

PREVENCIÓN DEL STROKE A LA LUZ DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

1.- OBJETIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

Los 2 objetivos en el tratamiento de la fibrilación auricular es preservar la función ventricular y prevenir el Stroke. Abordaremos este último punto.

2.- MAGNITUD DEL PROBLEMA

2.1 Prevalencia de la fibrilación auricular en la población general

La prevalencia de la fibrilación auricular en el estudio ATLAS aumenta con la edad siendo de 0.1% antes de los 55 años y de 9% después de los 85 años (1). Mientras que en el Estudio Rotterdam la prevalencia de la fibrilación es de 0.7% en el grupo de 55-59 años y de 17.8% después de los 85 años. (2) En ambos estudios la prevalencia fue mayor en mujeres

Se trata de la arritmia sostenida más frecuente y 1 de cada 4 pacientes por encima de los 40 años desarrollarán fibrilación auricular a lo largo de su vida (11)

2.2 Riesgo de Stroke y Fibrilación auricular no valvular

- La complicación más grave en la fibrilación auricular es el Stroke
- El riesgo de Stroke en la fibrilación auricular no valvular es de 5% por año (3)
- Cuando se ajusta a otros factores el riesgo, se duplica (4)
- Si se toma en cuenta la isquemia cerebral silente y el AIT el riesgo es de 7% por año
- Uno de cada 20 pacientes desarrollará un Stroke en el plazo de un año (5)
- Representa el 15% de todas las causas de Stroke y es la causa más frecuente de cardioembolia (6)
- El riesgo persiste en la fibrilación auricular asintomática e intermitente (7-8)

2.3 Características del ACV asociado a la fibrilación auricular

El Stroke asociado a la fibrilación auricular es más grave que cuando el Stroke no se asocia a fibrilación auricular

Los índices de gravedad inicial, discapacidad inicial, duración de estadía hospitalaria, evolución inicial, derivación a una residencia, la mortalidad hospitalaria (25%) y la mortalidad al año (50%) son peores en pacientes con Stroke y fibrilación auricular. (9-10)

La recurrencia del Stroke también es más frecuente (10)

3. SCORE DE RIESGO DE ACV EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.

Múltiples esquemas para predecir el riesgo de stroke en la fibrilación auricular no valvular han sido publicados.

El score de CHADS2 es un score de riesgo simple y está basado en la asignación de puntos de acuerdo a la presencia de variables clínicas asociadas a la fibrilación auricular (19). Las variables que toma en cuenta y que están señaladas por el acrónimo que surge de la lengua inglesa son: Insuficiencia cardíaca congestiva, Hipertensión, edad mayor de 75 años, diabetes y stroke previo. A las primeras 4 variables se le asigna 1 punto, y a la última variable 2.

El score de CHADS2 se correlaciona con la tasa de stroke por 100 pacientes por año.

Con el Score de CHADS2 cerca de un tercio de los pacientes están en el grupo intermedio y un 20% están en categoría de bajo riesgo. En este último grupo el riesgo si bien es bajo persiste.

Teniendo en cuenta que el riesgo es una variable continua se crea el CHA2DS2-VASC en donde se incorporan a las variables de riesgo mayores (stroke previo, embolia periférica previa y edad mayor de 75 años) otras variables clínicamente relevantes no mayores (20)

El CHA2DS2-VASC queda definido de la siguiente manera

C: insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI igual o menor de a 40% 1 punto

H: Hipertensión arterial	1 punto
A: Edad entre 65 y 74 años	1 punto –
Edad igual o mayor de 75 años	2 puntos
D: Diabetes	1 punto
Sexo Femenino	1 punto
VASC: infarto de miocardio previo, placa aortica compleja o enfermedad arterial periférica	1 punto

El puntaje de CHA2DS2-VASC se correlaciona con el riesgo de stroke de una forma más continua y define un porcentaje mayor de pacientes en alto riesgo (en el estudio Euro Heart Survey sobre FA el grupo de alto riesgo con el CHADS2 es de 44.7% pasando a 75% cuando se aplica el CHA2DS2-VASC) y define también un grupo de muy bajo riesgo con una tasa de embolia de 0% (19)

4.- SCORE DE SANGRADO

A los efectos de poder definir el beneficio clínico neto es necesario conocer el riesgo de sangrado en los pacientes candidatos para recibir tratamiento antitromboticas.

Sobre una cohorte europea de 3978 pacientes con FA del estudio Euro Heart Survey se propone un nuevo y simple score de riesgo (26)

El Score de sangrado conocido por el acrónimo HADBLEED del idioma ingles toma las siguientes variables asignándole 1 punto a cada una de las mismas.

Hipertensión arterial, función renal anormal, función hepática anormal, stroke, sangrado, INR lábil, edad mayor de 65 años, ingesta de drogas o alcohol. El máximo de puntos es de 9

Las variables quedan así definidas:

La hipertensión arterial queda definida como una PAS mayor de 160 mmHg

Función renal anormal incluye, hemodiálisis, trasplante renal, o creatininemia mayor de 200 micromol/L.

Función hepática anormal incluye, cirrosis, duplicación de los niveles normales de bilirrubinas totales, triplicación de los niveles de transaminasas

INR lábil implica inestablemente alto o menos de 60% en rango terapéutico

Drogas incluyen drogas antiplaquetarias y AINE

Un Score igual o mayor de 3 coloca al paciente en alto riesgo de sangrado

5.- RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO

La siguiente es la recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología 2010 (27) que recomienda el uso de drogas antitromboticas en la prevención del stroke de acuerdo al score de CHA2DS2-VASC.

Score de CHA2DS2-VASC. de 2: anticoagulación oral, score de 1 anticoagulación oral o AAS (75 a 325 mg) preferiblemente anticoagulación mas que AAS, score 0 no usar drogas antitromboticas o AAS(75 a 325 mg) preferiblemente no usar drogas antitromboticas.

5. ¿QUÉ DROGAS ANTITROMBOTICAS?

Multiples trabajos y estudios multicéntricos se han realizado sobre el uso de drogas en la prevención del Stroke en la Fibrilación auricular no valvular.

En un Metaanálisis que incluyo 29 estudios, 28,044 pacientes, con edad media de 71, y un seguimiento promedio de mas de 1.5 años sobre tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no valvular mostro los siguientes resultados: (14)

- La warfarina vs placebo (6 estudios con un número 2900 pacientes) demostró una reducción del riesgo relativo (RRR) de 64% (49% a 74%) (14)
- La aspirina vs placebo (8 estudios con un número de 4876 pacientes demostró una RRR de 22%(6% a 35%) (14)

- La warfarina vs aspirina (12 estudios con un número de 12963 pacientes) demostró una RRR de 39% (22% a 52%) (14)
- La warfarina vs aspirina mas clopidogrel demostró una RRR de 40% en el estudio ACTIVE W (21)
- La asociación aspirina vs clopidogrel vs aspirina demostró una RRR de 28% pero con tasas de sangrado similares a la warfarina (ACTIVE A) (22)
- Ximelagatran demostró no ser inferior a la warfarina en la prevención del stroke, pero con el desarrollo de hepatotoxicidad (23)
- En este tiempo hubo un esfuerzo de disponer de una droga mejor que la warfarina por los inconvenientes propios de esta droga.

Estas son : (12-13)

1. Respuesta imprevisible
2. Lento comienzo y desaparición del efecto terapeutico
3. Estrecho margen terapéutico
4. Necesidad de controles periódicos del INR
5. Necesidad de ajustes periodicos
6. Multiples interacciones farmacológicas
7. Interacciones con los alimentos
8. Resistencia a la warfarina

Las limitaciones anteriores explican que en el mundo real de los que reciben warfarina el 45% están en rango subterapéutico, 19% en rango supraterapeutico y 36 % en rango terapéutico (16)

El tiempo en rango terapéutico en la practica clínica es menor que en los estudios clínicos, 66% de los pacientes en los estudios clínicos estaban en rango terapéutico mientras que en la practica clínica menos de la mitad – 44%- (17-18)

4. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Se detallan los aspectos farmacológicos relevantes de las dos drogas cuyos trabajos se han completado y publicado en la prevención del stroke en pacientes con fibrilación auricular no valvular

APIXABAN: es un anticoagulante oral que actúa como inhibidor directo y competitivo del factor Xa Tiene una vida media de 12 horas, biodisponibilidad de 50% a 85% y excreción biliar 46% y renal 28 %

DABIGATRAN ETEXILATO es una prodroga que se transforma rápidamente en suero por acción de una esterasa a dabigatran que actúa inhibiendo la trombina en forma directa y competitiva.

Tiene una vida media de 12 a 17 horas, una biodisponibilidad absoluta de 6.5%, siendo el 80% excretado por el riñón y el 20 % por la bilis

5. ESTUDIOS SOBRE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN EL PREVENCIÓN DEL STROKE EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

ESTUDIO RE-LY: Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy (24)

Estudio multicéntrico (951 centros en 44 países)

Incluyo 18.113 pacientes

Media de seguimiento de 2 años

Los pacientes fueron randomizados a 3 esquemas de tratamiento, warfarina en dosis ajustadas para lograr un INR entre 2-3 en forma abierta , y doble ciego dabigatran 110 mg cada 12 horas y dabigatran 150 mg cada 12 horas.

Criterios de inclusión: fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo asociado.

Criterios de exclusión : enfermedad valvular severa, stroke en los 14 días previos stroke, severo dentro de los últimos 6 meses , una condición que aumente el riesgo de sangrado , clearance de creatinina menor a 30 ml/m , enfermedad hepática activa y embarazo

Objetivo: No inferioridad del Dabigatran con respecto a la warfarina en la prevención del stroke en la fibrilación auricular no valvular

Conclusiones: En pacientes con fibrilación auricular dabigatran 110 mg cada 12 horas estuvo asociado con frecuencias de stroke o embolia sistémica similar a warfarina así como a una menor tasa de sangrado mayor. Dabigatran a dosis de 150 mg cada 12 horas comparado con warfarina estuvo asociado a una menor tasa de stroke y embolismo sistémico con igual tasa de sangrado mayor

ESTUDIO AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic acid (ASA) to prevent stroke in atrial fibrillation patient who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment) (25)

Estudio multicentrico (522 centros en 36 países)

Incluye 5599 pacientes

Media de seguimiento de 1.1 año

Es un estudio doble ciego donde los pacientes fueron randomizados a apixaban 5 mg cada 12 horas versus aspirina en dosis entre 81 y 324 mg

Criterios de inclusión: fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo asociado.

Criterios de exclusión : presencia de otra condición que requiere del uso de anticoagulantes enfermedad valvular que requiere cirugía, sangrado severo en los 6 meses previos, o alto riesgo de sangrado que incluye úlcera péptica activa-recuento plaquetario menor de 100.000 – hemoglobina menor de 10gr/dl - stroke en los 10 días previos – discrasia o tendencia al sangrado, abuso de alcohol o drogas, expectativa de vida menor de 1 año , creatinemia de 2.5mg/dl o clearance de creatinina menor a 25 ml/m , transaminasas 2 veces por encima del valor máximo normal y elevación en 1.5 por encima del valor máximo normal o alergia a la aspirina

Objetivo: Superioridad del apixaban sobre la aspirina en la prevención del stroke en pacientes no candidatos para warfarina

La eficacia primaria en el seguimiento fue la ocurrencia de stroke isquémico o hemorrágico o embolia sistémica

La seguridad primaria en el seguimiento fue la ocurrencia de sangrado mayor .

Conclusiones: En pacientes con fibrilación auricular quienes están en alto riesgo de stroke y que no son candidatos a warfarina, apixaban comparado con aspirina sustancialmente reduce el riesgo de stroke , sin un significativo aumento en el riesgo de hemorragia intracraneana o sangrado mayor.

BIBLIOGRAFIA

1.- Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE SO JAMA. 2001;285(18):2370

2.- Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC Eur Heart J. 2006;27(8):94 –

3.- Savellieva I et al. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med* 2007; 39:371-

4. Fuster V et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2006; 27:1979-2030

5.- Atrial fibrillation investigators: risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.

6.- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.

- 7.- Hart RG et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 149:657-63
- 8.-Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:657-63
- 9.- Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765-9.
- 10.- *Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et-al.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005; 36:1115-9.
- 11.- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046..
- 12 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.
- 13 Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A New anticoagulant agents: direct thrombin inhibitors. *Cardiol Clin*. 2008 May;26(2):169-87, v-vi.
- 14 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67.
- 15 SPAF Investigators *Lancet* 1996;348:6 33-8
16. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160: 967-973.
- 17.-Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1236-9
- 18 Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002 Jul;113(1):42-51.
- 19.- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870
- 20 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;137:263–272
- 21.- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
22. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
23. Halperin JL; Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*. 2003;146:431-438.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
- 25 Connolly SJ, Eikelboom J, Campbell J, et al. Apixaban in Patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2011;364:806-17

26. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18

27. Camm J, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429