

Actualidades en prevención secundaria de infarto cerebral por fibrilación auricular

Fernando Barinagarrementeria Aldatz*

División de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México, Hospital Ángeles de Querétaro, Querétaro, Qro.

Resumen

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte en el mundo y deja a un importante número de pacientes con secuelas neurológicas permanentes. La fibrilación auricular (FA) es el principal factor de riesgo para isquemia cerebral por mecanismo cardioembólico. En México se calcula que 850,000 personas sufren de FA. En un análisis combinado de tres registros mexicanos con un total de 3,194 pacientes, la frecuencia de FA en pacientes con infarto cerebral fue de 12.5 y 8.1% en pacientes con isquemia cerebral transitoria. El riesgo de embolismo cerebral asociado a FA de tipo no valvular es seis veces superior a la de sujetos sin esta arritmia.

Se han propuesto diferentes abordajes para la detección de la FA en pacientes con isquemia cerebral. Además del electrocardiograma (ECG) y el examen clínico basales, el monitoreo cardíaco no invasivo es útil para detectar la FA. Es importante detectar subgrupos de pacientes con mayores posibilidades de tener fibrilación auricular paroxística (FAP), incluyendo aquellos con infarto cerebral criptogénico, latidos prematuros auriculares de alta frecuencia y patrones clínicos y de neuroimagen de infarto cerebral compatibles con mecanismo embólico (p. ej., infartos corticales). Es importante estratificar el riesgo de EVC en pacientes con FA. Se han descrito más de 12 esquemas de estratificación de riesgo para pacientes con FA, pero ninguno de ellos ha sido considerado como ideal. La escala CHADS2 ha sido una de las más utilizadas. Recientemente, se ha propuesto la escala CHA2DS2-VASc, con mayor sensibilidad para clasificar el riesgo de embolismo.

La warfarina ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención primaria y secundaria de EVC en pacientes portadores de FA. La necesidad de monitoreo de tiempos de coagulación, restricciones dietéticas y farmacológicas, y el riesgo de sangrado limitan su uso en pacientes con riesgo alto de EVC asociada a FA. Desde hace poco están disponibles nuevos anticoagulantes orales con distintos mecanismos de acción y sin necesidad de monitoreo de coagulación, pocas interacciones farmacológicas y riesgos menores de hemorragia.

PALABRAS CLAVE: Fibrilación auricular. Embolismo cerebral. Anticoagulantes orales. Factores de riesgo. Hemorragia cerebral.

Abstract

Stroke is the second most common cause of death in the world and produces a high number of cases with neurological dysfunction. Atrial fibrillation (AF) is the main risk factor in patients with cardioembolic stroke. In Mexico, there are approximately 850,000 patients with AF. In three stroke and TIA Mexican series including 3,194 patients, the frequency of AF in cases of stroke and TIA were 12.5 and 8.1%, respectively. AF increase stroke risk in six times.

Correspondencia:

*Fernando Barinagarrementeria Aldatz
División de Ciencias de la Salud
Universidad del Valle de México
Hospital Ángeles de Querétaro
Bernardino del Razo, 21-135
C.P. 76786, Querétaro, Qro.
E-mail: fbarinaga@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 01-09-2011

Fecha de aceptación: 02-09-2011

Different approaches to AF detection in stroke patients have been postulated. Besides electrocardiogram, non-invasive cardiac monitoring is useful for AF detection. Is very important to detect particular subgroups with high risk of paroxysmal AF, including those with cryptogenic stroke.

Is important to stratify the risk of stroke in patients with AF. More than a dozen of scales have been proposed. CHADS2 is one of the most commonly used, and recently another one has been proposed (CHA2DS2-VASc).

Warfarin has been successfully used in stroke prevention in AF. However need of coagulation monitoring as well diet and drugs restriction limit their use. New oral anticoagulants without these restrictions as well low rates of hemorrhagic complications are now available.

KEY WORDS: Atrial fibrillation. Embolic stroke. Oral anticoagulants. Risk factor. Brain hemorrhage.

Introducción

Cada año, aproximadamente 15 millones de personas sufren algún tipo de enfermedad vascular cerebral (EVC), y de estas un tercio mueren y un tercio quedan con incapacidad neurológica permanente. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la EVC es la segunda causa de muerte en el mundo y la tercera causa más común en países en desarrollo¹, produciendo 4.4 millones de muertes en el año 1990². Una década después la cifra de defunciones por EVC alcanzó los 5.5 millones y dos terceras partes de estas muertes ocurrieron en países en desarrollo³.

Existen diversos tipos de EVC. Una reciente revisión en estudios de población que incluyó 10 estudios con un total de 4,578 pacientes con EVC reportó la EVC isquémica como el tipo más común (67.3-80.5%), la hemorragia intracerebral (6.5-19.6%) y la hemorragia subaracnoidea (2.0-14.5%). Los mecanismos de EVC son reportados con menor frecuencia. En el estudio australiano la frecuencia de enfermedad de grandes vasos explicó el 68% de los casos, el cardioembolismo el 17.8% y la enfermedad de pequeño vaso el 9.7%⁴. En el estudio alemán, las cifras respectivas a los subtipos fueron de 13, 26 y 22%⁵. En México, las cifras del registro PREMIER (Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral) entre 1,376 pacientes mostraron como mecanismos de isquemia cerebral: causa indeterminada (41%), cardioembolismo (20%), enfermedad de pequeño vaso (20%), enfermedad de gran vaso (8%) y mecanismos diversos (5%)⁶.

Fibrilación auricular como factor de riesgo para enfermedad vascular cerebral

La fibrilación auricular, aun en ausencia de enfermedad cardíaca, incrementa el riesgo de infarto cerebral

en 5-6 veces por el desarrollo de trombos inducidos por la estasis en la aurícula izquierda⁷. En EE.UU. se calcula que hay 2.3 millones de personas con FAP o sostenida⁶. En México, el Registro Mexicano de Fibrilación Auricular calcula que hay 850,000 personas con FA. De acuerdo a datos del estudio de Framingham, el 10% de las EVC isquémicas son debidas a FA⁷. En México, la frecuencia de FA en el registro PREMIER entre pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria fue del 10%⁸.

En un análisis combinado de tres registros mexicanos con un total de 3,194 pacientes con EVC o ataque isquémico transitorio (AIT), la frecuencia de FA en pacientes con infarto cerebral fue de 12.5 y 8.1% en pacientes con AIT⁹. Lo anterior permite concluir que la frecuencia de esta condición es similar en México a lo reportado en otros países.

Detección de fibrilación auricular asociada a infarto cerebral

La demostración de FA como causa de isquemia cerebral no es difícil en casos de FA sostenida o permanente. Sin embargo, no es infrecuente que la EVC sea causada por FAP, la cual no está presente en el momento de la evaluación inicial del paciente con isquemia cerebral. Detectar la FAP en los pacientes con infarto cerebral cambiará en muchos de ellos las estrategias terapéuticas de prevención secundaria.

El riesgo de embolismo cerebral asociado a la FA de tipo no valvular es seis veces superior a la de sujetos sin esta arritmia⁷. El riesgo de embolismo asociado a FAP es prácticamente el mismo que el de la FA permanente⁹. En el estudio ACTIVE W, el riesgo anualizado de embolismo cerebral o sistémico fue del 2% para la FAP y del 2% en la FA permanente ($p = 0.49$)¹⁰. La FAP tiene el mismo riesgo de embolismo que la FA permanente, sin embargo, los pacientes con

Tabla 1. Escala de riesgo de FAP

Hallazgo	Puntos
Escala de NIHSS > 8 puntos al ingreso	1 punto
Tamaño aurícula izquierda > 3.8 cm	1 punto
Evidencia de enfermedad mitral	1 punto
Péptido natriurético cerebral > 144 pg/ml	2 puntos

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.
Adaptado de Gage BF, et al²⁵.

FAP tienen un amplio rango de frecuencia de duración de eventos de FA tan breves como menos de 30 segundos en algunos casos, lo cual hace más difícil su detección.

Se han propuesto diferentes abordajes para la detección de FA en pacientes con isquemia cerebral. Además del ECG y examen clínico basales, el monitoreo cardíaco no invasivo es útil para detectar la FA. El monitoreo Holter por 24-48 horas identificó un 1-5% de pacientes no detectados en el ECG basal¹¹. En una revisión sistemática realizada por Liao en busca de la efectividad del monitoreo cardíaco en la detección de FAP en pacientes con isquemia cerebral, se concluye que el monitoreo Holter en pacientes hospitalizados detecta FA en uno de cada 20 pacientes (4%)¹². La sensibilidad del monitoreo puede aumentar en ciertas circunstancias clínicas, como por ejemplo en pacientes con infarto no lacunar¹² o en casos de infarto de mecanismo no definido¹³.

El monitoreo del ritmo cardíaco de mayor duración detecta un mayor número de casos de FA. En la serie de Barthelemy, et al. se realizó monitoreo promedio de cuatro días, detectando FA en un 7.7% de los casos¹⁴. Recientemente, Starhenberg, et al. realizaron monitoreo Holter durante siete días a pacientes con EVC, sin evidencia de FA al ingreso en el hospital, detectando posteriormente FA en un 12.5% de los pacientes¹⁵.

A través de un sistema de monitoreo continuo de telemetría cardíaca móvil, Tayal, et al. monitorizaron hasta durante 21 días (rango de 5 a 21 días) a 56 pacientes con EVC/AIT criptogénico en busca de FA. La FA fue demostrada en 13 de los pacientes (23%)¹⁶. La duración en ocasiones muy breve de los episodios de FA y cuál es su riesgo real de embolismo no es conocido¹⁷.

Prolongar la monitorización de los pacientes conlleva indudablemente costos que a pesar de esto mantienen una adecuada relación costo-beneficio de acuerdo a un reciente análisis¹⁸.

Recientemente, Gaillard, et al. reportaron un estudio de detección de FAP con monitoreo ECG trans-telefónico después de EVC o AIT¹⁹. Los pacientes no tenían historia de FA, tenían un monitoreo Holter negativo por 24 horas. Activaban el equipo diario durante 1-4 meses de manera aleatoria o en caso de tener síntomas, disparando así un registro de 32 segundos del ECG, que era transmitido por el teléfono a un centro receptor. La frecuencia de nueva FAP fue del 9.2%. La mayoría de los episodios (77%) fueron asintomáticos.

Es importante detectar subgrupos de pacientes con mayores posibilidades de detectar FAP, incluyendo aquellos con infarto cerebral criptogénico, latidos prematuros atriales de alta frecuencia y patrones de infarto cerebral compatibles con mecanismo embólico²⁰.

Investigadores japoneses han diseñado una escala de riesgo de FAP²¹ (Tabla 1). La frecuencia de FAP se incrementó proporcionalmente al número de puntos otorgados en la escala.

Alhadramy, et al. analizaron los factores asociados a los casos de FAP detectados en su serie de pacientes con EVC. Una edad superior a 55 años y la presencia de isquemia aguda o crónica en estudios de imagen fueron asociados significativamente a la presencia de FAP²².

Estratificación de riesgo de embolismo cerebral o sistémico por fibrilación auricular

Estratificar el riesgo de embolismo cerebral o sistémico para pacientes individuales es un paso muy importante cuando se analizan los riesgos y beneficios de la terapia antitrombótica para la prevención de la EVC. Los predictores más reconocidos de embolismo asociado a FA incluyen EVC o AIT previa, edad avanzada, hipertensión arterial, especialmente sistólica, y diabetes²³.

Tabla 2. Escala de riesgo CHADS2 y estratificación

Criterio	Puntos
<i>C. Cardiac Heart Failure</i> (insuficiencia cardíaca)	1 punto
<i>H. Hypertension</i> (hipertensión arterial)	1 punto
<i>A. Age</i> (edad superior a 75 años)	1 punto
<i>D. Diabetes</i>	1 punto
<i>S2. Stroke/TIA</i> (infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria previa)	2 puntos
Puntaje CHADS2	Riesgo
0 Puntos	Bajo
1 punto	Moderado
2 o > puntos	Alto

Se han descrito más de 12 esquemas de estratificación de riesgo para pacientes con FA, pero ninguno de ellos ha sido considerado como ideal²⁴. La escala CHADS2 ha sido una de las más utilizadas (Tabla 2)²⁵. Esta escala ha sido validada en seis cohortes independientes de pacientes con FA con una escala de 0 puntos, que indica bajo riesgo de embolismo (0.5-1.7% por año); 1 punto, riesgo moderado (1.2-2.2% por año); y ≥ 2 puntos, riesgo alto (1.9-7.6% por año). Varias limitaciones a la escala CHADS2 han sido discutidas, incluyendo el que una gran proporción de pacientes califican en el rango intermedio. Recientemente se ha propuesto una nueva escala, denominada CHA2DS2-VASc (Tabla 3)²⁶, la cual permite detectar especialmente aquellos pacientes de bajo riesgo.

En un estudio de validación de esta escala en una cohorte nacional en Dinamarca se aplicó la escala a todos los pacientes con FA no tratados con anticoagulantes durante el periodo comprendido entre 1997 y 2006²⁷. Entre 121,280 pacientes con FA no valvular, 73,538 (60.6%) fueron incluidos en el análisis. Los pacientes se estratificaron con las escalas CHADS2 y CHA2DS2-VASc. En ambas escalas con puntaje de cero puntos se consideraron de bajo riesgo. La frecuencia de tromboembolismo por 100 personas/años con CHADS2 de «0» fue de 1.67 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1.47-1.89) y con CHA2DS2-VASc de «0» fue de 0.78 (0.58-1.04). El riesgo fue claramente más bajo con la aplicación de la escala CHA2DS2-VASc, lo que la haría más sensible para detectar el real riesgo bajo

Tabla 3. Escala CHA2DS2-VASc

Criterio	Puntos
<i>C. Congestive Heart Failure/LV Dysfunction</i> (insuficiencia cardíaca/disfunción de ventrículo izquierdo)	1 punto
<i>H. Hypertension</i> (hipertensión arterial)	1 punto
<i>A2. Age > 75</i> (edad mayor de 75 años)	2 puntos
<i>D. Diabetes</i>	1 punto
<i>S2. Stroke/TIA</i> (infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria previa)	2 puntos
<i>V. Vascular Disease</i> (incluye infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, placa aórtica)	1 punto
<i>A. Age 65-75</i> (edad 65-75 años)	1 punto
<i>Sc. Sex category</i> (Categoría de género, mujer)	1 punto

Tabla 4. Riesgo de eventos a un año de acuerdo a la escala de estratificación aplicada (por 100 personas/año)

Puntos Escala	CHADS2	CHA2DS2-VASc
0	1.67	0.78
1	4.75	2.01
≥ 2	12.27	8.82

que incluso no necesitaría tratamiento antitrombótico. Las diferencias entre las categorías de riesgo en cada escala se muestran en la tabla 4.

Tratamiento para reducir el riesgo de embolismo cerebral y sistémico

Basados en los resultados de 12 estudios controlados, la anticoagulación ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención del embolismo cerebral y moderadamente eficaz en reducir la mortalidad²⁸. Más de 60,000 pacientes han sido analizados respecto al uso de diversos agentes antitrombóticos utilizados en comparación con placebo o controles. El uso de warfarina con dosis ajustadas para alcanzar rango terapéutico con Índice Internacional Normalizado (INR) de 2.0 a 3.0 ha ofrecido la mayor eficacia en la prevención secundaria de la EVC asociada a FA con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 64%, así como reducir la mortalidad en un 26%²⁸. Además, la anticoagulación reduce la severidad de los eventos vasculares embólicos²⁹. La aspirina ha demostrado una eficacia en contra del placebo con una RRR del 22%. Comparado con aspirina, la dosis ajustada de warfarina reduce la frecuencia de EVC en un 39%^{28,30}. Recientemente, se ha explorado la eficacia de la combinación aspirina-clopidogrel en la prevención de embolismo asociado a FA³¹. En el estudio ACTIVE W se comparó la combinación de aspirina (75-100 mg) y clopidogrel (75 mg) *versus* warfarina ajustada a INR de 2.0 a 3.0, en pacientes con FA más un factor de riesgo adicional. La warfarina produjo una RRR del 40% sobre la terapia antiplaquetaria dual. Al comparar la terapia dual *versus* aspirina, la combinación aspirina-clopidogrel produjo una RRR del 28% de todos los eventos vasculares cerebrales, incluyendo hemorragia cerebral. Las complicaciones hemorrágicas mayores aumentaron en un 57%³¹ en el grupo que recibió terapia antiplaquetaria dual.

Los anticoagulantes orales son claramente efectivos aun en pacientes mayores de 75 años de edad, como se demostró en el estudio BAFTA.

Calidad y eficacia de la anticoagulación

El efecto adverso más grave asociado al uso de warfarina es la hemorragia, siendo la más temida la hemorragia cerebral. Las frecuencias de hemorragia con el uso de warfarina y aspirina en un metaanálisis fueron de 2.2 vs 1.3 eventos por 100 pacientes-año ($p = 0.02$)³². A pesar de la posibilidad de estratificar y reconocer a los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones embólicas, aproximadamente solo el 50% de los candidatos a anticoagulación reciben warfarina. En un reciente registro canadiense de 597 pacientes con EVC y FA, solo un 39% de los pacientes recibieron warfarina y solo en un 10% se encontró INR en rangos terapéuticos (2.0-3.0)³³. Entre aquellos pacientes con historia de EVC o AIT previo y que claramente representaban un grupo de mayor riesgo, solo un 18% estaban efectivamente anticoagulados en el momento de la admisión por la EVC³³. En un reciente trabajo en México de 145 pacientes con EVC y FA, únicamente el 4% se encontraba correctamente anticoagulado⁸. Estas dos series muestran lo complejo en la vida real de mantener una adecuada anticoagulación. Una reciente encuesta en hospitales en EE.UU. mostró que en promedio el tiempo en el que los pacientes permanecen anticoagulados en rangos terapéuticos es del 55% del tiempo que tomaban anticoagulantes³⁴.

La frecuencia de discontinuación de la warfarina es alta, especialmente en los primeros tres meses del tratamiento. En un reciente reporte, el 26% de los pacientes mayores de 80 años suspendieron la ingesta de warfarina en el primer año³⁵. En más del 80% de estos pacientes la warfarina fue suspendida por percepción de riesgo de hemorragia por parte del médico tratante. En otro análisis sobre permanencia en el uso de warfarina en pacientes con EVC por FA, solo el 45% de los pacientes continuaron con warfarina después de dos años³⁶. Son evidentes algunos puntos importantes: prescribir warfarina no es garantía de que el paciente estará adecuadamente anticoagulado; el mantenimiento en el uso de warfarina es bajo, y la percepción y el miedo a complicaciones hemorrágicas es elevada.

Complicaciones y riesgo de hemorragia asociada a warfarina

La frecuencia de complicaciones hemorrágicas en diversos estudios de prevención de embolismo con uso de warfarina varía entre un 1.3% en el estudio AFI

y un 4.2% en el estudio SPAF-II en pacientes mayores de 75 años de edad. Una serie recientemente publicada de 472 pacientes anticoagulados por FA y seguidos en el mismo centro, y que incluyó a más del 30% de los pacientes mayores de 80 años, analizó la tolerabilidad de la warfarina³⁵. El 52% de los pacientes fueron mayores de 75 años de edad. El 90% de los pacientes tenían escala CHADS2 > de 2 puntos. Después de un seguimiento de dos años, el 26% de los pacientes habían suspendido el uso de warfarina y el 81% de estas suspensiones fueron debidas a la preocupación de los médicos respecto a la seguridad. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas en esta serie fue del 7.7%, y es probable que esto se deba al alto porcentaje de pacientes mayores de 75 años (51%) y mayores de 85 años (32%). En el grupo de pacientes mayores de 75 años del estudio SPAF-II, la frecuencia de hemorragia fue del 4.5%, aunque el rango de anticoagulación era con INR de 2.0 a 4.5³⁷. La frecuencia de hemorragia intracraneal en este estudio fue de 2.5% y la de hemorragia cerebral de 1.7%.

Los tres primeros meses de uso de warfarina son especialmente riesgosos para el desarrollo de complicaciones hemorrágicas.

Estratificación y riesgo de hemorragia

Reportes previos han descrito que, dentro de los efectos adversos de la warfarina, la frecuencia de sangrado oscila de 7.6 a 16.5 por 100 paciente-años. La frecuencia de hemorragias potencialmente letales ocurre con frecuencia de 1.3 a 2.7 por 100 paciente-años³⁸⁻⁴⁰. Landefeld y Beyth identificaron el riesgo anual de hemorragia asociada a warfarina con cifras entre 0.6 y 9.6%, siendo esta una frecuencia cinco veces mayor a los no tratados con warfarina⁴¹. El riesgo de hemorragia durante el primer mes de tratamiento con warfarina es 10 veces mayor que durante el primer año. Los sitios más comunes de sangrado incluyen tubo digestivo, tejidos blandos y tracto urinario. La hemorragia intracraneal se consideró infrecuente.

Se han descrito numerosos factores de riesgo clínicos para el desarrollo de complicaciones hemorrágicas asociadas a warfarina, y esto ha llevado al desarrollo de varios esquemas para estratificar el riesgo de hemorragia⁴²⁻⁴⁴. Estos esquemas han sido difíciles de aplicar en la clínica rutinaria de pacientes con uso de warfarina.

Recientemente, se ha validado la escala de riesgo de hemorragia denominada HAS-BLED en una cohorte europea⁴⁵.

Otro estudio ha investigado los predictores de hemorragia en una población de 7,329 pacientes con FA que participaron en el estudio SPORTIF⁴⁶. Los factores que resultaron predictivos de hemorragia en esta población incluyeron los siguientes: uso concomitante de aspirina (*Hazard Ratio* [HR]: 2.10; IC 95%: 1.59-2.77; $p < 0.001$), anomalías en la función renal (HR: 1.98; IC 95%: 1.42-2.76; $p < 0.001$), edad mayor a 75 años (HR: 1.63; IC 95%: 1.23-2.17; $p = 0.0008$), diabetes (HR: 1.47; IC 95%: 1.10-1.97; $p < 0.001$) e insuficiencia cardíaca o disfunción de ventrículo izquierdo (HR: 1.32; IC 95%: 1.01-1.73; $p = 0.041$).

La aplicación de la escala HAS-BLED mostró un incremento progresivo del riesgo de sangrado en relación al puntaje final.

De especial importancia en pacientes con EVC previa son los factores como angiopatía amiloide, leucoaraiosis y microsangrados detectados por imágenes de resonancia magnética (IRM), pues son potenciales factores contribuyentes al riesgo de hemorragia⁴⁷, aunque la aplicación práctica de estos factores no ha sido analizada.

Aspectos genéticos en el uso de la warfarina

Los investigadores del estudio SPAF demostraron que la incidencia de hemorragias era menor con INR por debajo de 3.0 y la de eventos isquémicos era menor con INR superior a 2.0, dictando las bases para las metas terapéuticas de uso clínico actual⁴⁰.

El mecanismo de anticoagulación de la warfarina se asocia a que inhibe la enzima vitamina K epóxido-reductasa (VKOR), disminuyendo la cantidad de forma reducida de vitamina K (vitKH2) disponible para la activación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K⁴⁸. La enzima VKOR es codificada en el gen *VKORC1* localizado en el cromosoma 16 y en la banda p11.2. Polimorfismos en esta región se asocian a la necesidad de dosis menores de warfarina en gente blanca y asiática⁴⁹. También se han descrito asociaciones entre genotipo de CYP2C9 y dosis de warfarina⁵⁰. Está claro que la variabilidad genética juega un importante papel en la determinación de dosis de warfarina, pero no están bien definidos los métodos prácticos para la utilización de esta información. Existen algunos algoritmos que intentan hacer más práctico este conocimiento y reducir así la variabilidad de efectos anticoagulantes de la warfarina evitando embólicos y hemorrágicos⁵¹.

Tabla 5. Principios del anticoagulante ideal

- Administración oral
- Una o dos tomas al día
- Nulas o pocas interacciones farmacológicas
- Sin interacción con alimentos
- Bajo riesgo de hemorragia
- Sin necesidad de monitoreo hematológico o genético
- Sin efectos tóxicos

Nuevos anticoagulantes

En las secciones anteriores de la presente revisión ha quedado de manifiesto que la prevención primaria y secundaria del embolismo por FA con anticoagulantes está subutilizada y con frecuencia mal utilizada en cuanto a las metas de rango de anticoagulación. El porcentaje de abandono es alto y las complicaciones hemorrágicas no son despreciables. Los aspectos genéticos explican muchas de las variabilidades de los tiempos de coagulación y sus efectos clínicos en eficacia y seguridad.

Es indispensable un adecuado análisis de los factores de riesgo tanto de embolismo como de complicaciones hemorrágicas para elegir el tratamiento ideal en cada paciente. Indudablemente necesitamos fármacos no solo más eficaces sino más fáciles de utilizar y que se acerquen a los principios del anticoagulante ideal (Tabla 5).

Los nuevos anticoagulantes orales tienen mecanismos de acción distintos a los inhibidores de vitamina K (IVK) tradicionalmente usados como la warfarina y la acenocumarina. En contraste a los IVK, cuyo blanco de acción es una enzima en vía de la vitamina K que lleva a la reducción de la función de factores K dependientes (II, VII, IX y X), los nuevos agentes actúan inhibiendo directamente factores de coagulación específicos. Algunas de las características farmacológicas se muestran en la tabla 6.

Los inhibidores directos de trombina como dabigatran ofrecen una alternativa al uso de warfarina. Dabigatran se estudió en el estudio RELY con más de 18,000 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo para EVC, los cuales fueron asignados a recibir dabigatran 150 mg 2/día, dabigatran 110 mg 2/día (doble ciego) o warfarina ajustada a un INR de 2.0 a 3.0⁵². El objetivo primario era la aparición de EVC o embolismo sistémico en un seguimiento a dos años. El 20% de la serie había tenido una EVC o un AIT previo, y este grupo fue motivo de un subanálisis⁵³. Los resultados se analizaron en base a la intención de tratar y demostrar no inferioridad.

La frecuencia de eventos primarios fue de 1.7% por año en el grupo de warfarina, 1.5% por año en el grupo de dabigatran 110 mg (riesgo relativo [RR]: 0.91; IC 95%: 0.74-1.1; p < 0.001 para no inferioridad) y 1.11% por año en el grupo de dabigatran 150 mg (RR: 0.66 vs warfarina; IC 95%: 0.53-0.82; p < 0.001 para superioridad). La frecuencia de sangrado mayor fue de 3.4% por año con warfarina, de 2.7% por año con dabigatran 110 mg (p = 0.003) y de 3.11% por año con dabigatran 150 mg (p = 0.31). En base a los

Tabla 6. Propiedades farmacológicas de nuevos agentes anticoagulantes orales

	Dabigatran	Rivaroxabán	Apixaban
Sitio acción	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No
N.º de dosis/día	2	1	2
% Biodisponibilidad	6%	80%	50%
Monitoreo coagulación	No	No	No
Vida media (horas)	12-14	7-11	6
Depuración renal	80%	60%	25%
Interacciones	Inh. P-gp, Verapamil, claritromicina, quinidina	Inh. P-gp + inh. CYP3A4. Ketoconazol, macrólidos, inh. proteasas	Inh. P-gp + inh. CYP3A4. Ketoconazol, macrólidos, inh. proteasas

datos anteriores, dabigatran 110 mg tiene la misma eficacia que warfarina pero menos frecuencia de hemorragias mayores, mientras que dabigatran 150 mg es más eficaz que warfarina con frecuencia similar de hemorragia.

Los inhibidores orales de trombina tienen pocas interacciones con otros fármacos, entre ellos inhibidores de la glicoproteína P como verapamil, amiodarona y quinidina.

Otro grupo de nuevos anticoagulantes incluye a los inhibidores del factor Xa, como rivaroxabán y apixaban. Recientemente se presentaron los resultados del estudio ROCKET, que incluyó a más de 14,000 pacientes con FA más al menos dos factores de riesgo de CHADS₂. El estudio ROCKET comparó rivaroxabán⁵⁴ 20 mg 1/día *versus* warfarina ajustada a INR de 2.0 a 3.0. El objetivo primario fue analizar el desarrollo de EVC o embolismo sistémico. El análisis de eficacia primario fue definido al tratamiento por protocolo. Es importante mencionar que todos los pacientes de este estudio tenían escala basal de CHADS₂ \geq 2 puntos y el 55% de la serie tenía historia de EVC o AIT previo, por lo que es un grupo de verdadero alto riesgo de embolismo cerebral o sistémico.

El embolismo cerebral o sistémico ocurrió en 1.71 de los pacientes asignados a rivaroxabán contra 2.16 de los asignados a warfarina (HR: 0.79; IC 95%: 0.79 [0.66-0.96]; $p < 0.001$) para no inferioridad. La frecuencia de hemorragia mayor fue de 3.60 y 3.45%, respectivamente ($p = 0.57$). Interesantemente hubo menos hemorragias cerebrales asociadas al uso de rivaroxabán (0.49 vs 0.74; $p = 0.05$).

Recientemente, se ha publicado el estudio AVERROES, en el que apixaban 5 mg 2/día fue comparado contra aspirina en dosis de 81 a 325 mg en pacientes con FA⁵⁵. Los eventos terminales (EVC o embolismo sistémico) se presentaron en el 1.6% de los pacientes tratados con apixaban *versus* 3.7% en el grupo de aspirina (HR: 0.45; IC 95%: 0.32-0.62; $p < 0.001$). La frecuencia de hemorragia mayor fue de 1.4 y 1.2%, respectivamente.

Apixaban en dosis de 5 mg 2/día ha sido comparado también con warfarina (INR de 2.0 a 3.0) en la prevención de embolismo cerebral o sistémico en más de 18,000 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo, como se realizó en el estudio ARISTOTLE⁵⁶. La frecuencia de eventos terminales con apixaban fue de 1.27% por año *versus* 1.60% por año con warfarina (HR: 0.79; IC 95%: 0.66-0.95; $p < 0.001$ para no inferioridad y $p = 0.01$ para superioridad⁵⁶). La frecuencia de hemorragia mayor fue de 2.13% por año con apixaban contra 3.09% por año para warfarina (HR: 0.69; IC 95%:

0.60-0.80; $p < 0.001$). Como ocurrió con dabigatran y rivaroxabán, con apixaban hubo una menor frecuencia de hemorragia cerebral (0.24 vs 0.47%). El estudio demuestra mayor eficacia y seguridad con apixaban. Debe mencionarse que dos terceras partes de los pacientes tenían CHADS \geq a 2 puntos.

Conclusiones

La fibrilación auricular es un poderoso factor de riesgo para desarrollar infarto cerebral por mecanismo cardioembólico. La detección de esta anomalía del ritmo cardíaco en pacientes con y sin evidencia de isquemia cerebral, y la adecuada estratificación en cuanto al riesgo que otorga es de vital importancia en la decisión de qué pacientes deben anticoagularse.

La eficacia de la anticoagulación con warfarina ha sido demostrada, sin embargo, su uso ofrece muchas limitaciones que impiden a muchos pacientes con riesgo elevado de desarrollar EVC el ser anticoagulados. Los nuevos anticoagulantes orales con menos restricciones y limitaciones aumentarán el número de pacientes anticoagulados y reducirán el número de complicaciones embólicas asociadas a FA. En el momento actual solo dabigatran ha sido aprobado para su uso, sin embargo, está claro que rivaroxabán y apixaban serán aprobados en corto plazo. Cuál de los nuevos anticoagulantes deberá usarse no está del todo claro por ahora. Debemos familiarizarnos con sus bondades y características individuales. También debe quedar claro que los pacientes anticoagulados con warfarina y con tiempos de coagulación estables no deben ser cambiados por otra estrategia de anticoagulación.

Bibliografía

1. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke*. 2000;3:1588-601.
2. Murray CJL, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1269-76.
3. WHO. The world health report. Geneva: WHO, 2000.
4. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Lai N, Hankey GJ, Burvill PW, Anderson CS. Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, western Australia. *Stroke*. 1999;30:2105-11.
5. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735-40.
6. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. PREMIER Investigators. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. *Rev Neurol*. 2010;51:641-9.
7. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92:17-40.
8. Cantu C, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, et al. Underuse of antithrombotic therapy and clinical outcome in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in a Hispanic Population Presented International Stroke Conference; 2011; Los Angeles.

9. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1617-22.
10. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;52:2156-61.
11. Bell C, Kapral M. Use of ambulatory electrocardiography for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke. *Canadian Task Force on Preventive Health Care. Can J Neurol Sci.* 2000;27:25-31.
12. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Non invasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systemic review. *Stroke.* 2007;38:2935-40.
13. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2004;35:1647-51.
14. Shafiqat S, Kelly PJ, Furie KL. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. *Intern Med J.* 2004;34:305-9.
15. Barthelemy JC, Feasson-Gerard S, Garnier P, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8:194-9.
16. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke.* 2010;41:2884-8.
17. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology.* 2008;71:1696-701.
18. Kamel H, Hegde M, Johnson DR, Gage BF, Johnston C. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41:1514-20.
19. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology.* 2010;74:1666-70.
20. Tayal AH, Callans DJ. Occult atrial fibrillation in ischemic stroke: Seek and you shall find. *Neurology.* 2010;74:1662-3.
21. Fujii S, Shibazaki K, Sakai K, et al. A risk score to predict paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke. Presented International Stroke Conference; 2011; Los Angeles.
22. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2010;41:2596-600.
23. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group*. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-54.
24. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2008;39:1901-10.
25. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler 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.
26. 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.
27. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124.
28. 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.
29. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-26.
30. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
31. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78.
32. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2441-8.
33. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40:235-40.
34. Baker WL, Clos DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15:244-52.
35. 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.
36. Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke.* 2010;41:397-401.
37. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91-9.
38. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1993;153:1557-62.
39. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333:11-7.
40. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Bleeding complications of oral anticoagulation treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet.* 1996;348:423-8.
41. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* 1993;95(3):315-28.
42. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999;159:457-60.
43. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke.* 2004;35:2362-7.
44. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
45. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100.
46. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The HAS-BLED. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173-80.
47. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system-bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke.* 2005;36:1588-93.
48. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008;133(suppl 6):160S-98.
49. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1745-51.
50. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999;353:717-9.
51. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009;360:753-64.
52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
53. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. RE-LY Study group. 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.
54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
55. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
56. Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, et al. apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.