

## SUMARIO

Página 2

### Novedades de las últimas guías europeas de FA sobre anticoagulación. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico?

Dr. Gonzalo Barón Esquivias  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Página 4

### ¿Anticoagulamos al paciente con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1?

Dr. Juan Cosín Sales  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Página 6

### Anticoagulación y fibrilación auricular. ¿Más allá de la prevención del ictus?

Dr. Rafael Carlos Vidal Pérez  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Página 8

### Dabigatrán: de la evidencia al paciente de "vida real"

Dr. Vivencio Barrios Alonso  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

## EDITORIAL



## Fibrilación auricular y anticoagulación. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico?

Dr. Carlos Escobar Cervantes

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid

La fibrilación auricular (FA) es una entidad tremendamente frecuente. De hecho, se estima que la prevalencia actual de FA en los sujetos mayores de 20 años es del 3%. Los avances relacionados con el manejo del paciente con FA en los últimos años han sido muy importantes (anticoagulantes orales de acción directa, cierre de la orejuela izquierda, ablación de FA, etc.). Prueba de ello, es que la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado desde el año 2010 tres guías/actualizaciones sobre el manejo del paciente con FA. La última de ellas en el año 2016. El doctor Gonzalo Barón, revisor experto de estas guías analizará de manera práctica las novedades más relevantes sobre la anticoagulación en el paciente con FA<sup>1</sup>.

Aproximadamente el 12-15% de los pacientes con FA tienen un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1<sup>2</sup>. Las guías actuales señalan que se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes varones con FA y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 o en mujeres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias del paciente (recomendación IIa, nivel de evidencia B)<sup>1</sup>. Sin embargo, existen datos contradictorios acerca de si la anticoagulación oral es beneficiosa en esta población<sup>3</sup>. El doctor Juan Cosín revisará de manera crítica las evidencias actuales sobre este tema.

Aunque el ictus es la complicación más temida en el paciente con FA, varios estudios han demostrado que en estos sujetos también se encuentra incrementado el riesgo de

infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular<sup>4</sup>. Y es que se han descrito numerosos mecanismos por los cuales la FA aumenta el riesgo de infarto de miocardio y viceversa<sup>5</sup>. La anticoagulación disminuye el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas en el paciente con FA. Varios metaanálisis han comparado el efecto de los anticoagulantes orales de acción directa con los antagonistas de la vitamina K con respecto al riesgo de infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular<sup>6,7</sup>. El doctor Rafael Vidal revisará todos estos aspectos en el artículo titulado 'Anticoagulación y FA. ¿Más allá de la prevención del ictus?'

Los ensayos clínicos aportan información muy relevante acerca de la eficacia y seguridad de un fármaco en una población seleccionada. Por este motivo, los estudios de práctica clínica son fundamentales para poder generalizar los resultados de los ensayos clínicos al paciente de "vida real". El estudio RE-LY fue el primer ensayo clínico fase III realizado con los anticoagulantes orales de acción directa en ser publicado. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que han analizado la eficacia y seguridad de dabigatrán en la práctica clínica. El doctor Vivencio Barrios analizará qué es lo que dicen y qué aportan estos estudios para el quehacer diario del cardiólogo clínico.

En definitiva, consideramos que la información proporcionada en esta *newsletter* acerca del manejo de la anticoagulación en el paciente con FA tiene un gran interés para el cardiólogo clínico, por lo que les recomendamos su lectura.

## Referencias

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
2. Barrios V, Escobar C, Calderón A, et al. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-1.
3. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:1364-7.
4. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2015;131:1843-50.
5. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, Rienstra M. Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? *Circulation*. 2015; 131:1824-6.
6. Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiology* 2015; 178: 8-9.
7. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2015;13:2012-20.



# Novedades de las últimas guías europeas de FA sobre anticoagulación. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico?

Dr. Gonzalo Barón Esquivias

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Cuatro años después de la última actualización de las guías europeas de FA, la ESC ha publicado una nueva versión con eminente carácter clínico y que resalta diferentes aspectos que merece la pena resaltar.

## Diagnóstico

Hasta ahora se hablaba de “FA valvular” frente al término “FA no valvular” sobre todo en referencia a la posible utilización de determinado tratamiento anticoagulante. Estas guías recomiendan abandonar el término “FA no valvular” y hacer referencia a la lesión específica subyacente. Aunque hasta el 30% de los pacientes con FA tienen algún tipo de afección valvular, solo las prótesis valvulares mecánicas o la estenosis mitral reumática confieren un riesgo de ictus diferenciado.

El término FA paroxística ha quedado definido como aquella que es autolimitada, en la mayoría de casos en menos de 48 h. A veces, algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días y al contrario que en las guías previas se recomienda mantener el término paroxística para todos aquellos episodios que se revierten en los primeros 7 días.

Para el diagnóstico de la FA en pacientes con sospecha de padecerla se recomienda el denominado cribaje oportunístico mediante la toma de pulso o la realización de un electrocardiograma para todos aquellos pacientes mayores de 65 años o con otros factores de riesgo. En casos de tener antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT) o de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, además de este cribaje se recomienda una monitorización electrocardiográfica continua durante al menos 72 h. En aquellos pacientes con ACV, se debe considerar la monitorización electrocardiográfica adicional continua mediante monitores de ECG no invasivos o grabadores de bucle para documentar la FA silente. Una consideración especial

merece la referencia a los pacientes con ictus criptogénico.

En los pacientes que sean portadores de dispositivos como marcapasos o desfibriladores implantables, se recomienda revisarlos regularmente en busca de episodios de FA o también de episodios de alta frecuencia auricular (*atrial high rate episodes* [AHRE]). Estos episodios se han asociado a un mayor riesgo de eventos embólicos. Antes de iniciar tratamiento antiembólico para estos pacientes con AHRE se debe monitorizar también con ECG para documentar la FA.

## Tratamiento anticoagulante

En el estilo de vida, se hace hincapié en que en aquellos pacientes con FA que sean obesos se debe recomendar la pérdida de peso junto con el tratamiento de otros factores de riesgo para reducir la carga y los síntomas de la FA. En los pacientes que padezcan apnea obstructiva del sueño, se recomienda optimizar su tratamiento para reducir la recurrencia de la FA y mejorar los efectos del tratamiento de esta.

Se recomienda el diseño de programas específicos de atención integral con carácter multidisciplinar, con una organización estructurada de los cuidados para todos los pacientes con FA. Se ha demostrado que esto mejora la adherencia a las recomendaciones de las guías y reduce las hospitalizaciones y la mortalidad.

El uso de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para predecir el riesgo embólico y decidir la terapia a utilizar queda consolidado en estas guías en las que ya no se recomienda el uso de la escala CHADS<sub>2</sub>. Una verdadera novedad de las guías es la de recomendar no usar antiagregantes en los pacientes de ambos sexos con FA que no tienen otros factores de riesgo de ACV, incluidas las mujeres sin otro factor de riesgo. En estas guías, el sexo femenino ya no se considera un factor de riesgo independiente a la hora de

indicar la anticoagulación. Es decir, en los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 en los que no se recomienda el tratamiento anticoagulante por tener bajo riesgo, no se debe recomendar tampoco ningún antiagregante para la prevención de ACV. En los pacientes

varones con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 y en las mujeres con FA y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2, se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias del paciente (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de decisión terapéutica en la prevención de embolias y elección de terapia

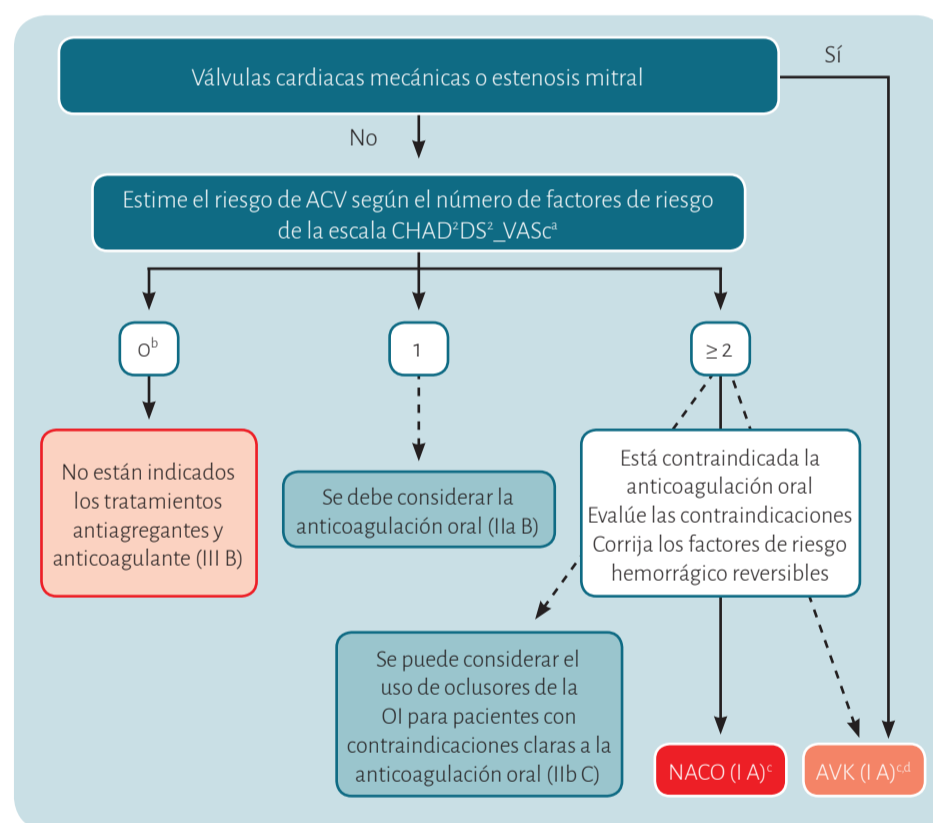
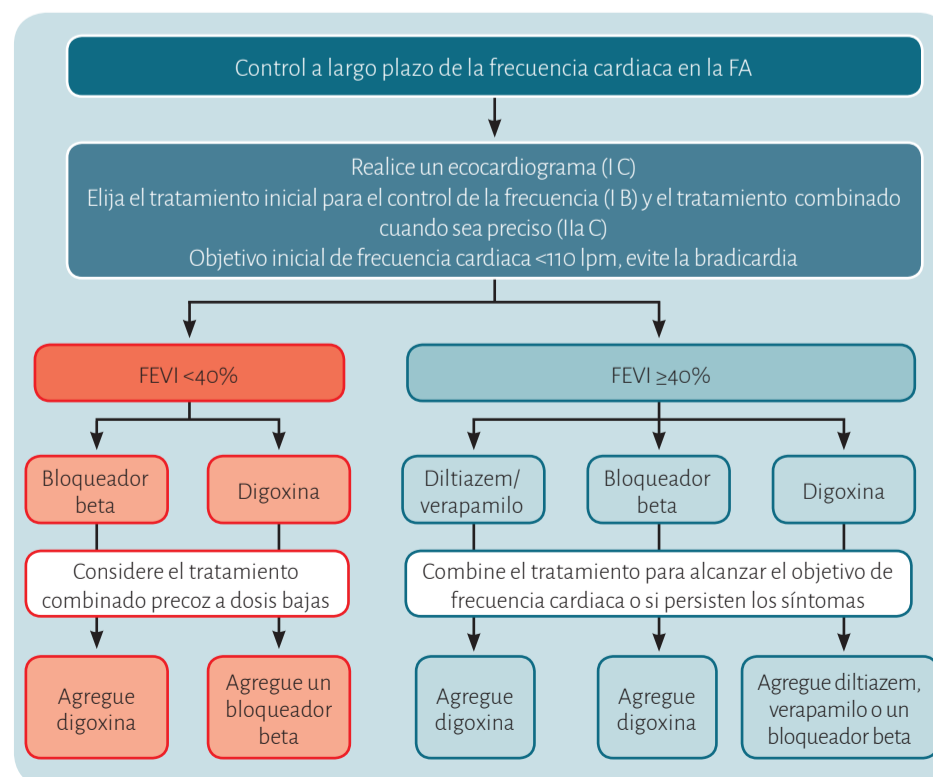


Figura 2. Recomendaciones para control de frecuencia cardiaca a largo plazo



El riesgo hemorrágico sufre un cambio en estas guías porque no se recomienda ninguna escala como se hacía previamente con las escalas HAS-BLED. Se incluyen otras escalas de riesgo como ATRIA, ORBIT o ABC. Además se recomienda la determinación de biomarcadores, como troponina de alta sensibilidad o péptido natriurético para mejorar la estimación del riesgo de ACV y sangrado.

Cuando se decide comenzar con un fármaco anticoagulante en un paciente con FA, se recomienda usar la escala SAME-TT2R2 que nos ayuda a saber cuándo es preferible la utilización de un fármaco anticoagulante directo, ACOD (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), frente a un fármaco antivitaminas K (AVK).

Los AVK son la única opción terapéutica para los pacientes con valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica. En aquellos pacientes que reciban tratamiento con AVK, se recomienda optimizarlo para mantener el INR el mayor tiempo posible en rango terapéutico y para ello se debe monitorizar frecuentemente. Sin embargo, las guías no hacen ninguna recomendación específica de cuál debe ser el tiempo que los pacientes deben estar en rango terapéutico.

Las guías, como verdadera novedad, establecen la clara preferencia de los ACOD sobre los AVK en todos los pacientes que padecen FA no valvular. Otras dos aportaciones interesantes respecto a guías anteriores son la clara especificación de la seguridad de la anticoagulación con ACOD en caso de insuficiencia renal leve-moderada y la recomendación de monitorizar la función renal para adaptar la dosis del anticoagulante y redefinir el riesgo.

Es importante destacar que en aquellos pacientes con FA que reciben tratamiento con un AVK, se debe recomendar el cambio a ACOD si el TRT no se controla adecuadamente a pesar de una buena adherencia o si lo prefiere el paciente, siempre que no haya contraindicaciones para tratamiento con ACOD (p. ej., válvula protésica).

La combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes aumenta el riesgo de sangrado y debe evitarse en pacientes con FA que no tienen otra indicación para la inhibición plaquetaria. Se establece una contundente recomendación de evitar el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención del ictus, con independencia del riesgo embólico del paciente. También se recomienda evitar la asociación de antitrombóticos, cuando no existe indicación específica para la antiagregación.

Se puede considerar la oclusión de la orejuela izquierda para la prevención de ACV en pacientes con FA y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante a largo plazo (p. ej., pacientes que han sufrido una hemorragia potencialmente mortal sin una causa reversible).

Se incluye un muy esclarecedor apartado en la prevención secundaria del ictus en el cual se recomienda no anticoagular con heparina o HBPM para pacientes con FA inmediatamente después de un ACV isquémico, dado que no reducen el riesgo e incrementan el de hemorragia intracraneal. Se recomienda el tratamiento con ACOD, en lugar de AVK o AAS, para los pacientes con FA y ACV previo. No se recomienda el tratamiento combinado con un ACO y un antiagregante tras un AIT o ACV.

En los pacientes con cardiopatía isquémica que padecen fibrilación auricular se establecen, tal como lo hizo la EHRA en 2016, la utilización de la triple terapia en la mayoría de pacientes usando ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel con AVK o ACOD. El uso de prasugrel o ticagrelor como parte de la triple terapia debe evitarse a menos que haya una clara necesidad de estos agentes (p. ej., trombosis del stent en tratamiento con AAS más clopidogrel). Sin embargo, se recomienda acortar el tiempo de la triple terapia a 1 mes si hay alto riesgo de sangrado, o a 6 meses si no lo hay, y seguir un periodo de tratamiento con un anticoagulante oral más un único antiplaquetario (AAS o clopidogrel) hasta completar el año. Cuando se utiliza un ACOD, el consenso es utilizar la dosis eficaz más baja para la prevención del ictus en AF.

## Tratamiento antiarrítmico

En tratamiento de control de la frecuencia cardíaca no se ha modificado respecto a las guías previas excepto para el uso de la digoxina. Para el control de los episodios de FA en la fase aguda se sigue recomendando como opción preferente los betabloqueantes y los antagonistas del calcio (ACa) no dihidropiridínicos frente a los digitálicos. Para el control de la FA a largo plazo, se da el mismo grado de recomendación a estos 3 tipos de fármacos, que se seleccionarán dependiendo de las características del paciente. Desaparece la recomendación de no usar digitálicos como agentes únicos para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA paroxística. La ablación del nódulo auriculoventricular junto con im-

Figura 3. Tratamiento de control de ritmo inicial para mejorar los síntomas

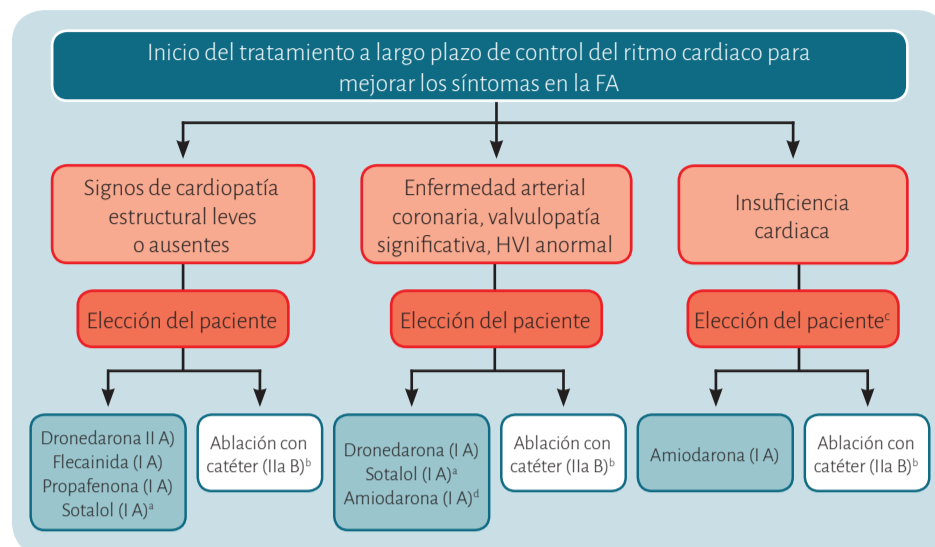
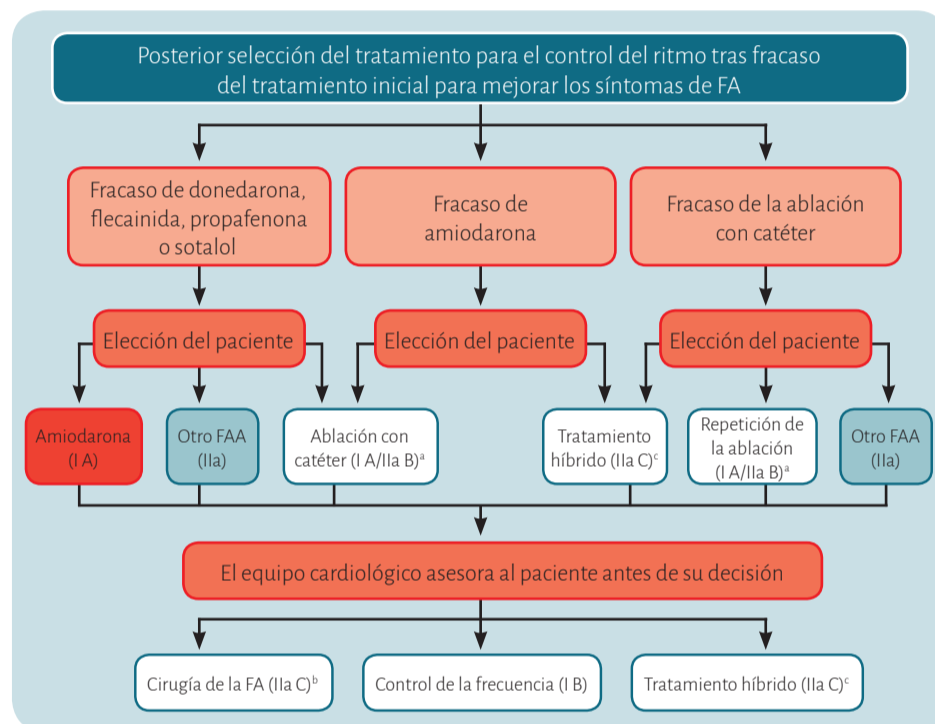


Figura 4. Tratamiento de control de ritmo después de fracaso del tratamiento inicial



plante de marcapasos es una forma de control de la frecuencia cardíaca cuando ha fracasado el control farmacológico (figura 2).

El tratamiento para control de ritmo sufre un cambio significativo, pues se reconoce en la guía que el uso de este tratamiento se restringe para mejorar los síntomas de los pacientes en exclusivo, sin repercusión alguna en la reducción de la mortalidad. Se mantiene la indicación preferencial de fármacos tipo Ic (flecainida y propafenona) en pacientes sin cardiopatía y de fármacos tipo III (amiodarona o dronedarona) en pacientes con cardiopatía, destacando no usar la dronedarona en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se debe considerar la ablación de la FA con catéter como primera línea de tratamiento para prevenir la recurrencia de la FA y mejorar los síntomas de pacientes seleccionados con FA paroxística, como alternativa al tratamiento antiarrítmico farmacológico, teniendo en cuenta los riesgos, los beneficios y las preferencias del paciente (figura 3). La guía explica adecuadamente que la ablación es claramente superior a los fárma-

cos antiarrítmicos cuando uno de estos ha fracasado previamente. La ablación con catéter debe intentar el aislamiento de las venas pulmonares mediante ablación con radiofrecuencia o criobalón. Se debe considerar la ablación de la FA como una estrategia para evitar el implante de marcapasos a pacientes con bradicardia relacionada con la FA. Por último, respecto a la ablación de la FA, las guías incorporan la ablación quirúrgica de la FA como un tratamiento alternativo a la ablación con catéter en los pacientes con FA recurrente (figura 4).

Otro aspecto importante para el cardiólogo clínico es la recomendación del tratamiento con amiodarona durante 4 semanas después de la cirugía cardíaca, ya que la mayoría de las recurrencias se observan en los primeros meses después de la cirugía.

Por último, con respecto a la combinación de tratamiento anticoagulante y antiarrítmico, cuando se planifica la ablación con catéter de la FA, se debe considerar continuar la anticoagulación oral con un AVK o un ACOD durante el procedimiento para mantener una anticoagulación efectiva.



## ¿Anticoagulamos al paciente con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC de 1?

Dr. Juan Cosín Sales

Servicio de Cardiología. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

La fibrilación auricular (FA) es uno de los principales factores de riesgo para sufrir un ictus isquémico, y además estos ictus tienen peor pronóstico que aquellos de otras etiologías. Para estratificar el riesgo de ictus en el paciente con FA no valvular (FANV) se han utilizado distintas escalas de riesgo, pero es desde el año 2012 que las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomendaron el uso de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, ictus previo, enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años, sexo femenino), que esta se ha convertido en la más utilizada. La indicación de anticoagulación queda clara en el paciente con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 2 o más, e igualmente hay consenso en que no existe indicación de pautar anticoagulantes en los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 0. Por el contrario, las distintas sociedades

científicas no se ponen de acuerdo con la indicación en los pacientes CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1, que son algo más de un 10% del total de pacientes con FANV. Las guías de la ESC<sup>1</sup> recomiendan el tratamiento anticoagulante para varones y mujeres con algún factor de riesgo adicional, sin considerar el hecho de ser mujer, como único factor de riesgo, un criterio para indicar este tratamiento, es decir, varones con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1 o en mujeres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 2. Por el contrario, las guías de la AHA/ACC<sup>3</sup> son mucho menos concretas en pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1 recomendando la anticoagulación, la antiagregación o ningún tratamiento. Con estas diferencias entre las distintas sociedades científicas, la indicación de anticoagulación en el paciente con FANV y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1 es una de las decisiones más complicadas a la que nos enfrentamos en el manejo del pa-

ciente con esta patología, ya que el balance entre el riesgo de sangrado por el anticoagulante y el beneficio de la protección frente al ictus permanece en el límite. Lo único en lo que coinciden todas las recomendaciones es que en estos pacientes tendremos que individualizar la indicación, teniendo en cuenta las distintas características de nuestros pacientes.

Las diferentes recomendaciones de las distintas sociedades científicas coinciden con la variabilidad de nuestra actuación clínica en este grupo de pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1, en los que recientemente el registro GLORIA-AF nos informa que sobre un 40% de ellos están en tratamiento con un anticoagulante directo (ACOD), un 26% recibe un anti-vitamina K (AVK), sobre un 20% lleva tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) y un 14% está sin tratamiento.

En las próximas líneas trataré de aportar alguna recomendación que nos pueda ayudar en nuestra práctica clínica a tomar la decisión más apropiada en estos pacientes.

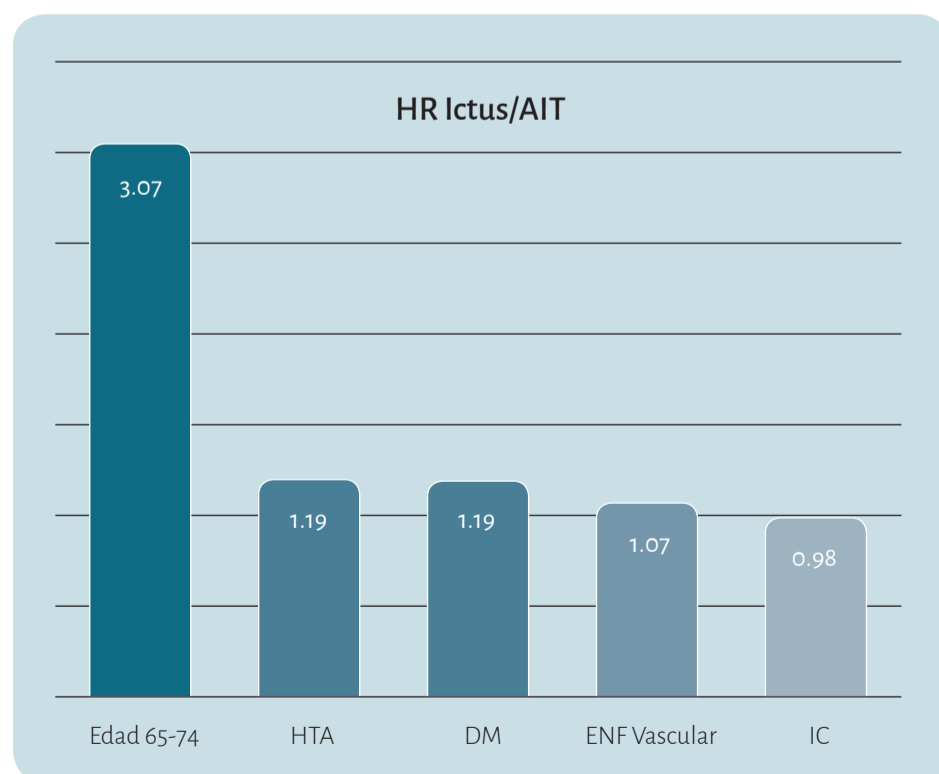
Los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1 tienen un riesgo anual de ictus entre 0,7 y 2%, pero, ¿de que depende que ese riesgo esté más cerca del 0,7% o del 2%? No todos los factores de riesgo de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC tienen el mismo peso en el riesgo embólico, por lo que a la hora de decidir a qué pacientes iniciarles tratamiento anticoagulante con solo uno de ellos, es importante conocer que factores de riesgo del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC tienen mayor o menor riesgo asociado de ictus. Sin lugar a dudas, el factor que menos riesgo acarrea de forma aislada es el hecho de ser mujer. Del resto de factores de riesgo, distintos estudios han definido distintos niveles de riesgo, salvo la edad (entre 65 y 74 años) que todos los análisis coinciden en resaltar su importancia diferencial respecto al resto<sup>5</sup> (figura 1). Además, el riesgo asociado a la edad es variable

y progresivo, es decir que a mayor edad dentro del rango 65-74, mayor riesgo de eventos. Otro factor del CHADS-VASC, la diabetes mellitus, tiene sus particularidades y parece que no es lo mismo el riesgo de un paciente con diabetes dependiendo de que sea o no insulino-dependiente. Un reciente análisis del PREFER-AF muestra que el riesgo de ictus asociado a la diabetes se multiplica casi por 3 si el paciente es insulino-dependiente<sup>6</sup>.

### La edad es el factor del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1 que mayor riesgo conlleva.

Pero entre los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1, aparte de los factores de riesgo recogidos en la escala, hay otras características del paciente que pueden modificar su riesgo (tabla 1). Por ejemplo, el que un paciente presente una FA no paroxística (es decir persistente o permanente) se relaciona con un 35% más de riesgo de sufrir un ictus o embolismo sistémico que si los episodios son paroxísticos<sup>7</sup>. Otro factor no tenido en cuenta en el CHADS VASC y que incrementa el riesgo de ictus es la raza. Los pacientes de raza afroamericana muestran entre un 30 y 47% más de riesgo de ictus, respecto a pacientes de raza caucásica<sup>8</sup>. El hecho de que el paciente tenga una aurícula dilatada, con un diámetro antero posterior mayor de 45 mm, también se relaciona con mayor riesgo de ictus, y este riesgo se incrementa de forma progresiva conforme aumenta la dilatación auricular<sup>9</sup>. Por último, otros factores adicionales al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC que se relacionan con un mayor riesgo de ictus en este grupo de pacientes son la presencia de marcadores séricos elevados en sangre, como la troponina I, el proBNP o el dímero D<sup>10</sup>.

Figura 1. Asociaciones entre los factores basales del CHADS VASC = 1 y el riesgo de accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes sin tratamiento anticoagulante. Adaptado de Friberg, et al<sup>5</sup>



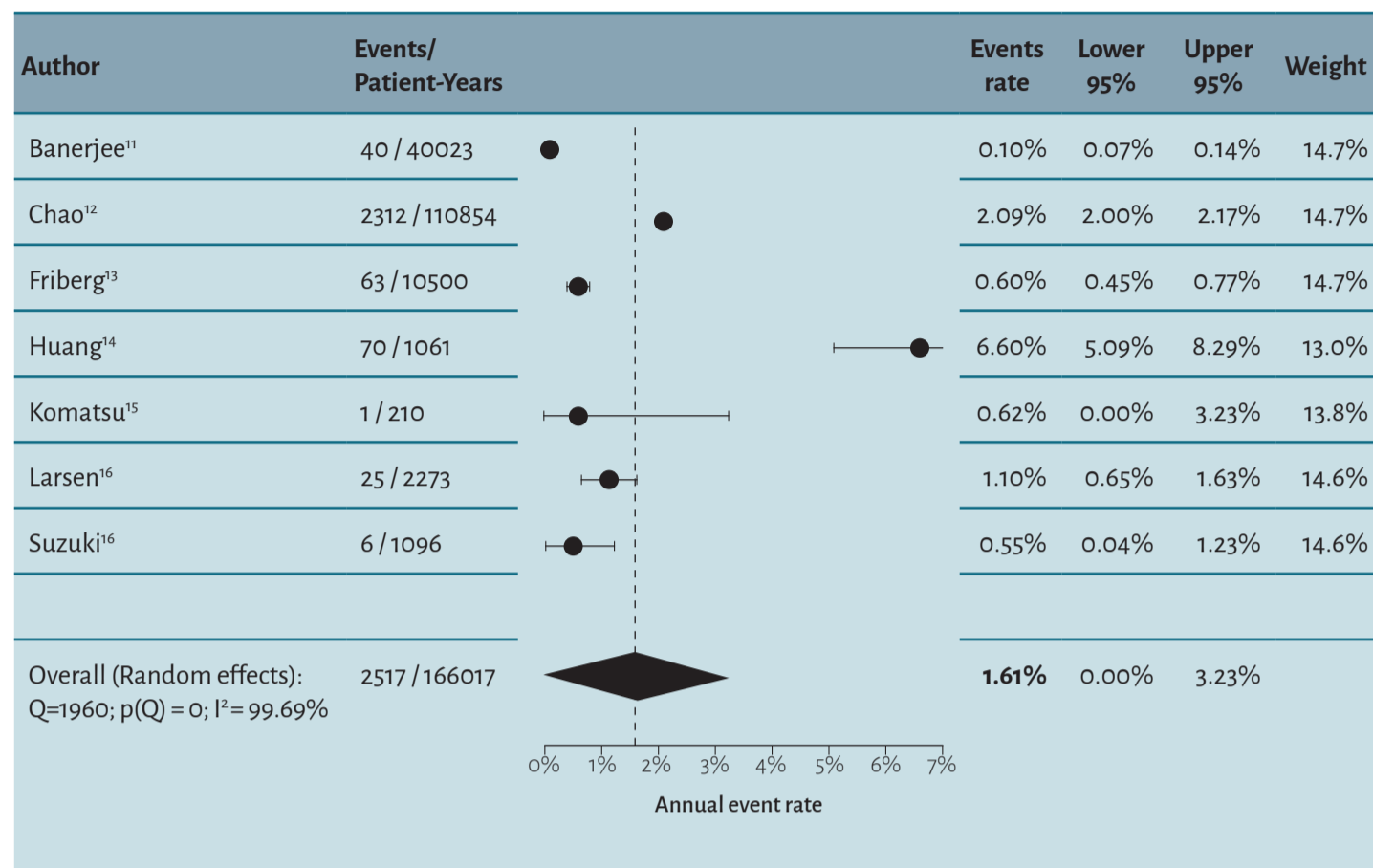
AIT: accidente isquémico transitorio. DM: diabetes mellitus  
ENF Vascular: enfermedad vascular. HR: hazard ratio  
HTA: hipertensión arterial. IC: insuficiencia cardíaca

## La AAS no está indicada en estos pacientes. Los ACOD estarían especialmente indicados en pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 1$

En caso de que finalmente nos decantemos por indicar un anti-coagulante, tendremos que decidir si optamos con un AVK o un ACOD. En un estudio sobre el beneficio neto del tratamiento anticoagulante en la FANV, Eckman et al<sup>11</sup> encontraron que un riesgo anual de ictus del 1,7% constituye el punto de inflexión o umbral en el que el tratamiento con warfarina es beneficioso. Si se elige uno de los ACOD que son más seguros en lugar de la warfarina, el umbral bajaría al 0,9% anual. En el reciente metaanálisis de Joundi et al<sup>12</sup> (figura 2) estiman que el riesgo anual de ictus en los pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc = 1$  es del 1,61%, por debajo del límite del 1,7% de la warfarina. Por lo tanto, el beneficio del tratamiento es poco probable con la warfarina (umbral del 1,7%), pudiendo ser elegibles estos pacientes para un ACOD (umbral de 0,9%) dado el perfil riesgo/beneficio más favorable de estos fármacos. También parece claro, que el ácido acetilsalicílico no es una buena opción para estos pacientes, ya que respecto a la warfarina no reduce de forma significativa ni el riesgo de ictus ni la mortalidad total, mientras que el riesgo de sangrado es el mismo que con warfarina<sup>13</sup>, por lo que queda desaconsejado el uso de AAS en pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc = 1$ .

Dados los límites estrechos entre el beneficio en la reducción del

Figura 2. Metaanálisis de pacientes sin tratamiento anticoagulante que muestra la tasa de ictus por 100 pacientes/año con  $CHA_2DS_2-VASc = 1$



riesgo de ictus y el aumento del riesgo de sangrado en estos pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc = 1$ , parece muy importante valorar cada caso de forma aislada, atendiendo no solo a los factores del  $CHA_2DS_2-VASc$ , sino también a otros determinantes del riesgo como el tipo de FA, o el tamaño auricular o la elevación de marcadores y con todos estos datos discutir con el paciente pros y contras de la anticoagulación en su caso, para siempre llegar a tomar una decisión en conjunto.

## La indicación de la anticoagulación en pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ debe ser individualizada

Tabla 1. Marcadores adicionales al CHADS-VASc que aumentan el riesgo de ictus o embolismo sistémico en el paciente con FANV

Marcador	H.R.
FA no paroxística <sup>5</sup>	1,35
Raza afroamericana <sup>8</sup>	1,30* - 1,47**
Diámetro aurícula izquierda >45 mm <sup>6</sup>	1,92
Incremento de marcadores (troponina, proBNP, dímero D) <sup>7</sup>	1,22-4,16***

\*En pacientes sin tratamiento anticoagulante. \*\*En pacientes con tratamiento anticoagulante. \*\*\*Según cual de los marcadores y cuartil de incremento del marcador. H.R.: Hazard ratio

## Referencias

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
- Barrios V, Escobar C, Calderón A, et al. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala  $CHA_2DS_2-VASc$  en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-1.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2246-2280.
- GLORIA-AF Investigators. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med*. 2015;128:1306-13.
- 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.
- Patti G, Lucerna M, Cavallari I, et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:409-419.
- Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37:1591-602.
- Kabra R, Girotra S, Sarrazin MV. Refining Stroke Prediction in Atrial Fibrillation Patients by Addition of African-American Ethnicity to  $CHA_2DS_2-VASc$  Score. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:461-70.
- Hamatani Y, Ogawa H, Takabayashi K, et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2016;6:31042.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:999-1006.
- Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:14-21.
- Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and  $CHA_2DS_2-VASc$  Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:1364-7.
- Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the  $CHA_2DS_2-VASc$  Score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-1394.



# Anticoagulación y fibrilación auricular. ¿Más allá de la prevención del ictus?

Dr. Rafael Carlos Vidal Pérez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

La fibrilación auricular (FA) es una entidad tremendamente frecuente, en las últimas guías de FA publicadas en 2016 por la *European Society of Cardiology* (ESC)<sup>1</sup> se nos proporcionan datos interesantes sobre la elevada incidencia y prevalencia de dicha entidad, 1 de cada 4 adultos de mediana edad en Europa y Estados Unidos sufrirá FA a lo largo de su vida; la prevalencia estimada de FA en personas de más de 20 años es del 3%, lo que concuerda con los datos del estudio OFRECE<sup>2</sup> en España, que mostró una prevalencia del 4,4% de la población general mayor de 40 años.

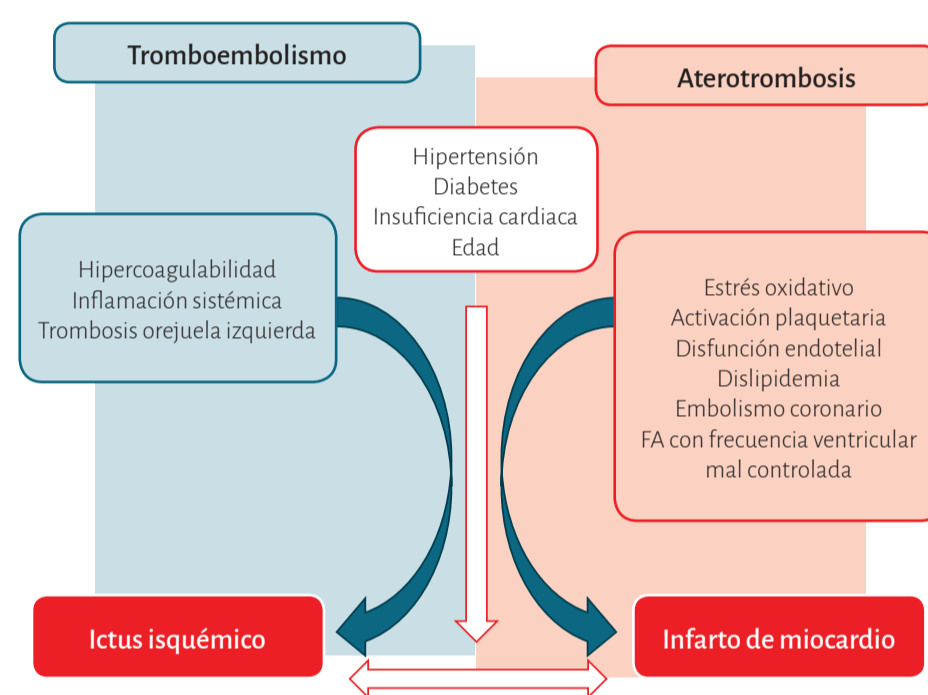
En las guías ESC se menciona que la FA se acompaña de una gran morbilidad, pero también de una importante mortalidad: así la FA se asocia de forma independiente con un aumento de 2 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones. La muerte por ictus se puede reducir en gran medida mediante la anticoagulación, mientras que otras muertes cardiovasculares, por ejemplo, las causadas por insuficiencia cardíaca o la muerte súbita, siguen siendo frecuentes incluso en pacientes con FA que reciben tratamiento basado en la evidencia<sup>1</sup>.

Aunque el ictus es y será la complicación más temida en el paciente con FA, varios estudios han demos-

trado que en estos sujetos también se encuentra incrementado el riesgo de infarto de miocardio (IM) y la mortalidad cardiovascular<sup>1,3</sup>. Un ejemplo de esta asociación es el estudio ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*)<sup>3</sup>, donde una cohorte libre de enfermedad coronaria fue seguida durante una mediana de 21,6 años observándose en un modelo multivariable que la presencia de FA como variable temporal se asociaba con un incremento del riesgo de sufrir IM del 63% (hazard ratio 1,63; IC 95% 1,32-2,02) como se muestra en la figura 1. Sin embargo, si se distingue el tipo de IM el riesgo es mayor en IM sin elevación del ST y no en el IM con elevación, quizás porque el mecanismo fisiopatológico de ambos es diferente, y la relación parece más plausible con FA en los IM sin elevación como veremos luego.

Y es que se han descrito numerosos mecanismos por los cuales la FA aumenta el riesgo de infarto de miocardio y viceversa<sup>4,5</sup>. Es claro por revisiones sistemáticas dicha asociación, la tasa anual de IM en estudios observacionales con pacientes en FA oscila entre 0,4% a 2,5%, encontrándose tasas mayores de IM en pacientes con FA y enfermedad coronaria estable (11,5%/año), enfermedad vascular (4,47%/año), insuficiencia cardíaca (2,9%/año), o en aquellos

Figura 2. Mecanismos de tromboembolismo y aterotrombosis en la fibrilación auricular



sometidos a un intervencionismo coronario (6,3%/año) y donde son menores es en el contexto de ensayos clínicos (de 0,4% a 1,3%/año)<sup>4</sup>. Como bien apunta Vermond<sup>5</sup> en el editorial de ARIC la relación es bidireccional con toda seguridad, ya que el IM y la FA comparten muchos factores de riesgo cardiovascular (edad, diabetes, hipertensión) y así lo reflejan las escalas como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Se han intentado resumir cuáles podrían ser los mecanismos que explican la posibilidad de IM en pacientes con FA<sup>4</sup>: (1) aterosclerosis y su proceso inflamatorio asociado, que conduce a un estado protrombótico; (2) tromboembolismo coronario directo desde la orejuela izquierda; y (3) episodios de taquiarritmia que suponen un desbalance entre aporte-consumo oxígeno por el miocardio (figura 2).

De hecho, ante la clara relación entre ambas entidades se plantean nuevas escalas que nos pueden permitir predecir la aparición de IM en el seguimiento de pacientes con FA, así se ha descrito la escala 2MACE (tabla 1)<sup>6</sup>, validada recientemente en más de 2.000 pacientes con FA en un estudio multicéntrico, ha considerado que los pacientes con una puntuación 2MACE  $\geq 3$  serán los pacientes con un mayor

riesgo de sufrir un IM, y quizás en este grupo de pacientes habría que empezar a plantear estrategias de tratamiento diferentes.

Es bien sabido por todos que el empleo de la anticoagulación va a disminuir el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas en el paciente con FA. Por otra parte, varios metaanálisis han comparado el efecto de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) con los antagonistas de la vitamina K con respecto al riesgo de infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular<sup>7-9</sup> con resultados que se explicarán a continuación, siendo además en ocasiones divergentes.

Cuando se analizan de forma conjunta los 4 estudios pivotaes<sup>7</sup> RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48 se demuestra que los ACOD, además de disminuir el ictus/embolismo periférico, van a disminuir la mortalidad por cualquier causa (HR 0,90, IC 95% 0,85-0,95; p=0,0003), con un efecto neutro respecto a la incidencia de IM (HR 0,97 (0,78-1,20; p=0,77).

En otro metaanálisis de Loffredo y colaboradores<sup>8</sup> que compara los ACOD antitrombina (anti-IIa) versus los ACODs anti-Xa, en cuanto a la

Figura 1. Curvas de supervivencia no ajustadas para supervivencia libre de IM según presencia de FA en seguimiento

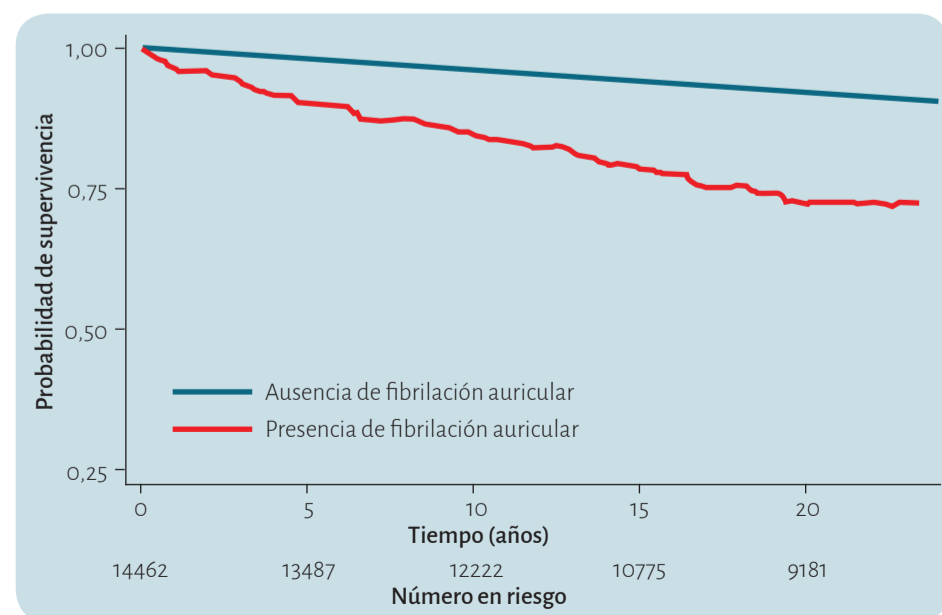


Tabla 1. Escala 2MACE

Factor de riesgo	Puntuación
Metabolic Syndrome (síndrome metabólico)	2
Myocardial infarction/revascularization (IM/revascularización)	1
Age ≥75 (edad ≥75)	2
Congestive Heart Failure /ejection fraction ≤40% (insuficiencia cardiaca/fracción de eyección ≤40%)	1
ThromboEmbolism -stroke/transient ischemic attack (tromboembolismo-ictus/AIT)	1

Puntuación ≥3 identifica pacientes con mayor riesgo de IM

incidencia de IM, estudio con importantes limitaciones (ya que se basa en pocos estudios), más bien como generador de hipótesis de una paradoja de la trombina, donde se especula que la trombina puede ser tanto procoagulante como anticoagulante, afirmando un mayor riesgo de IM con anti-IIa, pero tampoco mostrando una disminución de IM con los anti-Xa.

Cuando se incluyen otros estudios dentro del metaanálisis, como en el estudio de Chai-Adisaksopha<sup>9</sup>, se demuestra que los ACOD presentan una disminución clara de la mortalidad cardiovascular (RR 0,88; IC 95% 0,82-0,94) respecto warfarina (figura 3).

Una de las principales dudas sobre la seguridad de los ACOD en cuanto a la incidencia de IM ha quedado aclarada en análisis posteriores del pivotal RE-LY<sup>10,11</sup>, donde se adjudicaron de forma correcta algunos de los eventos respecto al primer análisis del estudio, observándose por tanto un efecto neutro para IM<sup>10</sup> tanto para la dosis de 110 mg (HR 1,29; IC 95%

0,96-1,75; p=0,09) como para 150 mg (HR 1,27; IC 95% 0,94-1,71; p=0,12). En un subanálisis de esta población con IM<sup>11</sup> se observó que los que sufrieron un IM eran pacientes más ancianos y con más factores de riesgo coronario incluyendo más IM previos, así como el uso de antiplaquetarios, betabloqueantes y estatinas.

Asimismo, en el “registro de vida real” que fue el estudio de la FDA tras la comercialización de dabigatrán y que incluyó 134.414 pacientes de MEDICARE en práctica clínica diaria<sup>12</sup> se ha demostrado con la dosis de 150 mg esa reducción de la mortalidad cardiovascular, confirmándose también la ausencia de un aumento del IM con este fármaco.

Ante estos datos, podemos afirmar que los anticoagulantes otorgan un beneficio que va más allá de prevención del ictus, reduciendo la mortalidad cardiovascular. En todo caso, también pueden ser necesarias acciones para ayudar a reducir aún más el riesgo de IM inherente en los pacientes con FA, destacando

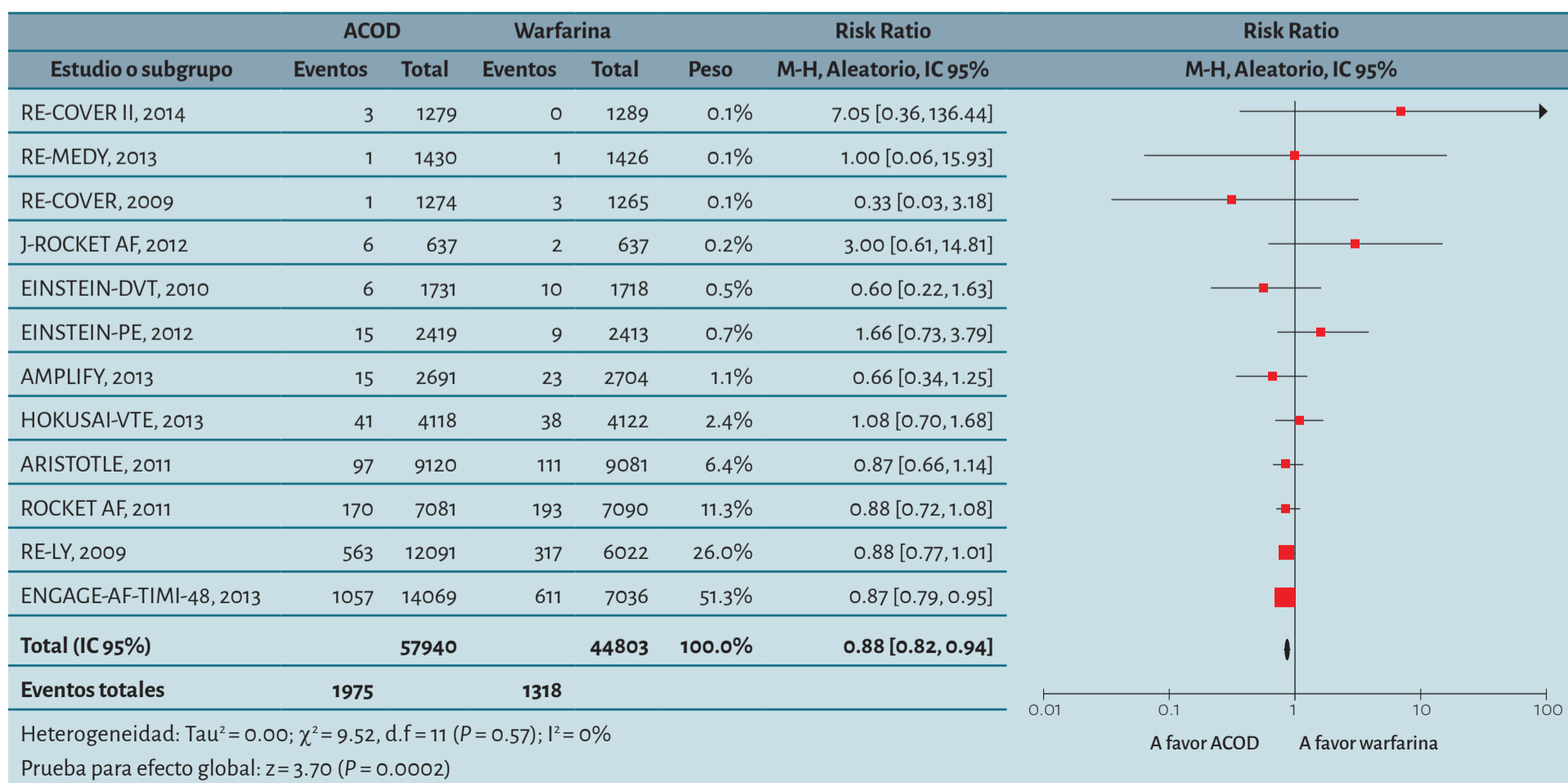
entre otras propuestas el empleo de medidas preventivas como el uso de estatinas o realizar dieta mediterrá-

nea, y quizás asociar antiagregantes en algunos casos como proponen Violi y colaboradores<sup>4</sup>.

## Referencias

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-2962.
- Cómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. Rev Esp Cardiol. 2014;67:259-69
- Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2015;131:1843-50.
- Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. J Am Heart Assoc. 2016;5. pii: e003347.
- Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, Rienstra M. Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? Circulation. 2015; 131:1824-6.
- Pastori D, Farcomeni A, Poli D, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. Intern Emerg Med. 2016;11:199-204.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62.
- Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. Int J Cardiology 2015; 178: 8-9.
- Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost. 2015;13:2012-20.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1875-1876.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. Circulation. 2012;125.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131:157-64.

Figura 3. Mortalidad cardiovascular comparando ACOD versus warfarina





## Dabigatrán: de la evidencia al paciente de “vida real”

Dr. Vivencio Barrios Alonso

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Las evidencias procedentes de los ensayos clínicos poseen una gran utilidad y permiten la autorización de un determinado fármaco por las agencias reguladoras. Tienen unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, así como un seguimiento estrecho, lo que disminuye el riesgo de que aparezcan posibles factores de confusión. De esta forma permiten valorar la eficacia y la seguridad de un fármaco en condiciones “ideales”. Sin embargo, el paciente de “vida real” no siempre se encuentra representado en los ensayos clínicos. En este contexto, la información procedente de los estudios de práctica clínica es muy importante, ya que permite conocer si la información obtenida en los ensayos clínicos es aplicable a diferentes grupos de pacientes de “vida real”.

El estudio RE-LY fue un ensayo clínico de no inferioridad en el que se incluyeron a 18.113 pacientes con FA no valvular y alto riesgo de presentar un ictus. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dosis fijas de dabigatrán 110 mg o 150 mg dos veces al día de manera ciega o warfarina (INR objetivo 2,0-3,0) de manera abierta. El seguimiento medio fue de 2 años. Globalmente, en comparación con warfarina, dabigatrán 150 mg dos veces al día redujo significativamente el riesgo de presentar ictus o embolia sistémica, con un riesgo similar de sangrados mayores, mientras que dabigatrán 110 mg dos veces al día se asoció con tasas similares de ictus o embolia sistémica, pero con un menor riesgo de sangrados mayores<sup>2</sup>.

Dabigatrán fue el primer ACOD autorizado para la prevención del ictus y la embolia sistémica en el paciente con FA no valvular. En consecuencia, dabigatrán es el ACOD con más tiempo de experiencia, y en este sentido, en los últimos años se han publicado múltiples estudios de práctica clínica, realizados en el paciente de “vida real”.

En un estudio en el que se analizaron 134.414 pacientes ancianos (37.587 pacientes-año de seguimiento) incluidos en Medicare que iniciaban tratamiento con dabigatrán o warfarina para el tratamiento con FA no valvular, el tratamiento con dabigatrán se asoció con un menor riesgo de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y muerte, pero con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en comparación con warfarina. Además, hubo una tendencia a presentar un menor riesgo de infarto de miocardio en aquellos pacientes tratados con dabigatrán, aspecto muy importante que permite disipar definitivamente las posibles dudas que pudieran aún persistir sobre este punto<sup>3</sup>.

Recientemente se han publicado dos metaanálisis que han comparado los efectos de dabigatrán frente a warfarina en condiciones de práctica clínica. En el primero de ellos, en el que se incluyeron siete estudios de cohortes retrospectivos con un total 348.750 pacientes y un seguimiento medio de 2,2 años, hubo una tendencia a presentar un menor riesgo de ictus con dabigatrán 150 mg en comparación con warfarina (HR 0,92; IC 95%

0,84-1,01; p=0,066). En cambio, dabigatrán 150 mg redujo significativamente el riesgo de sangrado intracraneal (HR 0,44; IC 95% 0,34-0,59; p<0,001), pero aumentó el riesgo de sangrado gastrointestinal (HR 1,23; IC 95% 1,01-1,50; p=0,041), que fue más llamativo en la población anciana<sup>4</sup>. En el otro metaanálisis se incluyeron veinte estudios con un total de 711.298 pacientes, de los que 210.279 fueron tratados con dabigatrán y 501.019 con AVK. El riesgo de ictus isquémico fue menor con dabigatrán que con warfarina (HR 0,86; IC 95% 0,74-0,99), al igual que el de sangrados mayores (HR 0,79; IC 95% 0,69-0,89), muerte (HR 0,73; IC 95% 0,61-0,87) y sangrados intracraneales (HR 0,45; IC 95% 0,38-0,52). En cambio, el riesgo de sangrados gastrointestinales fue superior en aquellos pacientes tratados con dabigatrán (HR 1,13; IC 95% 1,00-1,28). No se observaron diferencias significativas en el riesgo de infarto de miocardio (HR 0,99; IC 95% 0,89-1,11)<sup>5</sup>.

En definitiva, dabigatrán, el primer ACOD autorizado para la prevención de ictus y embolia sistémica en el paciente con FA no valvular, ha demostrado prevenir eficazmente el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas, con un gran perfil de seguridad. Los estudios de práctica clínica han confirmado los buenos resultados obtenidos en el estudio RE-LY en el paciente de “vida real”.

### Referencias

1. Tanislav C, Milde S, Schwartzkopff S, Misselwitz B, Sieweke N, Kaps M. Baseline characteristics in stroke patients with atrial fibrillation: clinical trials versus clinical practice. *BMC Res Notes*. 2015;8:262.
2. 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.
3. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.
4. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:126-34.
5. Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2016;116:754-63.

Con la colaboración de:

**ESTEVE**  
más cerca