



FORMACIÓN CONTINUADA – ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

## Nuevas estrategias terapéuticas para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular: perspectiva desde atención primaria

J.L. Llisterri Caro<sup>a,\*</sup>, J. Polo García<sup>b</sup>, J.C. Martí Canales<sup>c</sup> y V. Barrios Alonso<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Medicina de Familia, Centro de Salud J. Benlloch, Valencia, España. Grupo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN

<sup>b</sup> Medicina de Familia, Centro de Salud Casar, Cáceres, España. Grupo de Hematología de SEMERGEN

<sup>c</sup> Medicina de Familia, Unidad de Gestión Clínica San Antonio, Motril, Granada, España. Grupo de Ictus de SEMERGEN

<sup>d</sup> Instituto de Enfermedades del Corazón, Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Grupo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN

Recibido el 13 de enero de 2011; aceptado el 8 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 2 de junio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Ictus;  
Fibrilación auricular;  
Anticoagulantes;  
Atención primaria

**Resumen** La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, la que produce mayor número de ingresos hospitalarios y la principal causa de ictus de origen cardioembólico. Según recomiendan las guías de práctica clínica la estrategia terapéutica en la FA tiene como objetivos prioritarios, y no excluyentes, la corrección del trastorno del ritmo con reversión a ritmo sinusal, el control de la frecuencia cardíaca y la prevención de la tromboembolia. El tratamiento anticoagulante oral con warfarina o acenocumarol constituye la piedra angular para prevenir el ictus en pacientes con FA y ha sido el tratamiento de referencia durante más de medio siglo. Su uso en la práctica clínica, aunque está ampliamente reconocido, precisa una monitorización regular para mantener la dosis correcta, lo cual dificulta su aceptación por parte de pacientes y médicos. Los nuevos antitrombóticos orales sintéticos suponen un avance importante en la prevención del ictus y embolia sistémica de los pacientes con FA. Alguno de ellos, como es el caso de dabigatran, ha sido recientemente aprobado en EE.UU. y Canadá en la indicación de prevención de complicaciones tromboembólicas arteriales en pacientes con FA. Si se aprueba esta indicación en nuestro país, como es de esperar, el protagonismo del Sintrom® no durará mucho tiempo.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jllisterri@gmail.com](mailto:jllisterri@gmail.com) (J.L. Llisterri Caro).

**KEYWORDS**

Stroke;  
Atrial fibrillation;  
Anticoagulants;  
Primary Care

**New therapeutic strategies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a perspective from Primary Care**

**Abstract** Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia, which leads to a higher number of hospital admissions and is the main cause of stroke of cardioembolic origin. According to the recommendations of the clinical practice guidelines, therapeutic strategy in AF has as its priority objectives, among others, the correction of the rhythm disorder with reversion, control of the heart rate, and prevention of thromboembolism. Anticoagulant treatment with warfarin or acenocoumarol is the keystone to the prevention of stroke in patients with AF, and has been the standard treatment for more than half a century. Their use in clinical practice, although it is widely unknown, requires regular monitoring to maintain the correct dose, which makes it difficult to be accepted by patients and doctors. The new oral synthetic anticoagulants are an important advance in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with FA. Some of them, such as dabigatran, have recently been approved in the USA and Canada in the indication of arterial thromboembolic complications in patients with AF. If this indication, as is expected, is approved in our country, the importance of the role of coumarin derivatives (Sintrom®) will not last much longer.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

**Introducción**

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye un problema de salud pública de primera magnitud en las sociedades desarrolladas debido fundamentalmente al progresivo envejecimiento de la población con una mayor prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV), especialmente diabetes mellitus e hipertensión arterial (HTA), así como al mejor tratamiento actual y supervivencia de la propia ECV. En nuestro país, la ECV constituye la primera causa de muerte, provocando el 31,7% de todas las defunciones según datos del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2008 publicados en marzo de 2010<sup>1</sup>. Las enfermedades vasculares cerebrales agudas o ictus fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, después de la cardiopatía isquémica, y la primera causa entre las mujeres en 2008. Además, representa la primera causa de discapacidad grave del adulto y la segunda de demencia tras la enfermedad de Alzheimer, generando importantes gastos para los servicios sanitarios y sociales de nuestro país<sup>2</sup>. La prevención de la recurrencia del ictus es fundamental para evitar la discapacidad, ya que la mortalidad y la dependencia funcional varían extraordinariamente dependiendo de si se trata de un primer ictus o de un ictus recurrente<sup>2</sup>.

Los ictus isquémicos representan entre el 80 y el 85% de todos los ictus, mientras que el 15-20% restante obedecen a una hemorragia o etiología no determinada. Según la causa subyacente que los provoca, los ictus pueden ser de origen aterotrombótico (relacionado con la enfermedad arteriosclerótica de grandes vasos), lacunar (relacionado con la enfermedad de pequeños vasos) y cardioembólico (relacionado con la fibrilación auricular principalmente)<sup>3</sup>. Los principales FRCV (HTA, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad), además de la edad avanzada y de la fibrilación auricular (FA) constituyen las causas más habituales de ictus<sup>4</sup>.

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica y la que produce mayor número de ingresos hospitalarios. Supone la principal causa de ictus de origen

cardioembólico, estimándose que la tasa de ictus isquémicos de los sujetos con FA no valvular es de 2 a 7 veces superior a la de los que no presentan FA, y que el riesgo anual de ictus atribuible a esta arritmia aumenta con la edad, desde el 1,5% en sujetos de 50-59 años hasta un 23,5% en pacientes de 80-89 años<sup>5</sup>.

La identificación y el control de los FRCV son los pilares básicos de la prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral. En el paciente que ha sufrido un primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio hay que efectuar un control estricto de todos los FRCV, instaurar tratamiento médico preventivo antitrombótico y en algunos casos cirugía o tratamiento intravascular<sup>6</sup>.

**Tratamiento actual de la fibrilación auricular**

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por presentar una activación auricular no coordinada que origina un deterioro de la función mecánica cardíaca. La FA adopta múltiples formas de presentación clínica, existiendo diferentes clasificaciones en función de que se asocie o no a cardiopatía estructural, de que sea asintomática o sintomática, de su mecanismo de producción o del patrón temporal de presentación (paroxística, persistente o permanente)<sup>7</sup>.

Ante la presencia de una FA se debe estabilizar al paciente; si hay inestabilidad hemodinámica, clasificar la arritmia según su presentación clínica con el fin de decidir la estrategia terapéutica más apropiada y evaluar el riesgo de embolia y la comorbilidad existente que puede influir en la toma de decisiones terapéutica<sup>7</sup>.

El tratamiento de la FA tiene 3 objetivos básicos, no excluyentes<sup>7</sup>: corrección del trastorno del ritmo con reversión a ritmo sinusal, control de la frecuencia cardíaca y prevención de la tromboembolia. La primera cuestión que debemos de plantearnos en el manejo terapéutico del paciente con FA es la elección de la estrategia de control de ritmo o de control de la frecuencia cardíaca<sup>7</sup>. La

**Tabla 1** Fármacos y dosis recomendados en la fibrilación auricular para el control de frecuencia cardíaca

<b>Betabloqueantes</b>	
Bisoprolol	2,5-10 mg/24 h
Carvedilol	3,125-25 mg/12 h
Atenolol	25-100 mg/24 h
<b>Calcioantagonista no dihidropiridínicos</b>	
Diltiazem	60 mg/8 h-360 mg/24 h
Verapamilo	40 mg/12 h-360 mg/24 h
<b>Digoxina</b>	0,125 mg-0,5 mg/24 h
<b>Otros</b>	
Amiodarona	100 mg-200 mg/24 h
Dronedarona (FA no permanente)	400 mg/12 h

FA: fibrilación auricular.

Modificada de Camm AJ et al<sup>8</sup>. Disponible en: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

estrategia de control de ritmo pretende restaurar y mantener el ritmo sinusal, mientras que en la estrategia de control de la frecuencia, la respuesta ventricular es controlada sin intentar la cardioversión de la FA. Al igual que ocurre en la mayoría de las actuaciones en Medicina, para la elección de un calcioantagonista y el riesgo de recidiva de la FA y la repercusión funcional de la arritmia<sup>6,7</sup>. La cardioversión eléctrica es más efectiva que la farmacológica, si bien precisa sedación e ingreso hospitalario del paciente. El riesgo tromboembólico de ambas terapias es similar<sup>7</sup>.

Los principales fármacos utilizados para el control de la frecuencia cardíaca en el paciente con FA son los betabloqueantes y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (tabla 1)<sup>8</sup>; la elección se basará en las características del paciente y en la presencia de contraindicaciones. Dronedarona, recientemente comercializada en España, está indicada para prevenir la recurrencia de la FA o para reducir la frecuencia cardíaca en adultos clínicamente estables con antecedentes de FA o que presenten FA no permanente; también puede utilizarse en enfermos que tienen flúter auricular<sup>8</sup>. Este nuevo antiarrítmico, cuya posología habitual es 400 mg/12 h, consigue un descenso significativo de la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio, y sus efectos son aditivos a los de otros agentes utilizados para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA. Dronedarona también ha demostrado reducir las hospitalizaciones de causa cardiovascular en pacientes con FA no permanente y FRCV (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B) y en enfermos con FA no permanente e insuficiencia cardíaca estable en clase funcional I-II de la NYHA (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C)<sup>9</sup>. Este fármaco, al no poseer en su composición iones de yodo, no ocasiona los efectos adversos que produce la amiodarona (toxicidad pulmonar y tiroidea). Dronedarona no está indicada en la FA permanente y se desaconseja su empleo en enfermos que padecen insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV de la NYHA y en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II que hayan

tenido algún episodio de descompensación durante el mes anterior<sup>9</sup>.

### ¿Control de frecuencia o control del ritmo?

Diferentes estudios (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF, HOT CAFÉ, AF-CHF)<sup>7</sup> han puesto de manifiesto que:

- No hay diferencias en la mortalidad cardiovascular entre las estrategias de control del ritmo y control de frecuencia cardíaca.
- Tampoco se observan diferencias entre ambas estrategias, en general, en la calidad de vida.
- Se producen más hospitalizaciones en la estrategia de control del ritmo.
- En pacientes jóvenes o con cardiopatía es más beneficioso mantener el ritmo sinusal.
- Existe una deficiencia de tratamientos farmacológicos para el control del ritmo.

Sea cual sea la estrategia o el resultado, en todos los pacientes debe considerarse la prevención tromboembólica.

### Tratamiento antitrombótico

Los antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos y warfarina) constituyen el tratamiento de elección para reducir el riesgo cardioembólico en la prevención del ictus en pacientes con FA<sup>8</sup>. En nuestro país se utiliza mayoritariamente acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>), mientras que en los países anglosajones prevalece el uso de warfarina. El tratamiento anticoagulante (TAO) ha demostrado mayor eficacia que la antiagregación con aspirina en la reducción del riesgo de ictus y otros accidentes vasculares mayores en las personas con FA sin valvulopatía<sup>10</sup>. Cuando no se considera adecuado el uso de TAO se debe utilizar aspirina en dosis de 75 a 300 mg/día. Salvo casos especiales no es recomendable la asociación de aspirina y anticoagulante por los elevados riesgos de hemorragia que implica<sup>7</sup>.

La decisión de iniciar tratamiento antitrombótico en la FA debe basarse en criterios de riesgo<sup>8</sup>. Una de las propuestas para estimar el riesgo de ictus es la escala CHADS<sub>2</sub> (*Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [doubled]*)<sup>11</sup>, la cual otorga 2 puntos a los episodios previos de ictus o accidente isquémico transitorio, y concede un punto a la edad  $\geq$  75 años y a los antecedentes de HTA, diabetes o insuficiencia cardíaca. En función de la puntuación obtenida con la escala CHADS<sub>2</sub> se recomienda (fig. 1):

- CHADS<sub>2</sub> = 0 (riesgo bajo): antiagregación con ácido acetilsalicílico (75-325 mg/día).
- CHADS<sub>2</sub> = 1 (riesgo intermedio): antiagregación con 75-325 mg/día de ácido acetilsalicílico o anticoagulación con dicumarínicos para mantener el INR (*International Normalized Ratio*) entre 2 y 3 (objetivo 2,5); la elección de antiagregar o anticoagular dependerá de la valoración del riesgo, de las posibles complicaciones y, por qué no, de la preferencia del paciente.
- CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  2 (riesgo moderado, alto o muy alto): anticoagulación crónica con dicumarínicos para mantener el INR entre 2 y 3 (objetivo 2,5).

CHADS <sub>2</sub>	Mortalidad anual (%) con dicumarínicos	Mortalidad anual (%) sin dicumarínicos	Nº de pacientes a tratar para prevenir un episodio embolígeno/año
0	0,25	0,49	417
1	0,72	1,52	125
2	1,27	2,5	81
3	2,20	5,27	33
4	2,35	6,02	27
5 ó 6	4,6	6,88	44

ICC	1
HTA	1
Edad ≥ 75 años	1
DM	1
Ictus previo	2

**CHADS<sub>2</sub> = 0** → Riesgo bajo: **ácido acetil salicílico** (75-325 mg/día).

**CHADS<sub>2</sub> = 1** → Riesgo intermedio: **ácido acetil salicílico** (75-325 mg/día) **o anticoagulación con dicumarínicos** (INR 2-3) en función de la valoración del riesgo, de las posibles complicaciones y, por qué no, de la preferencia del paciente.

**CHADS<sub>2</sub> ≥ 2** → Riesgo moderado, alto o muy alto: **anticoagulación oral crónica con dicumarínicos** (INR 2-3)

**\*CHADS<sub>2</sub>: C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes mellitus, prior **S**troke (**D**oubled).

**Figura 1** Escala CHADS<sub>2</sub> para calcular el riesgo de ictus en pacientes que presentan fibrilación auricular. Fuente: Gage BF et al<sup>11</sup>.

La escala CHADS<sub>2</sub><sup>11</sup> ha sido recientemente actualizada en función de nuevas variables que predicen mejor el ictus. La nueva escala, denominada CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 [doubled], Diabetes, Stroke [doubled]-Vascular disease, Age 65-74 and Sex Category [female])<sup>12</sup>, considera factores de riesgo mayores de ictus la edad ≥ 75 años y los antecedentes de ictus, accidente isquémico transitorio y tromboembolia, a los que otorga 2 puntos; los demás factores, denominados «no mayores», logran un punto. La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 para el manejo de la FA<sup>8</sup> recomienda según la puntuación obtenida con esta escala (fig. 2):

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0: no pautar ningún tratamiento antitrombótico (preferible) o antiagregar con 75-325 mg/día de ácido acetilsalicílico.
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1: anticoagular (preferible) o antiagregar con 75-325 mg/día de ácido acetilsalicílico.
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2: anticoagular con dicumarínicos.

La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 para el manejo de la FA<sup>8</sup> indica que la escala CHADS<sub>2</sub> es un procedimiento sencillo y fácil de recordar para estratificar el riesgo de ACV, y aconseja su utilización especialmente por los médicos de atención primaria y los no especialistas. Esta guía también indica que:

- En los enfermos que obtienen una puntuación ≥ 2 en la escala CHADS<sub>2</sub> debe indicarse anticoagulación crónica para mantener el INR entre 2 y 3, salvo que exista contraindicación específica para su empleo.

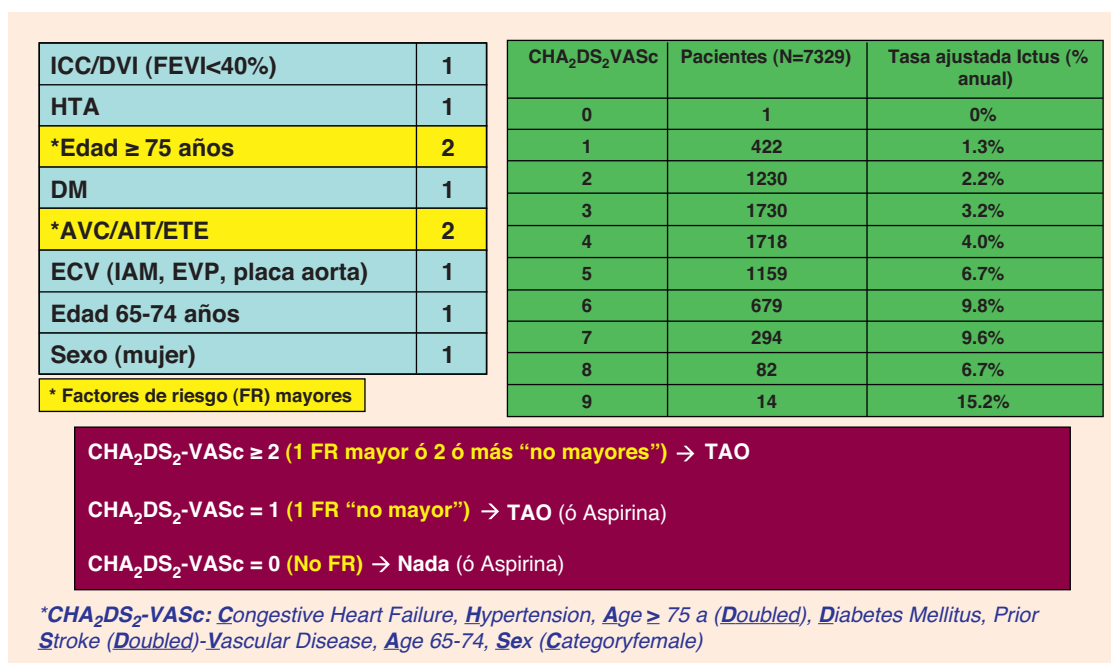
En los pacientes que logran con la escala CHADS<sub>2</sub> una puntuación 0-1 (en quienes pueden existir dudas acerca de

la profilaxis tromboembólica más beneficiosa) y en los individuos en los que debe evaluarse de una forma más detallada el riesgo de ACV es recomendable utilizar para valorar la terapia antitrombótica más apropiada la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, dado que analiza mayor número de factores de riesgo (fig. 2).

### Limitaciones y desventajas de la anticoagulación oral

Los antagonistas de la vitamina K representan uno de los grupos farmacológicos con mayor impacto en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. El TAO ha demostrado reducir el riesgo relativo de embolia sistémica y la mortalidad<sup>10</sup>.

Su utilización ha experimentado un crecimiento espectacular en los últimos años debido fundamentalmente a la indicación del mismo en la FA, a la desaparición del límite de edad para dicho tratamiento y a la mayor implicación en el control por parte de los equipos de atención primaria. En la actualidad se estima que entre el 1 y el 1,5% de la población española recibe Sintrom® (acenocumarol) con un crecimiento anual en torno al 10-20%<sup>13</sup>. Sin embargo, a pesar de su eficacia, sigue siendo un fármaco infrautilizado en un amplio margen de pacientes de riesgo, especialmente en aquellos con FA mayores de 75 años<sup>14</sup>. El principal problema del TAO es que hay que ajustar permanentemente su dosis en función de los resultados del INR (razón internacional normalizada) con el fin de reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas ya que el intervalo que separa la dosis farmacológica de la iatrogénica es muy estrecho, precisando controles clínicos y biológicos muy frecuentes, que en el mejor de los casos no excede de las 6-8 semanas. Otros factores que



**Figura 2** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para calcular el riesgo de ictus en pacientes que padecen fibrilación auricular. AIT: accidente isquémico transitorio; AP: arteriopatía periférica; AVC: accidente vascular cerebral; DVI: disfunción ventricular izquierda; ECV: enfermedad cardiovascular; ETE: enfermedad tromboembólica; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; FR: factores de riesgo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TAO: terapia anticoagulante oral. Modificada de Lip GY et al<sup>12</sup> y Camm AJ et al<sup>8</sup>.

condicionan la baja prescripción del TAO dependen de las posibles interacciones con otros fármacos y alimentos, el miedo a las reacciones adversas particularmente en ancianos, dudas sobre la capacidad del paciente para seguir el tratamiento y los efectos adversos sobre la calidad de vida<sup>15</sup>.

## Nuevas estrategias terapéuticas para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular

En los últimos años se ha producido un avance significativo en la investigación de nuevos fármacos anticoagulantes que superan los inconvenientes del TAO clásico. Después del intento fallido de ximelagatrán, se han desarrollado nuevos fármacos antitrombóticos como los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, betrixabán y edoxabán). En la *tabla 2* se describen las principales características farmacológicas de algunos de ellos<sup>16</sup>. Son fármacos sintéticos de inicio rápido que no precisan controles biológicos ni ajustes de dosis y que no interfieren con los alimentos o con la mayoría de fármacos. Actualmente están indicados en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venozos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla.

En la FA hay diversos estudios con estos fármacos, algunos finalizados, otros en curso, y disponemos ya de resultados en prevención de ictus con dabigatrán. El estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Longterm anticoagulant therapy*

*with dabigatran etexilate*)<sup>17</sup> fue diseñado para comparar 2 dosis fijas de dabigatrán, administradas de forma ciega, con la administración no ciega de warfarina. Se trata de un estudio de no inferioridad, que incluyó 18.113 pacientes diagnosticados de FA y riesgo de presentar un ictus. La variable principal del estudio fue la tasa anual de ictus o embolia sistémica, y como variable principal de seguridad se evaluaron las hemorragias graves. La administración de 110 mg de dabigatrán dos veces al día no fue inferior a warfarina para la prevención de ictus y embolia sistémica y tuvo tasas menores de hemorragias mayores, mientras que 150 mg de dabigatrán dos veces al día se asoció a tasas menores de ictus y embolia sistémica con tasas similares de hemorragia, en comparación con warfarina. Nuevos subanálisis del RE-LY<sup>17</sup> han proporcionado información relevante acerca de la eficacia y seguridad de dabigatrán independientemente del control del INR<sup>18</sup>, grupo de riesgo (puntuación CHADS<sub>2</sub>)<sup>19</sup>, edad y estado de la función renal<sup>20</sup>, antecedentes personales de ictus<sup>21</sup>, cardioversión previa<sup>22</sup>, haber recibido o no previamente antagonistas de la vitamina K<sup>23</sup> y puede ser una alternativa coste-efectiva a la warfarina para la prevención del ictus en pacientes mayores de 65 años con CHADS<sub>2</sub> ≥ 1<sup>24</sup>.

El estudio AVERROES (*Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to prevent strokes*)<sup>25</sup> se interrumpió antes de tiempo debido a una evidencia clara de reducción del ictus y embolia sistémica con apixabán (5 mg dos veces al día) comparado con aspirina (81-324 mg una vez al día) en 5.600 pacientes con FA intolerantes o no adecuados para recibir TAO (HR 0,43, IC 95% 0,30-0,62, p<0,0001), con un perfil de seguridad aceptable y sin incrementar el riesgo de hemorragia.

**Tabla 2** Características farmacológicas de distintos inhibidores de la trombina y factor Xa

	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxaván	Dabigatrán
Objetivo	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Profármaco	No	No	No	Sí
Biodisponibilidad (%)	> 80	> 50	50	6
Tiempo de concentración máxima (h)	3	3	3	2
Vida media (h)	9	9-14	9-11	14-17
Frecuencia de administración	Una vez al día	Dos veces al día	Una/dos veces al día	Dos veces al día
Interacción fármacos	Inhibidor potente de CYP3A4	Inhibidor potente de CYP3A4	Inhibidor potente de CYP3A4	Inhibidor bomba de protones
Excreción renal (%)	66	25	35	80
Seguridad embarazo	No	No	No	No
Antídoto	No	No	No	No

Modificada de Gross PL et al<sup>16</sup>.

El estudio ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) fue un estudio de fase 3 con doble enmascaramiento en el que participaron más de 14.000 pacientes con FA no valvular asignados para recibir 20 mg de rivaroxabán una vez al día (15 mg en el caso de los pacientes con disfunción renal moderada en la evaluación inicial) o warfarina en dosis ajustada (para lograr un INR de 2,5). Aunque los resultados se presentaron en el congreso de la American Heart Association en noviembre de 2010, no disponemos de la publicación definitiva del estudio en el momento de escribir este artículo. Los resultados preliminares del estudio muestran que el nuevo inhibidor oral del factor Xa rivaroxabán no fue inferior a la warfarina por lo que respecta al criterio principal de valoración combinado consistente en accidente vascular cerebral y embolia fuera del sistema nervioso central. Los pacientes incluidos eran de alto riesgo con un 55% de ellos con ictus previo y 90% con HTA. Además, el 90% tenían una puntuación CHADS<sub>2</sub> de 3 o más puntos, más alta que las puntuaciones de los pacientes incorporados en estudios equivalentes<sup>17</sup>.

El estudio ENGAGE AF<sup>26</sup> compara enoxabán con warfarina (INR 2-3) en un estudio de fase III, a doble ciego y con doble placebo, en la prevención del ictus en 16.500 pacientes con FA no valvular y un CHADS<sub>2</sub> ≥ 2. Los resultados se esperan para el año 2012.

El dabigatrán está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para utilizar en dosis de 150 mg dos veces al día (75 mg dos veces al día en pacientes con disfunción renal grave) en la prevención del accidente vascular cerebral y embolia periférica en pacientes con FA y más recientemente las autoridades canadienses (octubre de 2010) han aprobado dabigatrán en la indicación de prevención de ictus en pacientes con FA en dosis de 150 dos veces al día o 110 mg también dos veces al día para pacientes mayores de 80 años o pacientes con alto riesgo de sangrado. Por su parte, la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 para el manejo de la FA<sup>8</sup> propone, cuando se apruebe la nueva indicación de prevención de ictus por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la utilización de los nuevos fármacos antitrombóticos, más

concretamente de dabigatrán, como alternativa al TAO en pacientes con bajo riesgo de sangrado (escala HAS-BLED 0-2 puntos)<sup>8</sup>, en dosis de 150 mg dos veces al día debido a su mayor eficacia en la prevención de ictus y embolia sistémica con una tasa de hemorragia intracraneal menor y de episodios hemorrágicos mayores similar a la warfarina según los resultados del estudio RE-LY<sup>17</sup>. Cuando el riesgo de sangrado es apreciable (HAS-BLED ≥ 3 puntos) se puede considerar la administración de 110 mg dos veces al día dada la eficacia similar en la prevención de ictus y embolia sistémica con menor tasa de hemorragia intracraneal y episodios hemorrágicos mayores comparada con warfarina<sup>17</sup>. En pacientes con un factor de riesgo de ictus «no mayor clínicamente relevante», se puede considerar administrar 110 mg dos veces al día a la vista de su eficacia parecida a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica, pero con menor tasa de hemorragia intracraneal y sangrado mayor que con antivitamina K y «probablemente» la aspirina.

La inminente aprobación de dabigatrán en nuestro país, así como la previsible para otros de los nuevos antitrombóticos en la prevención de ictus cardioembólicos o de las recurrencias secundarias a una FA, inaugura una nueva era en el TAO, lo cual no deja de ser una excelente noticia para atención primaria. Sin embargo, debemos tener en cuenta que no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), hemorragias importantes activas, alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia, insuficiencia hepática grave y tratamiento concomitante con quinidina. No existe un antídoto para dabigatrán. Las dosis superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Por otra parte, parece lógico que el precio actual deba reducirse para que la intervención con el fármaco sea coste-efectiva y ajustada a la realidad actual del Sistema Nacional de Salud. En este sentido, remarcar que datos muy recientes, provenientes del estudio RE-LY<sup>17</sup>, indican que en pacientes de 65 años o más de edad con FA no valvular y mayor riesgo de ictus (CHADS<sub>2</sub> de ≥ 1) que dabigatrán es rentable como alternativa a la warfarina<sup>24</sup>.

## Conclusiones

El tratamiento del paciente con FA tiene 3 objetivos básicos que no son excluyentes: control de la frecuencia cardíaca, corrección del trastorno del ritmo con reversión a ritmo sinusal y prevención de episodios tromboembólicos. El médico de atención primaria adecuadamente formado puede iniciar el tratamiento de la FA permanente o de cualquier otro tipo en la mayoría de los casos en los que se decide el control de la frecuencia cardíaca y valorar la indicación de tratamiento antitrombótico (antiagregación o anticoagulación) mediante escalas (CHADS<sub>2</sub>) que permitan calcular el riesgo de sufrir episodios tromboembólicos.

El uso de dicumarínicos está ampliamente aceptado sobre la base de numerosos estudios clínicos que han aportado evidencias que respaldan el uso de tratamiento antitrombótico en la FA. Sin embargo, la utilización del TAO en la práctica clínica dista mucho de ser la idónea, especialmente en la población anciana. Esto tiene que ver, sin duda, con el manejo y los efectos secundarios inherentes al TAO. Por este motivo se han desarrollado nuevos fármacos antitrombóticos que aportan ventajas incuestionables al tratamiento convencional con antivitamina K. Uno de ellos, dabigatrán, ha demostrado, en dosis de 150 mg dos veces al día, ser más efectivo que warfarina en la prevención de ictus o embolias sistémicas en pacientes con FA y en la dosis de 110 mg una eficacia similar con una menor tasa de sangrado.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Defunciones según la causa de muerte. Madrid: INE; 2008 [consultado 27/12/2010]. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es).
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009 [consultado 28/12/2010]. Disponible en: [www.msc.es](http://www.msc.es).
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al., Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006;113:873–923.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840–4.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–8.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:223–42.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1329.e1–65.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al., ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668–78.
- 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.
- 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.
- 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.
- Noya MS, López-Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional de tratamiento anticoagulante oral. *Haematologica (ed esp)*. 2001;86 Suppl 1:255–61.
- Gattellari M, Worthington JM, Zwar NA, Middleton S. Barriers to the use of anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation (NVAf): a representative survey of Australian family physicians. *Stroke*. 2008;39:227–30.
- Lane DA, Lip GYH. Barriers to anticoagulation in patients with atrial fibrillation: changing physician-related factors. *Stroke*. 2008;39:7–9.
- Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:380–6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al., for the RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2010;376:975–83.
- Oldgren J, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS<sub>2</sub> score – a RE-LY® subgroup analysis. 59th Annual Scientific Session of the of Cardiology, American College 15th; March 2010.
- Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the re-ly study. Georgia: ACC 59 th Annual Scientific Session, Georgia World Congress Center; March 14, 2010.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–63.
- Kot Mi, Parekh A, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation - an analysis of patients undergoing cardioversion. Georgia: ACC 59 th Annual Scientific Session, Georgia World Congress Center; March 14, 2010.
- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin k

- antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2246–53.
24. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154:1–11.
25. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
26. Piccini JP, Lopes RD, Mahaffey KW. Oral factor Xa inhibitors for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:312–20.