

CARDIOLOGÍA

ANTICOAGULACIÓN EN
FIBRILACIÓN AURICULAR

Roberto Enrique López Mata*

SUMMARY

We always need to put in perspective the risk and benefit of anticoagulating a patient with atrial fibrillation for preventing thromboembolism and major bleeding as well. This review outlines a rationale for clinical judgement to choose the best therapy.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común que se caracteriza por una activación auricular desorganizada, rápida e irregular. Esta se clasifica en paroxística, persistente y/o permanente. Es una entidad

frecuente que aumenta su incidencia con la edad (afecta a más del 10% de personas con 80 años de edad ¹) y se asocia a enfermedad cardiovascular. Según el estudio Framingham² hay un riesgo de un 25% de desarrollarla, con un consecuente riesgo de trombo embolismo. Hay otros estudios que indican que pacientes que reciben un riñón trasplantado y que tengan FA son propensos a ocho veces más riesgo de sufrir embolismo masivo³. Pacientes con FA valvular, antecedente de fiebre reumática o prótesis valvular tienen un riesgo alto de sufrir eventos embólicos sistémicos.

La terapia antitrombótica baja el riesgo de embolismo en estos pacientes pero la decisión de qué agente usar depende del riesgo de sangrado y de provocar un evento sistémico, además de si realmente se necesita. Esta terapia abarca agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel y anticoagulantes como la warfarina y los anticoagulantes específicos. La anticoagulación oral es más efectiva que la terapia antiagregante siempre y cuando sea en pacientes de bajo riesgo o que la terapia antiagregante esté contraindicada.

* Médico Cirujano - Cód. 11969

ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR (ACV) Y FA

Esta es la complicación más temida y seria de la FA dentro de la cual el tipo isquémico es la más frecuente. Este riesgo es 5 veces mayor en estos pacientes que en personas que no tienen FA⁴. Los estudios SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) 4 y ACTIVE W (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events*)⁵ demostraron que pacientes con FA paroxística con al menos un factor de riesgo para tromboembolismo (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, embolismo sistémico previo, edad avanzada, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, estenosis mitral) tenían el mismo potencial de sufrir un ACV que pacientes con FA permanente. La FA subclínica es un factor de riesgo importante para ACV. Estos episodios se han documentado hasta en 28% de pacientes monitorizados sin historia de FA⁶.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

El esquema **CHA₂DS₂-VAS_c** en la tabla número 1, es la unión de las guías⁷ americana y europea como una herramienta para predecir el riesgo de embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular y además de ser extensión del **CHADS₂**. La primera tiene un valor predictivo negativo mayor que la segunda. El valor máximo asignado del CHA₂DS₂-VAS_c es de 9.

Bajo riesgo es definido con un puntaje de 0 para sexo masculino y 1 para sexo femenino sin factores de riesgo. Un valor de 1 para sexo masculino confiere riesgo moderado y mayor o igual a 2 es riesgo alto. En un estudio de cohorte⁸ con más de 11000 pacientes, 98% de los eventos tromboembólicos ocurrieron en pacientes con un CHA₂DS₂-VAS_c mayor a 2. Los pacientes categorizados por el CHA₂DS₂-VAS_c con riesgo bajo tuvieron menos eventos tromboembólicos, ya que clasificó a los que tenían bajo riesgo verdadero y que con

respecto a terapia se verían más beneficiados.

El esquema HAS-BLED (HTA con PAS >160 mmHg 1pto; Función Renal Anormal o Función Hepática Anormal 1 o 2 pts; Stroke (ACV) 1pto; Bleeding (Sangrado) 1 pto; INR Lábil 1pto; Edad > 65a 1 pto, Drogas (Antiagregantes, AINES o etilismo activo) 1 o 2 pts) es un método práctico y validado para la estimación de sangrado y se menciona en ambas guías pero no se recomienda su uso para decisiones sobre terapia antitrombótica. Su utilización se basa más en identificar pacientes que requieran un monitoreo más minucioso del INR. Un HAS-BLED >3 confiere un riesgo alto.

ESCOGENCIA DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA

El ácido acetilsalicílico, clopidogrel y anticoagulantes como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, inhibidores directos de trombina - factor Xa y antagonistas de

Tabla N° 1. Esquema CHA₂DS₂-VAS_c

C	H	A	D	S	VA	S
<i>Insuf. Cardiaca Congestiva o Disfunción ventricular Izda. - 1pt</i>	<i>HTA 1pt</i>	<i>>75a 2pts</i> <i>65-74a 1pt</i>	<i>Diabetes Mellitus 1pt</i>	<i>ACV transitorio, isquémico o embolismo 2pt</i>	<i>Infarto miocardio previo, enf. arterial perif., placa aórtica - 1pt</i>	<i>Sexo Fem 1pt</i>

vitamina K son los agentes mayormente seleccionados.

Ácido acetilsalicílico (AAS) y Clopidogrel

El estudio SPAF encontró que 325 mg VO de ácido acetilsalicílico al día redujo el riesgo de evento embólico un 19%. En combinación con 75 mg de clopidogrel VO no se observó superioridad vs. Warfarina y esta unión elevó el riesgo de sangrado un 57%. La utilización de ácido acetilsalicílico es efectiva en prevención de eventos no cardioembólicos en pacientes diabéticos o hipertensos⁹.

Anticoagulantes orales

- Warfarina

La warfarina inhibe la síntesis de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX X, Proteína S y Proteína C) mediante bloqueo de la subunidad C1 de la enzima vitamina K epóxido reductasa, por ende interfiriendo con la producción de la vitamina. Se metaboliza por el citocromo CYP2C9, su efecto pico se observa a las 72h y tiene una vida media de 40h. Su efecto, riesgo de sangrado y dosificación son afectados por la dieta del paciente y por medicamentos que ingiera. Su efecto puede revertirse administrando vitamina k. El estudio PROTECT está realizando una comparación entre plasma fresco congelado y

un concentrado de proteína para reversión del efecto de warfarina. Es altamente eficaz en prevención de eventos embólicos hasta en un 70% en pacientes con FA no valvular con un INR entre 2 y 3 (protección máxima con riesgo mínimo de sangrado). Un INR entre 2.5 y 3.5 si se recomienda para pacientes con prótesis valvular mecánica aórtica o mitral y FA¹⁰. El riesgo de ACV se incrementa con un INR arriba de 3.

Indicaciones:

- Fibrilación auricular valvular y no valvular (esta última con CHA2DS2-VASc 0)
- Insuficiencia renal leve a moderada o severa (aclaramiento de creatinina oscilando en 15 ml/min),
- Cardiomiopatía hipertrófica
- Válvulas protésicas biológicas o antecedente de fiebre reumática
- Infarto agudo al miocardio con un CHA2DS2-VASc >2. (Si hay revascularización coronaria, se debe omitir la aspirina y tratar al paciente con 75 mg Clopidogrel + Warfarina)
- Riesgo de sangrado activo

- Anticoagulantes orales específicos (TSOAC)

Estos agentes actúan sobre inhibición directa de trombina (IIa) o reduciendo la producción de trombina mediante inhibición

indirecta del factor Xa.

a. Dabigatráin

1er anticoagulante oral específico, *inhibidor de trombina*, se excreta por riñón y tiene una vida media entre 12 y 18h con función renal normal. Interacciona con ketoconazole, amiodarona, diltiazem y claritromicina. El estudio RELY¹¹ (2 años con 18113 pacientes con FA no valvular y CHADS₂ de 2.1) demostró eficacia de altas dosis de dabigatráin vs. warfarina + bajas dosis de dabigatráin en reducción de eventos sistémicos. El riesgo de ACV hemorrágico es más bajo con dabigatráin que con warfarina, pero sí ocurrieron mayores episodios de dispepsia y sangrado gastrointestinal con dabigatráin. En un análisis posterior también se observó un aumento en infarto agudo al miocardio con dabigatráin que con warfarina.

b. Rivaroxaban

Inhibidor directo de factor Xa, su viabilidad oral es del 80% luego de la ingesta con alimentos, efecto máximo se alcanza en 2h con vida media hasta 9h. Interacciona con carbamazepina, fenitoína, ketoconazole, Inhibidores de Proteasa, Verapamil, Diltiazem y cimetidina.

El estudio ROCKET¹² (14264 pacientes con FA no valvular y CHADS2 3.5) encontró no inferioridad de rivaroxaban

vs warfarina en embolismo sistémico y sangrados masivos sin diferencias.

c. Apixaban

Inhibidor directo de factor Xa, concentración máxima en sangre se da a las 4h con vida media hasta 14h y excreción renal e intestinal. Interacciona con Fenitoína, Claritromicina e Inhibidores de proteasa.

El estudio ARISTOTLE¹³ (18201 pacientes con FA no valvular y CHADS₂ 2) encontró que hay menor riesgo de embolismo sistémico y de sangrado masivo con apixaban que con warfarina.

Acerca de los 3:

- Solo el dabigatrán cuenta con un agente de reversión farmacológica, que es el Idarucizumab. Se vio que con una dosis de 5g, los efectos del dabigatrán revirtieron en minutos en pacientes con sangrado masivo. Este agente se encuentra en fase III y sus datos se publicaron en el estudio REVERSE-AD14.

- Indicaciones:

- a. Fibrilación auricular no valvular en la cual el INR NO PUEDA MANTENERSE con warfarina.
- b. Para insuficiencia renal >15 ml/min se ajusta la dosis: Dabigatrán 75 mg BID, Rivaroxaban 10 mg, Apixaban 2.5 mg. Para ClCr < 15 ml/min no hay evidencia.
- c. Apixaban es de elección

para propensión a sangrado gastrointestinal

- d. No hay suficiente investigación para tratar con cardiomiopatía hipertrófica o infarto agudo al miocardio

INTERRUPCIÓN DE ANTICOAGULACIÓN

Para la suspensión de anticoagulación debido a

cirugía mayor se deben valorar individualmente los factores de riesgo de cada paciente para ver si es realmente necesaria. En caso de realizarla, esta es de 5 a 6 días para warfarina y 24 a 72h (dependiendo de la función renal) para anticoagulantes específicos antes del procedimiento quirúrgico. Para pacientes con CHA₂DS₂-VAS_c > 2, se hace un “puente” con heparina no

Tabla N° 2. Recomendación de terapia para FA

Condición	Terapia Recomendada	INR Meta
FA No Valvular	-----	---
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c 0 a 1 ^A	Puede omitirse	---
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c = 1	AAS 1 tab c/d, Warfarina, TSOAC ^B o puede omitirse	
2.5		
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c > 2	Warfarina o TSOAC	2.5
Cardiopat. Hipertrófica	Warfarina	2.5
Valvulopatía Nativa^C	-----	---
Embolismo sistémico con INR 2 -3	Warfarina o Warfarina + AAS c/ día	2.5 - 3.5
Válvula protésica biológica ^D	-----	---
Embolismo sistémico con INR 2 -3	Warfarina o Warfarina + AAS c/ día	2.5 - 3.5
Válvula Mecánica	-----	---
Embolismo sistémico con INR 2.5 - 3.5	Warfarina con/sin AAS c/ día	3 - 4

Handbook of Oral Anticoagulation, Cap. 5

A Sexo femenino como único factor de riesgo

B Apixaban, Dabigatrán, Rivaroxaban

C Estenosis mitral o prolusión de válvula mitral

D Prótesis mitral, tricúspide, aórtica y pulmonar

fraccionada o heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 1mg/kg SC BID) 3 días antes de la cirugía y la última dosis 24h antes del procedimiento. El estudio BRIDGE¹⁵ investigó la necesidad de interrumpir la anticoagulación para procedimientos electivos en FA para valorar riesgo de sangrado y concluyó que suspender warfarina no fue inferior a realizar “puenteo” con heparina de bajo peso molecular para la prevención de trombo embolismo y disminución de riesgo de sangrado mayor.

CONCLUSIÓN

La individualización del riesgo en pacientes que presentan condiciones de estados de hipercoagulabilidad es esencial para la elección de la terapia, ya que basados en esto la escogencia debe velar por la mayor protección contra trombo embolismo y disminuir el riesgo de sangrado.

RESUMEN

Siempre se debe poner en perspectiva la relación riesgo beneficio acerca de qué terapia de anticoagulación es la más propicia para un paciente con fibrilación auricular, tanto para evitar un trombo embolismo así como un sangrado masivo. Esta

revisión da un razonamiento clínico acerca de cuál es la mejor terapia según sea el caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott RD, et al; Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018–1022.
- BM Jones, Wang TJ, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042–1046
- Borrego F, et al. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 2000; 140:886–890.
- Cabbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–988
- Casinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183–187.
- Connolly SJ, GoldMR, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120–129.
- Dalpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:2071–2104.
- Dane CA, et al. 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; 137:263–272.
- Feinberg WM, Hart RG. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Neurology* 2003; 43:32–36.
- Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 154:1449–1457.
- Fusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–1151.
- Garg J, et al; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891.
- Granger CB, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
- Glund, Stephan, Ph.D; Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373;6
- Kaatz, Scott; Kong, David; et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373;9