

# Una nueva era en la prevención del accidente cerebrovascular en los pacientes con fibrilación auricular

## A new era in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation

Rosa Cotrina Pereyra<sup>1</sup>

Las estadísticas revelan que hasta tres millones de personas en el mundo sufren cada año de accidente cerebrovascular (ACV) relacionado con la fibrilación auricular (FA).<sup>(1)</sup> La FA es la arritmia cardíaca más común y su prevalencia en la población general es 0,4%; en mayores de 60 años, 1% y en mayores de 80 años, 6 a 10%.<sup>(2-6)</sup> Asimismo, la FA eleva el riesgo de ACV en cuatro a cinco veces frente a la población no afectada, y es la mayor causa de ACV cardioembólico, cuyo riesgo se incrementa también con la edad de 1,5%, en el grupo de 50 a 59 años, a 23,5%, en el grupo de 80 a 89 años.<sup>(2,3,7,8)</sup>

La anticoagulación oral para reducir el riesgo de ACV cardioembólico es un objetivo primario de la terapéutica de la FA desde hace décadas, el que ha reducido el riesgo relativo de ACV en 68%. Esta reducción implica una disminución de riesgo absoluto de 31 ACV por cada 1 000 pacientes con FA en anticoagulación óptima, en los grandes estudios multicéntricos.<sup>(1,2,9,10)</sup>

La primera causa de anticoagulación oral prolongada es la FA y esta terapia ha estado a expensas de drogas inhibitoras de la vitamina K, llamadas cumarínicos o derivados de la hidroxycumarina y de las indandionas. La cumarina fue descubierta en 1921 y su derivado dicumarol fue comercializado en 1939. La warfarina, un derivado sintético del dicumarol, fue puesta a disposición para uso clínico desde 1944 hasta la actualidad.<sup>(1,7)</sup>

La warfarina, único anticoagulante oral clásico en el país, para mantener un efecto anticoagulante real capaz

de prevenir el ACV, requiere mantener el INR en rango terapéutico (2 a 3,5), tarea difícil en la práctica clínica ya que el efecto anticoagulante es estrictamente dosis-respuesta, está influenciado por la genética, interactúa con múltiples drogas de uso cardiológico y clínico común, tiene interacción con enfermedades, procesos patológicos y fisiológicos, dieta, exposición al sol y otros factores no identificados; incluso en rango terapéutico los pacientes pueden presentar hemorragias o procesos tromboembólicos.<sup>(2,11,12)</sup> La ventana terapéutica entre la eficacia anticoagulante y riesgos trombótico y hemorrágico es muy estrecha.

Las pocas casuísticas que han reportado su efectividad en el seguimiento de la anticoagulación oral varían desde el 25% hasta el 75% de INR en rango terapéutico para las mejores series. En nuestro medio, se ha reportado un INR terapéutico durante el seguimiento a seis meses de anticoagulación por FA en el 38,6% de los pacientes, un 32,7% subanticoagulado y un 4,9% sobreanticoagulado, con elevada frecuencia de sangrado menor que redundó en baja adherencia al tratamiento y subanticoagulación.<sup>(12,13-17)</sup>

El someter a un paciente con FA a anticoagulación oral presume concientizar y capacitar al paciente, su familia y su entorno en la necesidad del uso de warfarina, los riesgos y beneficios que implica y el estar dispuesto a cumplir las recomendaciones que justifican reducir el riesgo de sufrir un ACV de riesgo invalidante o mortal. Estas recomendaciones van desde la ingestión ordenada diaria de la warfarina, el cuidado de la dieta, la disposición a cumplir con los controles médicos que implica la toma de muestra de sangre para realizar el INR, el contar con la infraestructura adecuada para realizar este análisis, las evaluaciones estrictas previas a los procedimientos invasivos y quirúrgicos, el riesgo de hemorragias asociadas al anticoagulante y la ingestión de otros

1. Médico internista. Hospital Essalud Guillermo Almenara Yrigoyen. Presidenta de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. Miembro de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Coordinadora del Comité de Tromboembolismo Venoso del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHIT).



fármacos que con ella interfieren hasta los traumatismos y otras contingencias propias de la vida diaria.

Después de sesenta años de haber tenido como único anticoagulante oral a los cumarínicos, ahora hay nuevas moléculas, cuyo mecanismo de acción es bloquear la trombina en forma directa o indirecta. Así, a los inicios de esta década, apareció el primer anticoagulante oral llamado ximelagatrán, un prometedor anticoagulante oral inhibidor directo, potente y específico de trombina, con mínimas interferencias con otros medicamentos y sin interferencias con los alimentos, sin requerimiento de monitoreo de laboratorio. Ximelagatrán pasó satisfactoriamente las fases de investigación clínica y fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*), para su uso clínico en Europa, donde, luego de menos de un año de uso clínico, fue retirado por su hepatotoxicidad.<sup>(16-19)</sup>

Nuevos anticoagulantes orales han seguido rigurosamente las etapas de investigación y ahora contamos con el primer anticoagulante oral aprobado recientemente por la Administración de Fármacos y Alimentos de EE UU (FDA, por sus siglas en inglés), el dabigatrán etexilato. Los resultados de eficacia y seguridad de este nuevo fármaco han sido evidenciados a través del gran estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), que demostró que 110 mg de dabigatrán, dos veces por día, estuvo asociado a similares tasas de ACV y menores tasas de hemorragia mayor que warfarina en rango terapéutico y que dosis de 150 mg, dos veces por día, produjo menores tasas de ACV y similares de hemorragia que warfarina.<sup>(20,23)</sup> El dabigatrán es un inhibidor directo de trombina, potente y específico, cuyo metabolismo es independiente del citocromo CYP450, que no interfiere con alimentos, que tiene interacción con muy pocos medicamentos, que no requiere monitoreo de laboratorio, que usa dosis fijas y que, en los estudios, ha demostrado efectividad, seguridad y facilidad de manejo. Sin embargo, no es más que el primero de muchos otros nuevos anticoagulantes orales que se encuentran en investigación para prevenir el ACV cardioembólico.<sup>(21-24)</sup>

Se abre una nueva era para los pacientes con FA y para aquellos que las dificultades del uso de warfarina no permitieron adherencia al tratamiento. Actualmente se encuentran en estudios clínicos otros inhibidores directos e indirectos de trombina. Su facilidad en el manejo y la falta de necesidad de controles universalizan la anticoagulación en FA; sin embargo, el real beneficio y la minimización de riesgos lo darán los estudios de fase 4 y el tiempo que permite conocer que lo verdadero hoy no necesariamente lo será mañana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pantaleon Berna. Anticoagulación oral. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc.* 2001;2(2):149-55.
2. Singer D, Albers G, Dalen G, Go A, Halperin G, Manning W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 2004;126:429S-456S.
3. Caterina R, Renda G. Atrial fibrillation: Antithrombotic therapy en therapeutic strategies in thrombosis; Clinical Publishing, 2006.
4. Josephson M, Zimerbaum P. Las taquiarritmias. En: Principios de Medicina Interna, Harrison. 14 edición. Editorial Interamericana; 2001. p. 1441-1460.
5. Go A, Hylek E, Singer D. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: rationale implications for rhythm management and stroke prevention. The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285:2370-2375.
6. Zegarra R. Fibrilación auricular y riesgo de accidente tromboembólico: eficacia y limitaciones de la anticoagulación oral. *Rev Per Cardiol.* 2004; 31(3):148-152.
7. Albers G, Dalen J, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 2001;119:194 S-206S.
8. Cotrina R. Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiopatas. *Rev Soc Per Med Interna.* 2007; XX(3):95-99.
9. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halpeim. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003;107:1692-1971.
10. Stanley G, Rockson G, Gregory W, Albers. Comparing the guidelines: Anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. State of the Art paper. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:929-35.
11. Stanley N, Opie L. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet.* 2006;367: 262-272.
12. Hirsh J, Dalen E, Anderson B. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8 S-21S.
13. Ezekowitz M, Bridgers S, Kenneth J, et al. Warfarin in the prevention of stroke with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1992;327:1406-1412.
14. Donnam GA, Deway HM, Chambers BR. Warfarin for atrial fibrillation: The end of an era. *Lancet Neur.* 2004;3:305-308.
15. Cotrina R. Optimal oral anticoagulation therapy and major bleeding in patients with heart diseases in a peruvian heart institute (Abstract). *J Thromb Haemost.* 2005;(3)Supl 1.
16. Cotrina R. Efecto real de la prevención de accidente cerebrovascular con warfarina en pacientes con fibrilación auricular. *Rev Per Cardiol.* 2008; XXXIII(3):130-138.
17. Cotrina R. Real effect of warfarin therapy preventing stroke in patients with atrial fibrillation (Abstract). *J Thromb Haemost* 2007;(3)Supl 1.
18. Hylek EM, Skates SJ, Sheeman MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335:540-546.
19. Hylek EM, Go A, Chang Y, Jensvold N, Henault L, Selvy J, Singer D. Effective of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-1025.
20. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8<sup>th</sup> Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
21. Weitz JJ, Hirsh J, Samama MM; American College of Chest Physicians. New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):234S-256S.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: RE-LY Trial. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
23. Diener HC, et al. New drug, pradaxa to prevent stroke in heart patients. *Lancet Neurol.* 7 Nov 2010. (Edición en línea del 8 de noviembre de 2010).
24. Yu H, et al. Hospitals compliance with prophylaxis guidelines for venous thromboembolism. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:69-76.