyen los fármacos de elección para la prevención de ictus u otras embolias en la FA. Su empleo es cómodo, ya que se administran de forma oral en una sola toma diaria, pero, lamentablemente, hay una gran variabilidad de la respuesta anticoagulante entre los pacientes y un estrecho margen terapéutico, lo que impide el empleo de dosis pre-fijadas. Esta variabilidad obliga al ajuste individual de la dosificación y a un control analítico a través de la determinación periódica del tiempo de protrombina (TP), estandarizado mediante el INR:

$$\text{INR} = [\text{TPpaciente} / \text{TPcontrol}]^{\text{ISI}}$$

Siendo el ISI (índice de sensibilidad internacional) una constante que determina la sensibilidad del reactivo empleado. Dado el riesgo de sangrado que comporta el tratamiento anticoagulante y que cada paciente requiere una dosis determinada para un mismo nivel de anticoagulación, el inicio del tratamiento requiere una cuidadosa titulación. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (1-2 mg/día de acenocumarol) y realizar controles analíticos frecuentes: inicialmente cada 5 días hasta la estabilización e ir alargando los periodos hasta 30-40 días. Esto sería lo adecuado para el acenocumarol (Sintrom[®]), con mucho el más utilizado en España, siendo la warfarina (Aldocumar[®]) algo más lenta en iniciar (y terminar) su efecto.

En la FA, los ACO han de emplearse a las dosis apropiadas para mantener el INR entre 2 y 3, rango de eficacia anticoagulante óptima con un menor riesgo de sangrado, salvo en casos de especial riesgo, que requieren un mayor nivel de anticoagulación (tabla 6) debido a un riesgo embólico aumentado (tabla 7). Al contrario, se han probado dosis bajas de ACO para minimizar los efectos adversos, pero se ha observado que son claramente menos efectivas. Un metaanálisis que combinó los resultados de 3 ensayos de dosis bajas frente a dosis ajustadas de warfarina, mostró una reducción de RR de un 38% (intervalo de confianza [IC] del 95%,

Tabla 7 Situaciones de alto riesgo que requieren un mayor grado de anticoagulación

Prótesis valvulares mecánicas
Trombo persistente en AI (ETE)
FA reumática con embolia previa*
Episodio embólico previo con INR en rango*

AI: aurícula izquierda; ETE: ecografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; INR: cociente internacional normalizado (2,5-3,5).

*Puede optarse por asociar un antiagregante.

20-68%) a favor de las dosis ajustadas para INR 2,0-3,0²⁸. Por todo ello, un aspecto clave en el tratamiento con ACO es el tiempo que el paciente está bien anticoagulado, que tiene relación directa con los resultados clínicos, tanto en reducción de la embolia como en riesgo de sangrado. Hasta ahora se ha valorado la proporción de INR realizados que estaban en rango óptimo, variando enormemente (de un 34 a un 84%) entre distintos ensayos clínicos y registros más próximos a la práctica real. Recientemente se ha propuesto la valoración del tiempo real en que el paciente está en rango terapéutico, una medida probablemente más realista y algo más exigente. Se ha demostrado ampliamente que el tratamiento con antivitaminas K es efectivo proporcionalmente al tiempo en rango terapéutico en que permanece el paciente. De igual forma, el paciente peor controlado tiene un significativo mayor riesgo hemorrágico. Un umbral adecuado podría ser en torno al 60-70%. Se deben hacer esfuerzos para mejorar la calidad del control del INR para conseguir mejores tiempos en rango terapéutico (fig. 1).

Situación actual de los pacientes anticoagulados en España

Los estudios que analizan la situación de los pacientes con FA atendidos en atención primaria son pocos, aunque de forma general se asume que los pacientes con FA reciben de forma insuficiente el tratamiento con ACO. En un estudio reciente con pacientes atendidos en consultas de atención primaria españolas²⁹ se mostró información acerca del tipo de FA y el nivel de riesgo embólico. En este estudio, el 4,5% presentaba una puntuación de 0 en la escala CHADS2, el 28,1% puntuó 1 y el 67,4% ≥ 2. Con respecto al tratamiento, recibían tratamiento ACO el 46,8% de los pacientes con CHADS2 = 0, el 51,6% de los que tenían una puntuación de CHADS2 = 1 tomaba ACO y el 23,3% antiagregantes orales, y de los pacientes con CHADS2 ≥ 2, el 57,0% utilizaba ACO y el 19,3% antiagregantes.

Recientemente se han presentado los datos del Registro FIATE³⁰, promovido por la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Se trata de un estudio transversal, multicéntrico, de pacientes atendidos en centros de salud de toda España.

Se incluyó a 2.070 pacientes, con una edad media de 74,10 ± 11,04 (el 50,7% mujeres). La mayoría de los pacientes (77,5%) presentaba una FA permanente (fig. 2). Las entidades y factores de riesgo más frecuentes asociados a la FA fueron: HTA (74%), diabetes (28%), valvulopatía (23%), insuficiencia cardíaca (20%), cardiopatía isquémica (17,5%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (15%). Un 18,4% de los pacientes había sufrido previamente un ictus, AIT y/o embolia sistémica, por tanto eran pacientes de prevención secundaria. Los pacientes con fibrilación auricular no permanente (paroxística o persistente) reciben con menos frecuencia anticoagulantes que los que tienen FA permanente (p < 0,001). El tratamiento anticoagulante resultó elevado en el global de pacientes con FA (84%), aumentando su frecuencia según aumentaba el riesgo embólico (fig. 3). El estudio aporta datos sobre el grado de control de la anticoagulación, mostrando que el 66% de los pacientes tiene su último INR en rango óptimo, descendiendo al 32,4% si consideramos los 3 últimos INR de cada paciente.

Los nuevos anticoagulantes

Los nuevos ACO ya disponibles para la prevención de ictus en los pacientes con FA se dividen en 2 grupos principales: los inhibidores directos de la trombina, como dabigatrán, y los inhibidores directos del factor Xa, como rivaroxabán y apixabán. Estos nuevos fármacos suponen una alternativa a la terapia anticoagulante clásica, ya que presentan un perfil similar de eficacia (superior en algunos casos), pero con un uso clínico más sencillo debido a su efecto predecible en dosis fijas estandarizadas que permiten la administración oral sin necesidad de realizar controles analíticos periódicos.

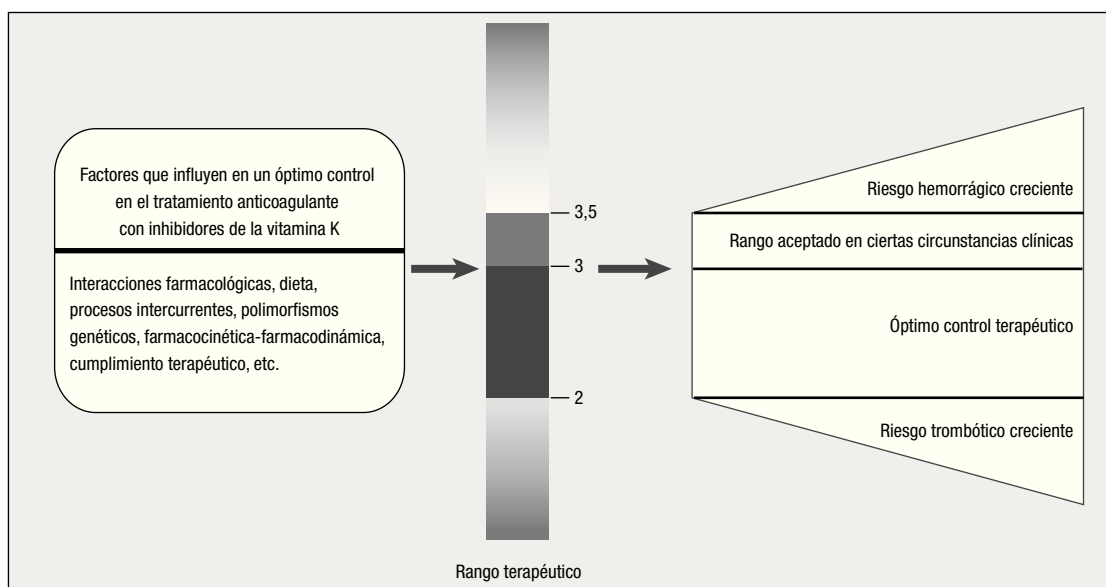


Figura 1 Rango óptimo de anticoagulación (INR), factores que influyen y posibles repercusiones.

Dabigatrán

Dabigatrán etexilato es un profármaco que, tras su absorción oral, se transforma en la forma activa (dabigatrán), péptido sintético que se une de forma reversible a la trombina en su receptor activo e inactiva la trombina unida al trombo. Alcanza su pico máximo a las 1,5 h y su vida media es de 14-17 h. La eliminación es sobre todo renal (> 80%),

por lo que la insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min) fue motivo de exclusión en los ensayos^{31,32}.

El estudio RE-LY es el primer ensayo clínico que ha valorado la eficacia de dabigatrán frente a warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con FA y riesgo embólico^{33,34}. Se trata de un ensayo aleatorizado, prospectivo, abierto, de fase III que comparó 2 dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 o 150 mg 2 veces al día) con dosis ajustadas de warfarina de forma abierta, con el objetivo de un INR de 2,0 a 3,0. El objetivo primario del estudio RE-LY fue un combinado de ictus más embolia sistémica, siendo el objetivo principal de seguridad la hemorragia grave. Los objetivos secundarios fueron ictus, embolia sistémica y muerte por cualquier causa. Se incluyó un total de 18.113 pacientes con un seguimiento medio de 2 años. La media de edad fue de 71 años (63,6% varones). La proporción de episodios para el objetivo primario fue del 1,71% por año en el grupo warfarina, comparado con 1,5% por año con 110 mg de dabigatrán (RR con dabigatrán: 0,9; IC del 95%, 0,74-1,10; p < 0,001 para no inferioridad) y de un 1,11% por año en el grupo de 150 mg de dabigatrán (RR: 0,65; IC del 95%, 0,52-0,81; p < 0,001 para superioridad) (fig. 4). Esto indica que dabigatrán 150 mg 2 veces al día mostró una reducción significativa del 35% del riesgo relativo de ictus o embolia sistémica frente a warfarina bien controlada. La frecuencia de sangrado con warfarina fue mayor que con 110 mg de dabigatrán y similar a 150 mg. Este estudio demuestra que en pacientes con FA y riesgo embólico alto, dabigatrán a dosis de 110 mg 2 veces al día tiene una eficacia similar a warfarina en la reducción de ictus y embolia sistémica, con tasas más bajas de sangrado, y a dosis de 150 mg 2 veces al día es más eficaz para la reducción de ictus que warfarina, con una tasa similar de sangrado. Dado que la complicación más temida del tratamiento con dicumarínicos es la hemorragia intracranial, es de especial importancia el hecho de que esta se presente en menos de una tercera parte con dabigatrán que con warfarina (fig. 5). El principal efecto adverso observado con dabigatrán fue la dispepsia (el 12 frente al 5,8% con warfarina), así como un aumento relativo del sangrado digestivo con la dosis más alta, que no tuvo repercusión sobre el sangrado total. Esto se cree que puede ser debido a la acción del ácido tartárico que se utiliza para facilitar su absorción oral, que precisa un medio ácido. Debe desta-

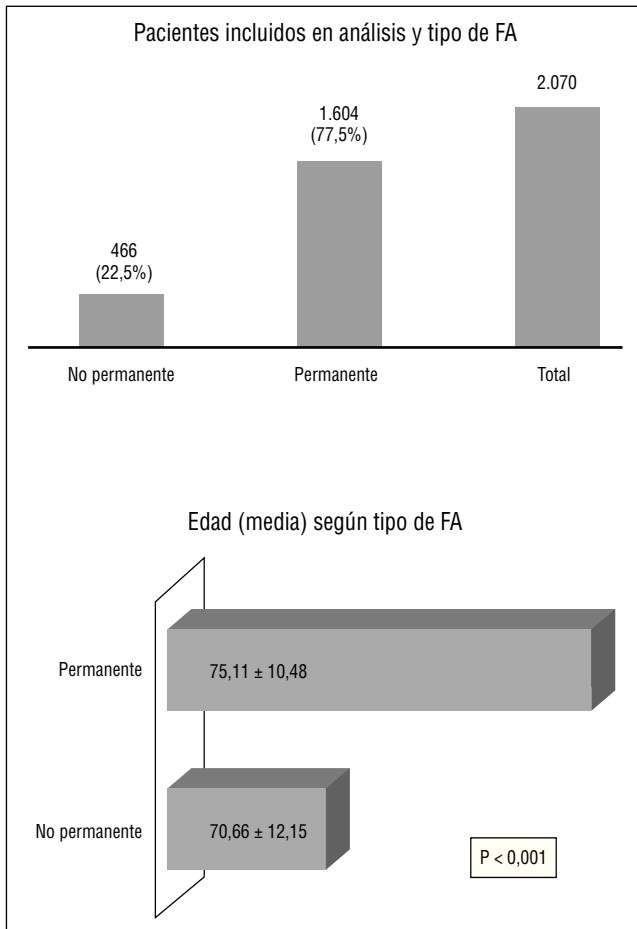


Figura 2 Tipo de fibrilación auricular en los pacientes incluidos en el estudio FIATE y su relación con la edad. FA: fibrilación auricular.

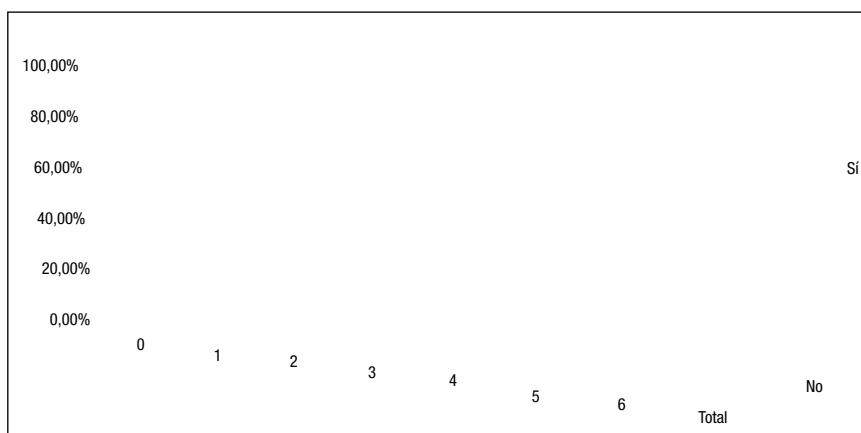


Figura 3 Grado de anticoagulación según CHADS₂ SCORE.

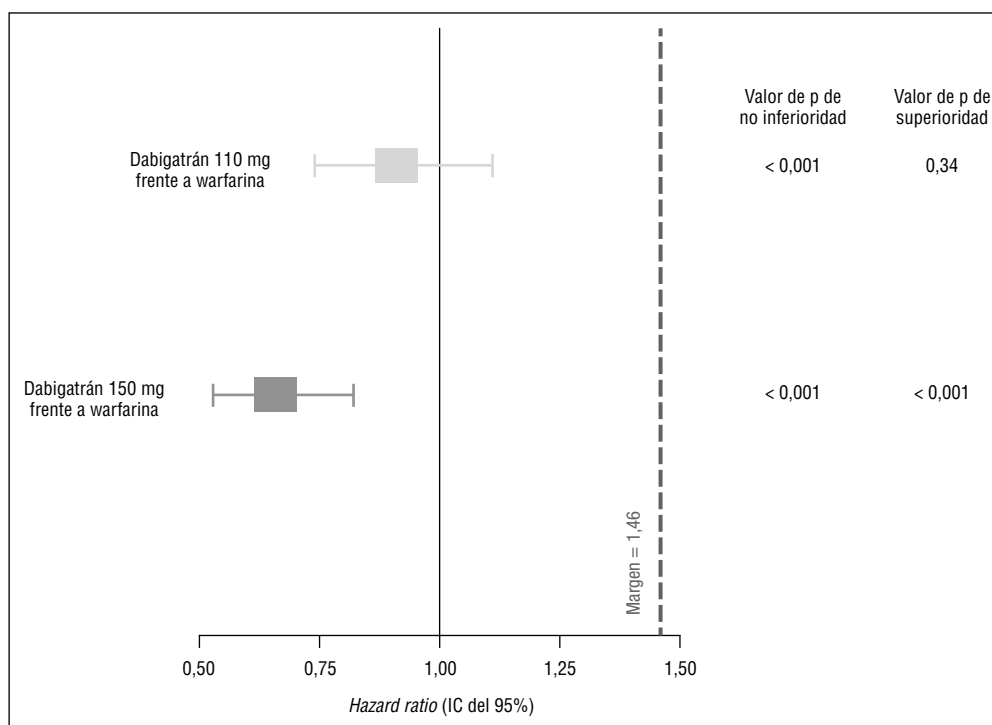


Figura 4 Incidencia de ictus o embolia sistémica en el estudio RE-LY. Tomada de Connolly et al³³.

carse que menos del 20% de los pacientes en la basal del estudio tomaba inhibidores de la bomba de protones o anti-H₂. Los valores de transaminasas fueron estrechamente monitorizados en este ensayo y no se encontró ninguna evidencia de toxicidad hepática. Basado en los resultados del RE-LY, dabigatran etexilato ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), así como en muchos países en todo el mundo, para la prevención de ictus y embolia sistémica. La EMA autoriza su indicación para pacientes con FA no valvu-

lar con al menos un factor de riesgo: ictus previo, AIT o embolia sistémica, FEVI < 40% y/o insuficiencia cardíaca clínica, y edad ≥ 75 años, o bien edad ≥ 65 años con uno de los siguientes: diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión. La EMA y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios aprobaron tanto la dosis de 110 como la de 150 mg 2 veces al día para la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular.

De los 3 nuevos anticoagulantes orales disponibles actualmente en el mercado, dabigatran es el único que ha mostra-

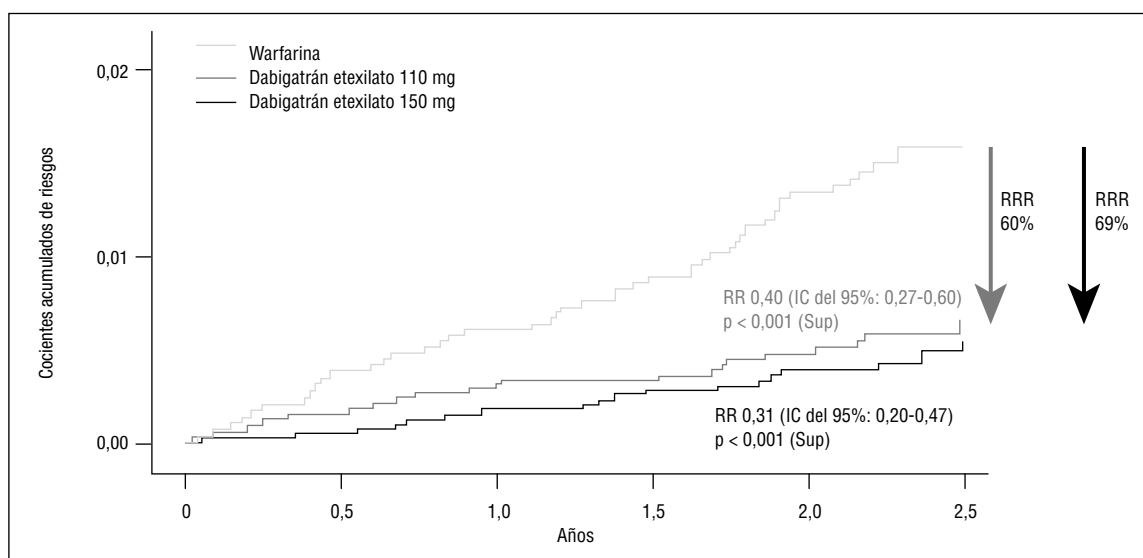


Figura 5 Reducción del riesgo de hemorragia intracranial en el estudio RE-LY. IC: intervalo de confianza; RRR: reducción del riesgo relativo; Sup: superior. Tomada de Connolly et al³³.

do reducción significativa del ictus isquémico frente a warfarina bien controlada (RRR 24%).

Rivaroxabán

Rivaroxabán es un inhibidor competitivo, directo y selectivo del factor Xa, tanto el libre en plasma como el unido al coágulo, que no precisa de antitrombina para ejercer su efecto anticoagulante. Químicamente corresponde al grupo de las oxazolidinonas y presenta una gran afinidad por el factor Xa. Tiene una buena biodisponibilidad por vía oral (> 80%) y alcanza concentraciones máximas a las 2,5-4 h. Su vida media es de 4 a 9 h (hasta 12 h en mayores de 75 años).

En el estudio ROCKET-AF (ensayo aleatorio doble ciego)³⁵ se analizaron 14.264 pacientes con AF de alto riesgo para recibir tratamiento, con rivaroxabán 20 mg al día (15 mg al día para aquellos con un aclaramiento de creatinina estimado de 30-49 ml/min) o warfarina. La población estudiada tenía un riesgo considerablemente mayor que la de los otros 2 fármacos de este nuevo grupo de anticoagulantes. En este estudio, el tiempo en rango terapéutico fue del 55%, menor que en otros ensayos aleatorios. Rivaroxabán fue no inferior a warfarina para la variable principal de ictus y embolia sistémica, alcanzando superioridad según el análisis "en tratamiento" (reducción del RR: 21%; $p = 0,015$). Sin embargo, según el modo convencional de análisis por intención de tratar, rivaroxabán fue no superior ($p = 0,12$). No hubo una reducción en las tasas de mortalidad o infarto cerebral isquémico, pero sí una reducción significativa en los ictus hemorrágicos y en las hemorragias intracraneales. El objetivo primario de seguridad fue un objetivo combinado de sangrado mayor y sangrado no mayor, pero clínicamente relevante, para el cual no hubo diferencias significativas entre ambas opciones de tratamiento. Sin embargo, rivaroxabán produjo una reducción significativa en la hemorragia fatal, así como un aumento de hemorragias gastrointestinales y hemorragias que requieren transfusión. La interrupción precoz del tratamiento fue más frecuente con rivaroxabán (23,9%) que con warfarina (22,4%). Actualmente, rivaroxabán ha sido aprobado para la prevención del ictus en FA no valvular por la FDA, la EMA y la agencia Española del Medicamento, siendo la dosis recomendada de 20 mg de rivaroxabán, tomado una vez al día.

Apixabán

Se trata de un inhibidor directo del factor Xa. Su biodisponibilidad es > 50% y alcanza su concentración pico plasmática en 3-4 h. Su vida media es de 10 a 14 h. Se elimina parcialmente por vía renal (25%), por lo que teóricamente podría utilizarse en la disfunción renal leve o moderada.

En el estudio AVERROES³⁶ se estudiaron 5.599 pacientes con FA que no eran candidatos adecuados para recibir tratamiento con fármacos antivitaminas K, que se aleatorizaron a recibir tratamiento con apixabán (5 mg 2 veces al día, con un ajuste de la dosis a 2,5 mg en pacientes ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o con una creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl [133 mmol/l]) o aspirina (81-324 mg/día, con un 91%, recibiendo ≤ 162 mg/día). Después de un seguimiento medio de 1,1 años, el estudio se detuvo de forma prematura debido a una reducción significativa, del 55%, en el objetivo primario de embolia cerebral o sistémica con apixabán en comparación con aspirina, sin diferencia significativa en las tasas de hemorragia

mayor o hemorragia intracraneal entre ambos tratamientos. Apixabán fue ligeramente mejor tolerado, con menores tasas de discontinuación permanente de tratamiento a los 2 años (20,5% por año en el grupo de aspirina frente a un 17,9% por año en el grupo apixabán [$p = 0,03$]).

El estudio ARISTOTLE³⁷ es un ensayo aleatorizado, doble ciego, que comparó apixabán a una dosis de 5 mg 2 veces al día, con una dosis ajuste a 2,5 mg 2 veces al día, en pacientes ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o con una creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 mmol/l), con una dosis ajustada de warfarina orientada a conseguir un INR de 2,0-3,0 en 18.201 pacientes con FA no valvular. Hubo una reducción significativa del 21% en el objetivo primario de embolia cerebral o sistémica con apixabán en comparación con warfarina, con un 31% de reducción de la hemorragia grave y una reducción significativa del 11% en la mortalidad por todas las causas (pero no la mortalidad cardiovascular). Las tasas de ictus hemorrágico y hemorragia intracraneal fueron significativamente menores en los pacientes tratados con apixabán frente a los tratados con warfarina, no demostrándose ese efecto para los ictus isquémicos. El sangrado gastrointestinal fue similar entre ambos tratamientos. Apixabán fue mejor tolerado que warfarina, con ligeramente menos interrupciones tempranas (el 25,3 frente al 27,5%). Apixabán ya ha obtenido la aprobación regulatoria de la EMA y la FDA.

Recomendaciones de utilización de los nuevos anticoagulantes

Como ya se ha comentado previamente, una reciente actualización de las guías de FA de la Sociedad Europea de Cardiología publicada en 2012¹⁸ ha matizado ligeramente las recomendaciones previas sobre prescripción del tratamiento anticoagulante, al ponderar el riesgo otorgado por el sexo femenino, de modo que no se recomienda la anticoagulación oral en mujeres menores de 65 años si no presentan otros factores de riesgo. En estas guías se desaconseja la aspirina para la prevención del ictus, por su baja eficacia e incremento del riesgo hemorrágico. Finalmente, se recomienda la utilización de los nuevos anticoagulantes orales en preferencia sobre los convencionales.

Con el objetivo de regular su utilización en el ámbito sanitario español, la Agencia Española del Medicamento ha elaborado unos "Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular"³⁸. En este documento se describe una serie de situaciones en las que los nuevos anticoagulantes orales pueden presentar un mayor beneficio en comparación con los fármacos antivitaminas K (AVK) y se justifica su elección en el marco del Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. Entre estas situaciones se mencionan las siguientes:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal, definido como la combinación de HAS-BLED

- ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV²⁹ y/o microsangrados corticales múltiples³⁰.
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR.
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control del INR dentro de rango (al menos el 60% de los INR en rango) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- Imposibilidad de acceso al control del INR convencional.

Retos de futuro para el médico de familia

La anticoagulación a medio y largo plazo ha demostrado un beneficio inequívoco en la reducción de la morbilidad y mortalidad en un amplio grupo de pacientes con riesgo de tromboembolia, incluyendo desde hace más de 20 años la FA no valvular como una causa mayor de ictus. Hasta ahora, el tratamiento se ha basado en el uso de dicumarínicos, manteniendo al paciente en un rango terapéutico estrecho con el fin de optimizar la prevención y evitar las complicaciones, principalmente hemorrágicas. Este tipo de tratamiento ha generado, por sus peculiaridades, un modelo de gestión del paciente que se ha ido desplazando en España, más en unas comunidades autónomas que en otras, desde los servicios centrales hospitalarios (hematología, laboratorio de hemostasia) hacia la atención primaria. Actualmente, el médico de familia y la enfermera de atención primaria tienen un papel central en el control de estos pacientes crónicos, ya que es en este ámbito donde se realiza seguimiento de la mayoría, bien de forma autónoma, en gran medida gracias a los coagulómetros portátiles, bien de forma combinada con el hematólogo de referencia.

Los nuevos anticoagulantes orales, esperados durante años por médicos y pacientes debido a los problemas inherentes al uso de dicumarínicos, ya son una posibilidad real. En la FA no valvular, los estudios de los 3 fármacos disponibles han demostrado la no inferioridad o incluso superioridad frente a dicumarínicos en la prevención del ictus u otras embolias sistémicas, con una mayor seguridad de uso, destacando la

menor tasa de hemorragia intracraneal (fig. 6 y tabla 8). La ausencia de necesidad de monitorización, una acción predecible con dosis estandarizadas, una vida media corta (inicio y cese rápido del efecto anticoagulante) y las escasas o mínimas interacciones con fármacos o alimentos, los acercan mucho al perfil del “anticoagulante ideal”. Se ha señalado como un posible inconveniente la disminución de la adherencia al tratamiento, ya que el cumplimiento con los dicumarínicos es seguramente difícil de superar precisamente debido a los controles analíticos frecuentes y a la selección previa de los pacientes que conlleva. Los nuevos anticoagulantes tienen poca o nula influencia sobre los parámetros actualmente disponibles de la coagulación, al menos en atención primaria, para su uso en la práctica clínica diaria, pero esto no debería constituir un problema. Sin embargo, para el ámbito hospitalario se han desarrollado algoritmos utilizando algunos parámetros accesibles (tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina total activado, tiempo de ecarina) para la eventual valoración de una sobredosificación, con o sin hemorragia activa. Mucho se ha hablado, y probablemente sobredimensionado, sobre el problema de la falta de antídoto para los nuevos ACO. Cabe recordar que el tratamiento agudo de cualquier paciente que presente una hemorragia en relación con tratamiento anticoagulante (ya sean dicumarínicos, heparinas de bajo peso molecular o nuevos ACO) es similar e incluye hemostasia local, soporte hemodinámico (reposición de volemia), transfusión en caso de hemorragia moderada o grave, administración de complejo protrombínico, y para dabigatrán, al tener poca unión a proteínas plasmáticas, la opción de hemodiálisis es factible.

No debemos olvidar que los pacientes estarán igualmente anticoagulados, de modo que se tendrán que mantener las precauciones y recomendaciones pertinentes (prevenir traumatismos, evitar determinados fármacos que puedan favorecer el sangrado, precauciones ante procedimientos o pequeñas intervenciones, acudir ante la aparición de hematomas o sangrados de distinta localización, etc.), y que este importante cambio de paradigma y de modelo asistencial obliga a desarrollar un programa de adherencia y seguimiento que optimice los resultados clínicos que se esperan de los nuevos tratamientos y prevengan posibles complicaciones,

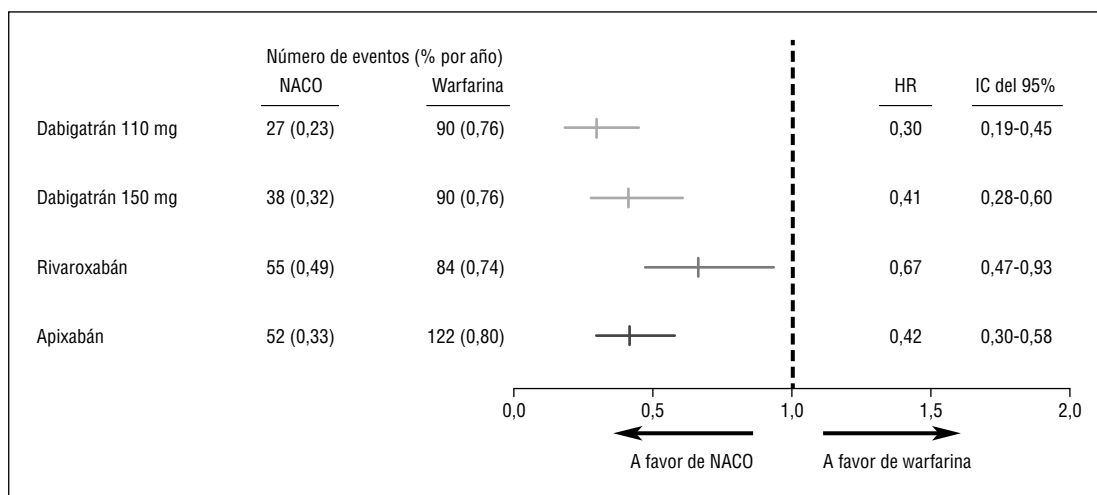


Figura 6 Incidencia de hemorragia intracraneal en los ensayos clínicos pivotaes con los 3 nuevos anticoagulantes orales. HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NACO: nuevos anticoagulantes orales. Tomado de Conolly et al³³, Patel et al³⁵ y Granger et al³⁷.

Tabla 8 Ensayos clínicos principales de los nuevos anticoagulantes orales

Ensayo (fármaco)	RE-LY ^{32(Ref 1 + 2)} (dabigatrán)	ROCKET-AF ³³ (rivaroxabán)	ARISTOTLE ³⁵ (apixabán)
<i>End point</i> primario (% por año)	1,71% warfarina 1,54% dabigatrán 110 mg (< 0,001, <i>no-inferioridad</i>) 1,11% dabigatrán 150 mg (< 0,001, <i>superioridad</i>)	2,42% warfarina 2,12% rivaroxabán (p = 0,117)	1,60% warfarina 1,27% apixabán (p = 0,011)
Episodios hemorrágicos mayores	3,57% warfarina 2,87% dabigatrán 110 mg (p = 0,003) 3,32% dabigatrán 150 mg (p = 0,31)	3,45% warfarina 3,60% rivaroxabán (p = 0,576)	3,09% warfarina 2,13% apixabán (p < 0,001)
HIC	0,76% warfarina 0,23% dabigatrán 110 mg (p < 0,001) 0,32% dabigatrán 150 mg (p < 0,001)	0,74% warfarina 0,49% rivaroxabán (p = 0,019)	0,80% warfarina 0,33% apixabán (p < 0,001)
Comentarios	Dabigatrán 110 presentó tasas de ictus y embolia sistémica similares a warfarina así como con menores tasas de hemorragia mayor Dabigatrán 150, comparado con warfarina, presentó menores tasas de ictus o embolia sistémica, pero similares tasas de hemorragia mayor	Rivaroxabán fue no inferior a warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica. Se produjeron menos hemorragias intracraneales y sangrados mortales con rivaroxabán que con warfarina	Apixabán fue superior a warfarina en prevención de ictus o embolia, con una tasa inferior de hemorragia mayor y de mortalidad total

HIC: hemorragia intracraneal.

al trasladar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica real. En la selección del tratamiento, cardiólogos, neurólogos, internistas, hematólogos, médicos de urgencias y médicos de familia (y obligatoriamente la coordinación estrecha entre ellos) tienen un papel fundamental con el fin de seleccionar los mejores candidatos, bien definidos en las recomendaciones nacionales y de algunas comunidades autónomas. Parece razonable comenzar con los pacientes que no tienen posibilidad de monitorización del INR por diversos motivos (hecho nada infrecuente en la población mayor y con abundante pluripatología que atendemos) o con los que no están bien controlados con acenocumarol, una proporción en torno al 30% de nuestros pacientes si atendemos a datos recientes. Nadie mejor que el médico de familia, por su accesibilidad y conocimiento cercano del paciente y del entorno familiar, para contribuir en la toma de decisiones para la elección del mejor tratamiento para cada paciente. No deberíamos caer en la inercia clínica, bien documentada en condiciones clínicas como la HTA u otros factores de riesgo, que deje sin tratamiento preventivo a muchos de estos pacientes, o lo que es peor, sometidos a riesgos innecesarios.

En cuanto al seguimiento, los pacientes habrán de ser revisados también de forma estrecha en atención primaria, con la implicación de los profesionales de enfermería, aunque no se necesite la monitorización del INR. Con mayor flexibilidad que con los dicumarínicos y adaptado a las par-

ticularidades de cada paciente individual, será necesario un programa de seguimiento que optimice la adherencia, incluyendo una educación sanitaria intensa y la colaboración estrecha del paciente y su familia.

Conflicto de intereses

La presente monografía está patrocinada por Boehringer Ingelheim.

Bibliografía

- Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24.
- García Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría EE, González MI, Listerri JL. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943-52.
- López-Soto A, Formiga F, Bosch X, García-Alegría J; en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231-37.
- Moro Serrano C, Hernández-Madrid A. Fibrilación auricular: ¿estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:10-4.

5. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de utilidad terapéutica 24 de septiembre de 2012. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. UT/V1/2606201.
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. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler 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.
8. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J.* 2011;342: d124.
9. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:319-26.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12:1360-420.
11. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
12. Anguita M, Worner F, Domenech P, Marín F, Ortigosa J, Pérez-Villacastin, et al. Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:7-13.
13. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a "realworld" elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22: 25-30.
14. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33:1500-10.
15. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011;9:39-48.
16. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107:1172-9.
17. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2380-5.
18. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, 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.
19. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
20. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100.
22. Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.
23. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace.* 2011;13:723-46.
24. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125: 2298-307.
25. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
26. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1903-12.
27. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996;348: 633-8.
28. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123:638-45.
29. Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:47-53.
30. Lobos JM, Del Castillo JC, Mena A, Alemán JJ, Cabrera A, Pastor A, Barón-Esquivias G. Características de los pacientes y manejo terapéutico de la fibrilación auricular en Atención Primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc).* 2013 (en prensa).
31. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood.* 2010;115:15-20.
32. Mega JL. A New Era for Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:1052-4.
33. 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.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-6.
35. 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.
36. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
37. 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.