



Fibrilación auricular para no cardiólogos

Ac. Carlos E. Romero

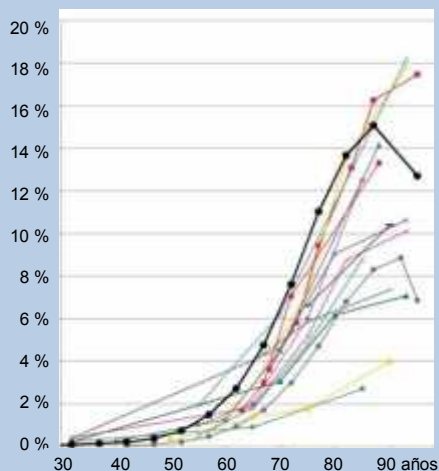
Academia Nacional de Medicina

25 de abril de 2013

Hace pocas semanas, en una de las habituales reuniones de café con otros académicos promovidas por el Ac. Probst, yo pedí un café descafeinado y los otros 3 o 4 contertulios se sumaron a mi pedido. Entendí que, dado que las reuniones son matinales, no era el temor al insomnio, sino el temor a las arritmias (o a las palpitaciones) lo que nos llevó a evitar la cafeína (por lo menos, ese es mi caso). Me pareció entonces que, dada la edad de los académicos, podría ser de interés presentarles algunos datos en torno a ciertos aspectos novedosos en el manejo de la arritmia persistente más habitual en la población, especialmente en adultos mayores, la fibrilación auricular (FA).

Precisamente la semana pasada se publicó este artículo que muestra cómo aumenta notablemente con la edad la prevalencia de FA (en negro los datos de más de 8 millones de alemanes, pero varios estudios previos muestran resultados similares).

Prevalencia de la FA en una población de 8.3 millones de personas dependientes de un seguro de salud en Alemania

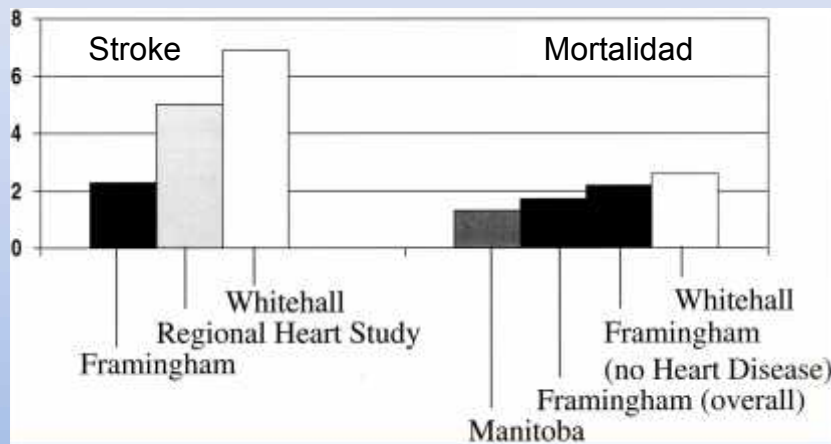


Wilke T, Europace 2013;15:486

Si trasladamos estos porcentajes a nuestra Academia, siendo la edad de la mayoría de los académicos superior a los 70 años, deberíamos tener 3 a 5 personas con FA.

La fibrilación de una cámara cardíaca es una condición en la que la actividad coordinada de sus paredes (dependiente de estímulos eléctricos) es sustituida por una activación eléctrica –y consecutivamente la mecánica- caótica, desorganizada: unas fibras musculares se contraen en tanto otras se relajan, lo que en definitiva determina que no se cumpla la función “bomba” de la cámara. En el caso de las cámaras que deben desarrollar una elevada presión, como es el ventrículo izquierdo, la fibrilación es incompatible con la vida. En cambio, en el caso de las aurículas, en las que su régimen tensional es mucho menor la fibrilación es perfectamente compatible con la vida. De todas formas la presencia de FA determina riesgos de stroke 2 a 7 veces mayores que los de los no fibrilados en estas poblaciones y groseramente duplica el riesgo de muerte en estos otros.

Riesgo relativo de stroke y mortalidad en pacientes con FA en comparación con pacientes sin FA



Committee Members et al. Circulation 2001;104:2118

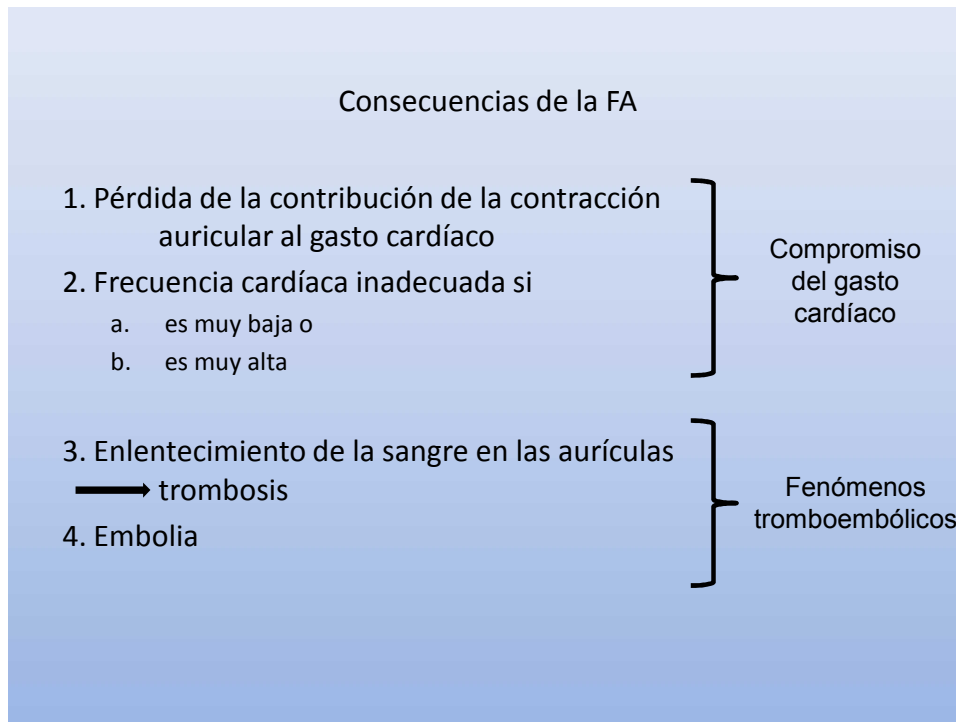
¿Cuáles son los mecanismos por los que aumentan el riesgo de stroke y el de muerte?

A los mecanismos que comprometen el gasto cardíaco se le suma otro fenómeno de gran trascendencia: ante la falla de la contracción auricular, el flujo de sangre en ellas es lento, lo que favorece la formación de trombos. Lo mismo sucede en las zonas con menos movimiento de agua en las playas: es allí donde se junta la resaca. Las orejuelas son las zonas de mayor estancamiento de la sangre; la orejuela izquierda es el apéndice más inútil y funesto de la economía, tanto que durante la cirugía cardíaca, si el procedimiento supone un fácil acceso a la aurícula izquierda, los cirujanos suelen cerrar preventivamente el orificio de acceso a la orejuela.

Trombo en la orejuela izquierda



Estos trombos pueden desprenderse y embolizar hacia cualquier sector de la economía. Por razones anatómicas que determinan flujos preferenciales, un destino habitual es la circulación encefálica, con consecuencias que pueden llegar a ser catastróficas: los ataques cerebrales. Pero, aún sin la espectacularidad que puede tener un stroke con una gran manifestación clínica, pequeños y reiterados trombos que determinan otros tantos microinfartos, pueden llevar a un deterioro progresivo de las funciones intelectuales.

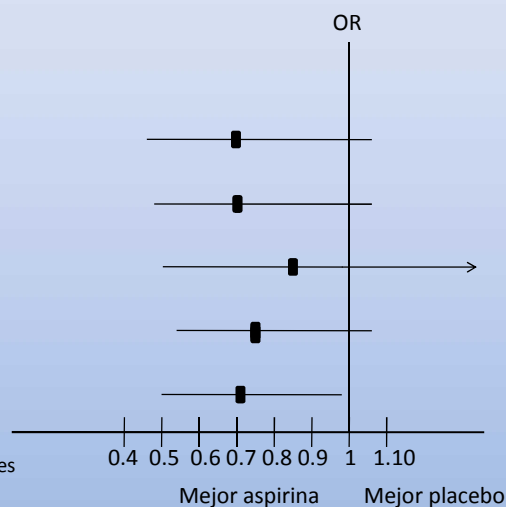


¿Pueden prevenirse los fenómenos tromboembólicos? Este es precisamente el punto que desarrollaremos, dejando para otra oportunidad, por razones de tiempo, los otros aspectos.

La primera intervención farmacológica para la prevención de la tromboembolia, fue el uso de aspirina. Una revisión Cochrane del año 2005 nos muestra que diversos eventos (accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, invalidante o mortal o muerte por toda causa) mostraron descensos en relación con quienes no recibieron aspirina, descensos que aunque individualmente no alcanzaron significación estadística (los intervalos de confianza incluyen el odds ratio 1), la combinación de todos los eventos, sí mostró descensos estadísticamente significativos, en el orden del 30%, en un análisis conjunto (metaanálisis) de 3 estudios que incluyeron 1925 pacientes portadores de FA, sin valvulopatía ni antecedentes de stroke tratados con dosis variables de aspirina y un seguimiento de 1.3 años. Se concluye entonces que tomar aspirina es mejor que no tomar nada cuando el paciente tiene una FA no vinculada a una patología valvular.

Aspirina para la prevención de stroke en pacientes con FA no valvular y sin stroke o AIT previos

Complicación	OR (AAS vs placebo)	IC 95 %
Accidente cerebrovascular	0.70	0.47-1.07
ACV isquémico	0.70	0.49-1.07
ACV invalidante o mortal	0.86	0.50-1.49
Muerte por toda causa	0.75	0.54-1.07
Combinación ACV, IAM o muerte CV	0.71	0.51-0.97

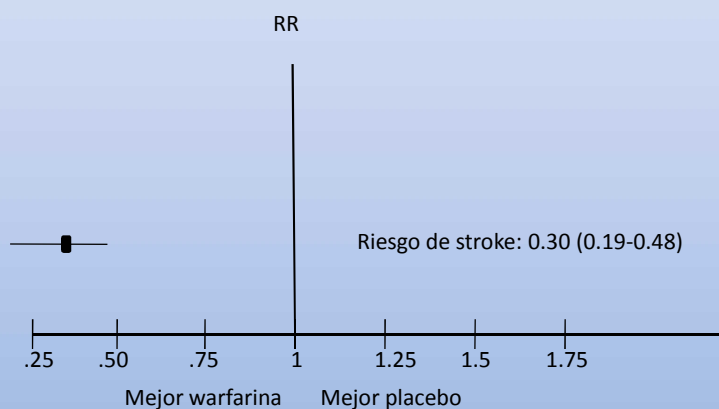


Metaanálisis de 3 estudios con 1925 pacientes
seguimiento 1.3 años
Dosis: 75-325 por día o 125 cada 2 días

Aguilar M, Hart R. Cochrane Database Syst Rev. 2005;4:CD001925

El siguiente paso fue el uso de anticoagulantes orales (ACO) dicumarínicos, de los cuales el más utilizado en nuestro medio es la warfarina. El metaanálisis (de Segal) de 11 estudios mostró una reducción del 70 % del riesgo de stroke con warfarina versus placebo.

Warfarina versus placebo para la prevención de stroke en pacientes con FA no valvular (metaanálisis de 11 estudios)



Segal J. J Gen Intern Med. 2000;15:56

Pero dado que la aspirina es mejor que el placebo, veamos cómo se comparan warfarina y aspirina. En pacientes con riesgo alto o moderado, se comporta mejor la warfarina.

Warfarina versus aspirina para la prevención de stroke en pacientes con FA no valvular

Riesgo de stroke al año	Sin tratamiento	Con AAS	Con warfarina
Alto (stroke previo)	12 %	10 %	4-5 %
Alto (edad>75 años, DM, HA)	8 %	4-5 %	1-2 %
		-	-
Moderado (edad<65 a + otros FR)	4 %	1 %	1 %
Bajo (edad<65 años, sin otros FR)	1 %		

Lip G, Br J Clin Pharmacol 1996;41:369

¿Es posible estimar el riesgo de stroke?

En base al análisis de datos de la realidad se construyó un score de riesgo de stroke, el score CHADS2, acrónimo del inglés por Congestive (congestión, o sea insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda), Hypertension, Age (edad mayor a 75 años), Diabetes y antecedentes de Stroke (o AIT o tromboembolismo), pesando cada uno de los distintos factores 1 punto, salvo el último que se valora doblemente; arroja un máximo posible de 6 puntos.

Score de riesgo de tromboembolismo en la FA (CHADS2)

Letra	Factor	Puntaje
C	Congestión (ICC) / disfunción VI	1
H	Hipertensión	1
A	Edad (age) > 75 años	1
D	Diabetes	1
S	Stroke/AIT/TE	2
	Máximo puntaje	6

Gage BF, Circulation 2004;110:2287

Más recientemente se refinó este score, adjudicándole 2 puntos a la edad > 75 años, y agregando otros factores: V (por infarto de miocardio, enfermedad Vascular periférica, placa aórtica), A por edad mayor a 65 años, Sc por sex category, para el sexo femenino. El máximo es entonces 9 puntos. El score es el CHA2DS2VASc.

Score de riesgo de tromboembolismo en la FA (CHA2DS2VASc)

Letra	Factor	Puntaje
C	Congestión (ICC) / disfunción VI	1
H	Hipertensión	1
A	Edad (age) > 75 años	2
D	Diabetes	1
S	Stroke/AIT/TE	2
V	Vascular enfermedad (infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, placa aórtica)	1
A	Edad (age) 65-74 años	1
Sc	Sexo categoría (sexo femenino)	1
	Máximo puntaje	9

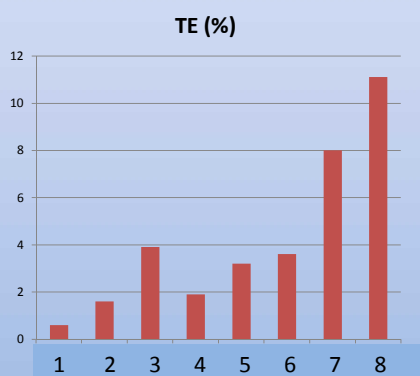
Lip G, Chest 2010;137:263

¿Cómo se comporta este score en la predicción de fenómenos tromboembólicos en el mundo real?

Se ha encontrado una adecuada predicción en una población de 73538 pacientes seguidos por hasta 10 años en Dinamarca y en otra de 7329 pacientes en Gran Bretaña.

Performance del score CHA2DS2VASc en el mundo real
(73538 daneses en seguimiento de hasta 10 años)

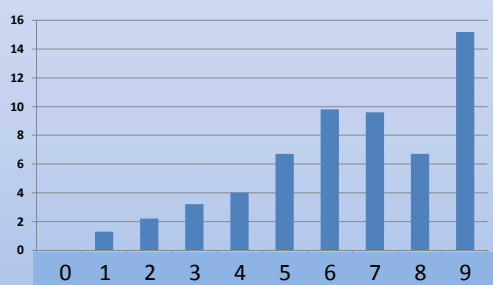
Puntaje	Nº de participantes	Tasa anual de TE (%)
0	103	0
1	162	0.6
2	184	1.6
3	203	3.9
4	208	1.9
5	95	3.2
6	57	3.9
7	25	8.0
8	9	11.1
9	1	100



Lip G, Chest 2010;137:263

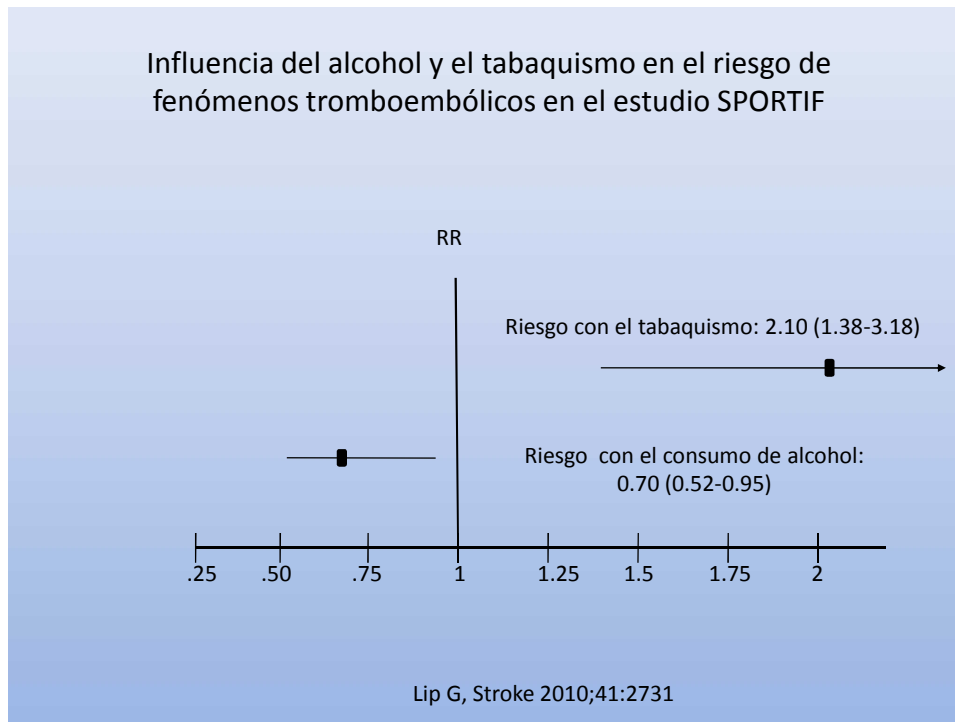
Performance del score CHA2DS2VASc en el mundo real
(SPORTIF) en 7329 ingleses

Puntaje	Nº de participantes	Tasa anual de TE (%)
0	1	0
1	422	1.3
2	0	2.2
3	1730	3.2
4	1718	4.0
5	1159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2



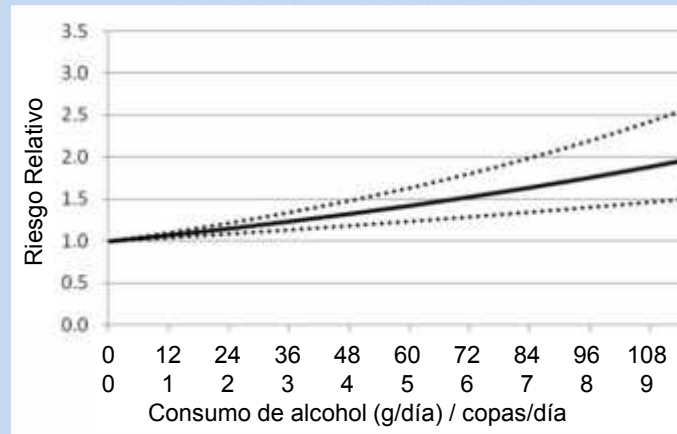
Lip G, Stroke 2010;41:2731

Una digresión: ustedes habrán oído que mucha gente tiene miedo de tomar alcohol cuando está recibiendo antibióticos o cuando toma anticoagulantes. Pues en este último estudio, el consumo de alcohol fue protector (HR, 0.70; $P=0.02$), lo que no es de extrañar dado que el consumo de alcohol disminuye los niveles de factores protrombóticos y aumenta los de los fibrinolíticos en forma proporcional a la dosis consumida.



Pero, como contrapartida, el alcohol aumenta el riesgo de aparición de FA en pacientes en ritmo sinusal; quienes consumen una medida diaria (de vino, whisky, cerveza) tienen un riesgo de padecer una FA 8 % mayor que el de los abstemios. En definitiva, ninguna norma avala el uso del alcohol para prevenir fenómenos tromboembólicos en pacientes con FA. En ese mismo estudio el tabaquismo duplicó el riesgo (HR, 2.10; $P=0.0005$) de tromboembolia en pacientes con FA.

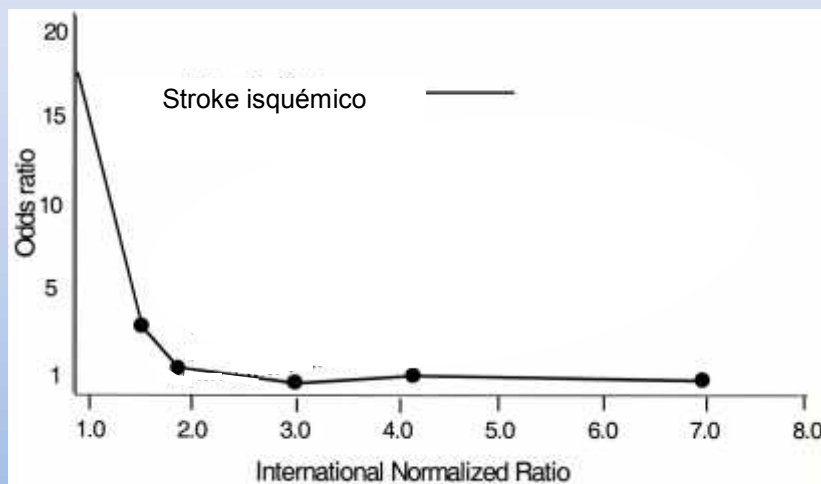
Consumo de alcohol y riesgo de nueva fibrilación auricular



Samokhvalov AV, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17: 706

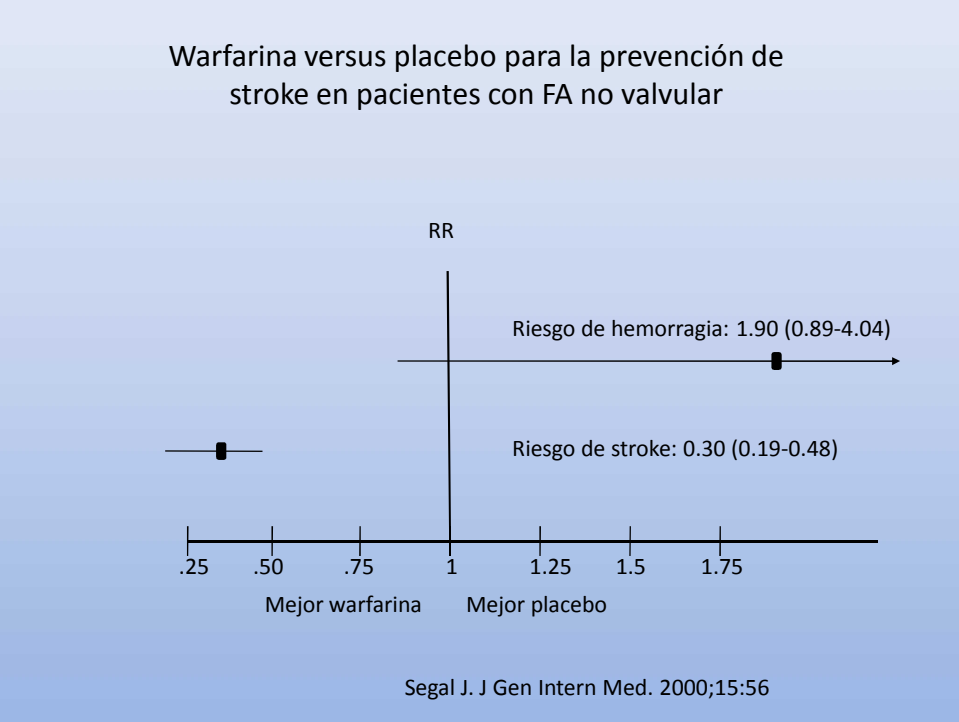
La warfarina disminuye el riesgo de trombosis tanto más cuanto mayor el nivel de anticoagulación alcanzado, según valoración por el INR.

Riesgo de stroke y de sangrado intracraneano según intensidad de la anticoagulación valorada por INR en pacientes con FA

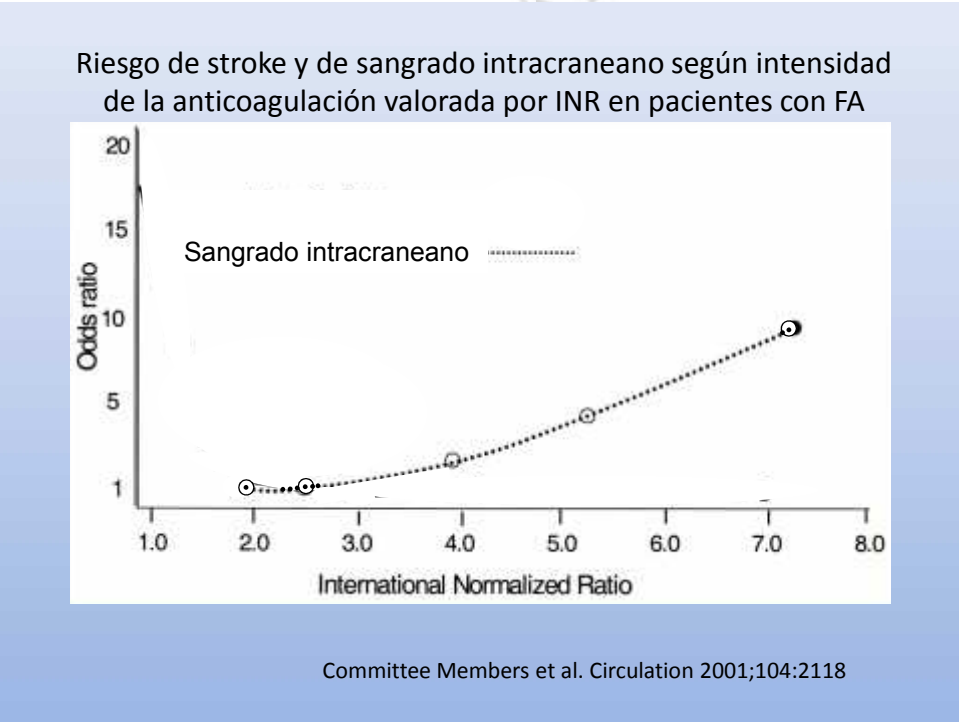


Committee Members et al. Circulation 2001;104:2118

Habíamos visto varias diapositivas atrás que la warfarina disminuye el riesgo de stroke, pero también aumenta el riesgo de hemorragias.



Y este riesgo también aumenta a medida que aumenta la intensidad de la anticoagulación.



¿Es posible estimar el riesgo de hemorragias severas? También aquí se ha elaborado un score de riesgo, ingeniosamente denominado HAS-BLED (ha sangrado) por los factores Hipertensión, Age, Stroke previo, Blood -sangrado previo-, Labilidad del INR, Edad > 65 años y

Drogas antiplaquetarias o AINE y/o alcoholismo. Como ustedes pueden observar, algunos de los factores están presentes tanto en el riesgo de fenómenos tromboembólicos como en el de hemorragia, haciendo más difícil la toma de decisiones.

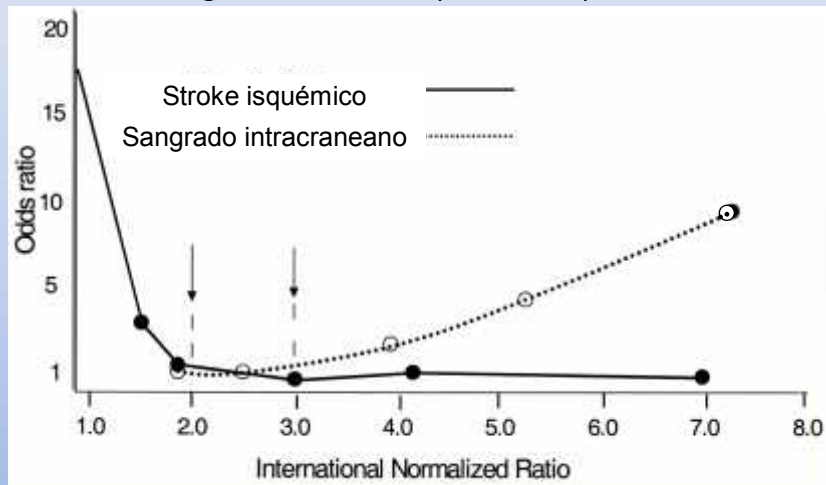
Score HAS-BLED para la estimación del riesgo de sangrado

Letra	Componente	Puntaje
H	Hipertensión arterial (PAS>160 mmHg)	1
A	Anormal función renal y/o hepática	1 o 2
S	Stroke previo	1
B	Sangrado (bleeding) previo	1
L	Labilidad del INR	1
E	Edad > 65 años	1
D	Drogas antiplaquetarias/AINE y/o alcoholismo	1 o 2
	Máximo puntaje posible	9

Pisters R, Chest 2012;138:1093

En este score de riesgo de hemorragia se ha hecho presente un molesto factor de riesgo: la labilidad del INR o sea la inestabilidad de los niveles de anticoagulación logrados, que analizaremos después. El riesgo de stroke aumenta cuando los niveles de anticoagulación son insuficientes, y el riesgo de hemorragia aumenta cuando esos niveles aumentan. Como sucede con tantas variables, los riesgos exhiben un comportamiento que sigue una curva en forma de J (o en U). Los niveles de anticoagulación se valoran por el INR (International Normalized Ratio). Valores de INR entre 2 y 3 representan la mejor situación para el compromiso de los riesgos de ambos eventos.

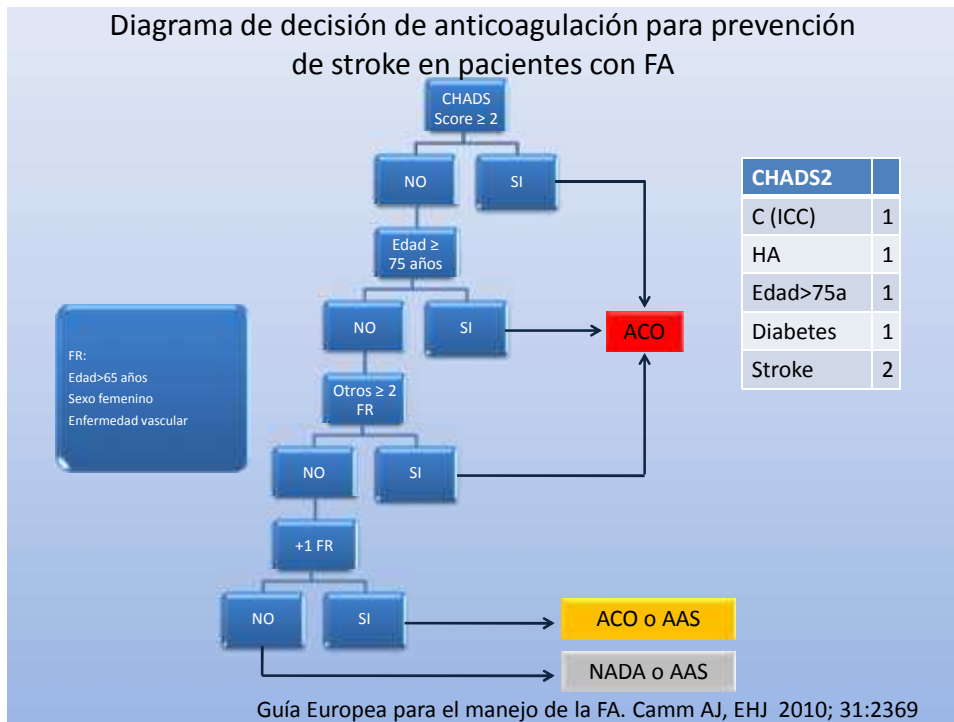
Riesgo de stroke y de sangrado intracraneano según intensidad de la anticoagulación valorada por INR en pacientes con FA



Committee Members et al. Circulation 2001;104:2118

De la compleja interrelación entre los riesgos de tromboembolismo y hemorragias surge la necesidad de establecer criterios para anticoagular o no a los pacientes con FA. Pacientes con bajo riesgo de tromboembolia no deberían ser anticoagulados; los demás sí.

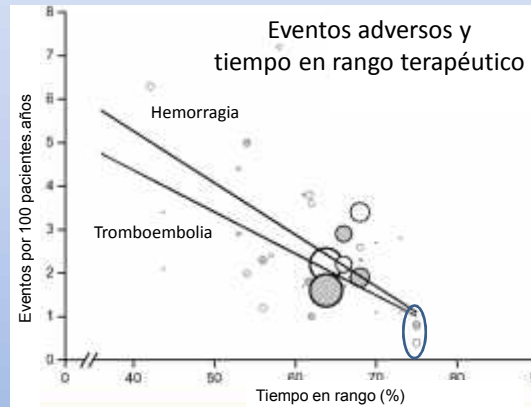
Un esquema para guiar el uso de ACO es el elaborado por la Sociedad Europea de Cardiología, que no podemos analizar en detalle, pero como ustedes pueden observar, toma en cuenta la presencia de diversos factores de riesgo. Es de destacar que la sola presencia de hipertensión a una edad superior a 75 años, asociación frecuente, indica la conveniencia de anticoagular a los pacientes con FA.



El tratamiento con warfarina es molesto. Las frecuentes interacciones con otros medicamentos, con ciertos alimentos y hasta con cambios climáticos, olvidos o reiteraciones de dosis porque el paciente no recuerda si la tomó, etc. determinan que los niveles de anticoagulación logrados sean variables y requieran ajustes frecuentes según los valores del INR.

Todos esos factores hacen que muchas veces los valores de INR estén por encima o por debajo del rango deseado. Y eso tiene consecuencias funestas. Efectivamente, cuanto más tiempo estén por debajo del rango, tanto mayor el riesgo de tromboembolia, y cuanto más tiempo estén por encima, tanto mayor el riesgo de sangrado.

Consecuencias de la inestabilidad del valor del INR en pacientes con FA tratados con warfarina



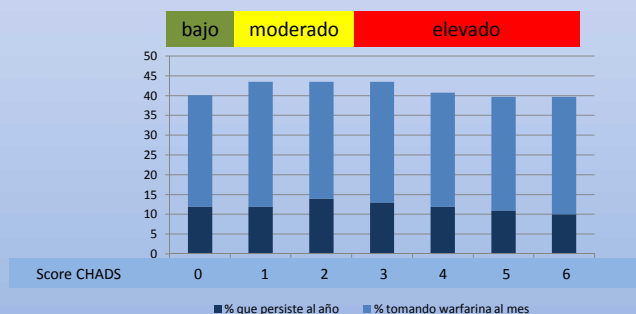
Wan Y et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008;1:84

Dadas las dificultades de la anticoagulación con warfarina, es frecuente que los pacientes que deben recibir warfarina dejen de tomarla. Un estudio realizado en Boston, mostró un gran caída en el cumplimiento de la medicación al año, y aún al mes de la indicación, independientemente del riesgo de stroke.

De 16 036 pacientes con indicación de warfarina luego de una hospitalización por FA, sólo el 53.5% tomaron warfarina por un lapso de por lo menos 1 año; 42.6 % la discontinuaron en forma definitiva en el curso de 1 año

Song X. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12:245

Porcentaje de pacientes (n= 171.393) tratados con warfarina luego de una internación por FA, según riesgo de eventos tromboembólicos por score CHADS



Zimetbaum PT. Am J Med 2010;123:446

¿Existen otros ACO que no tengan los inconvenientes de la warfarina?

Se han librado al uso nuevos ACO que operan en distintos niveles del proceso de la coagulación, que no son afectados por otros fármacos o alimentos, que son aplicables en dosis fijas y que no requieren determinación de los niveles de anticoagulación logrados. Los disponibles en nuestro medio son el dabigatrán y el rivaroxabán. El 1º se debe administrar 2 veces al día. No existe antídoto en caso de que se produzca una hemorragia, al revés de lo que sucede con la warfarina cuyos efectos se neutralizan con vitamina K y plasma. Dada su eliminación renal, podría ser eliminado por diálisis. El rivaroxabán se administra una sola vez por día, lo que mejora la adherencia al tratamiento, pero no tiene otro antídoto más que el tiempo. Es posible que se desarrollen otros ACO que resuelvan este problema o que se encuentren antídotos específicos para los actuales.

Warfarina y nuevos anticoagulantes orales

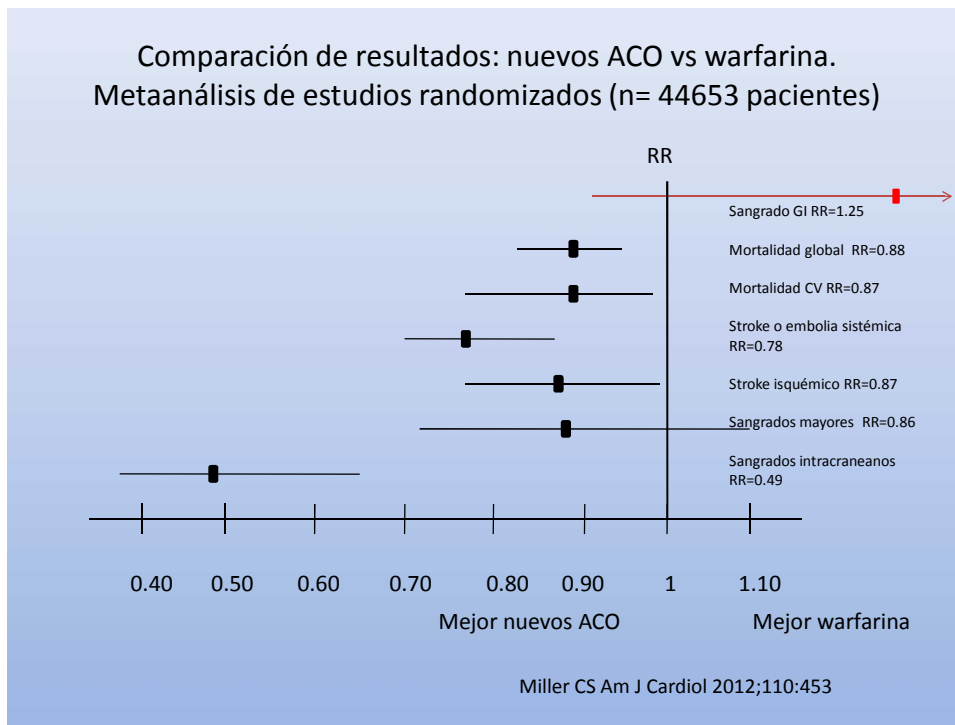
	Warfarina	Apixaban	Rivaroxaban (Xarelto)	Dabigatran (Pradaxa)
Lugar de acción	Factores II, VII, IX Y X, proteína C y S	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Posología	1-10	5 mg 2 por día	20 mg 1 por día	110-150 mg 2 por día
Vida media	20-60 horas	9-14 horas	5-9 horas (más en añosos)	12-17 horas
Metabolismo renal	0%	33%	25%	80%
Metabolismo hepático	100%	67%	75%	20%
Antídoto	Vit K, plasma	No existe	No existe	Diálisis

Lindsay BD, Clev Clin JMs 2012;79:553

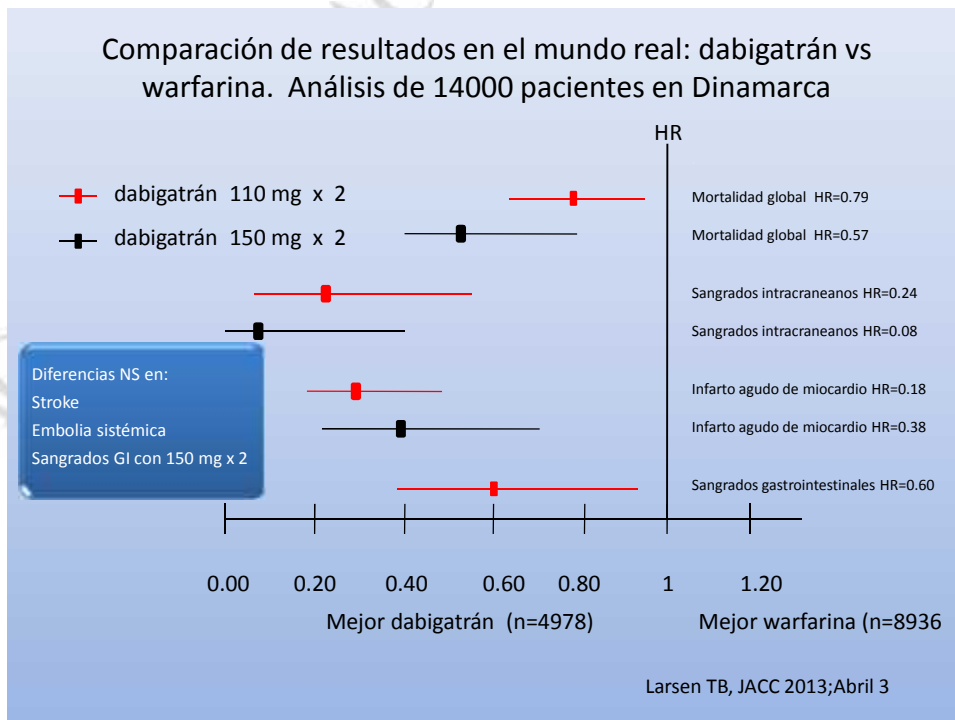
Mientras tanto ¿cómo se comportan los nuevos ACO disponibles frente a la warfarina?

Del análisis conjunto de resultados de estudios randomizados surge que disminuyen significativamente la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular, stroke o embolia sistémica, notablemente los sangrados intracraneanos y en forma no significativa los sangrados

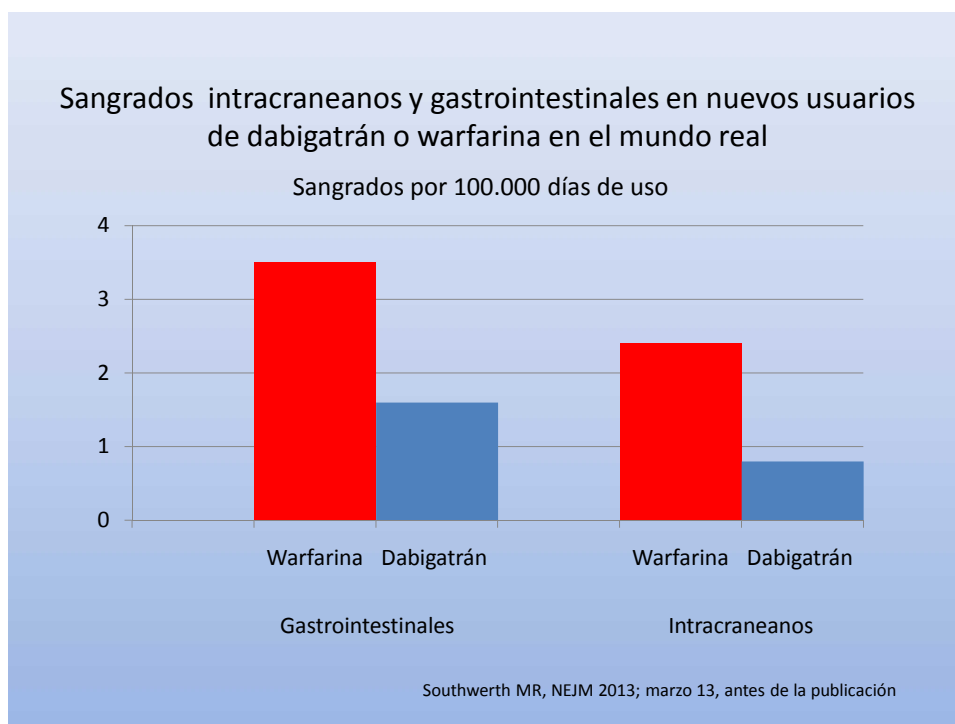
mayores. ¿Son todas perlas? No, aumentan, aunque no significativamente, los sangrados gastrointestinales.



¿Qué ha pasado en el mundo real, con el uso de los nuevos ACO?
En 14000 pacientes daneses los resultados en varios endpoints fueron mejores con dabigatrán que con warfarina.



Tal como mostraron los estudios randomizados, los sangrados intracraneanos fueron menos frecuentes, e inversamente a esos estudios los gastrointestinales también fueron menos frecuentes.

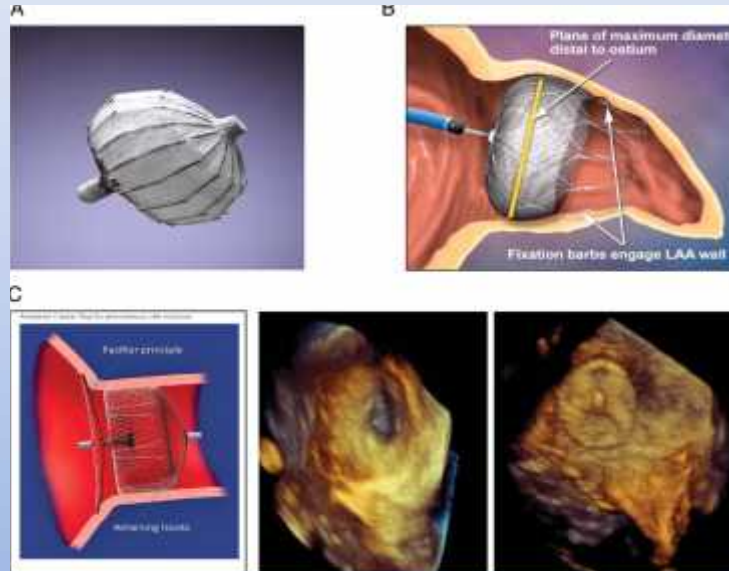


En suma: los nuevos ACO han mostrado ser superiores a la warfarina, y estos resultados se vienen confirmando sistemáticamente.

Como resumen final podemos decir que en la prevención de fenómenos tromboembólicos, la aspirina es mejor que nada, la warfarina es mejor que la aspirina, los nuevos ACO son mejores que la warfarina, y cabe prever que nuevos ACO serán mejores que los actuales. Es probable que NADA vuelva a ser superior a todos los fármacos, en la medida en que podamos prevenir o tratar eficazmente la FA o que podamos evitar la formación de trombos en las aurículas fibriladas mediante la oclusión de la orejuela -tal como al principio mencionamos en el caso de intervenciones cardíacas por otras causas-, pero con dispositivos que se implantan por vía percutánea. Los resultados preliminares muestran que, en manos experimentadas, ésta es una estrategia con resultados no inferiores a la anticoagulación, y estaría especialmente indicada en pacientes con

contraindicaciones para la anticoagulación. En nuestro país el implante percutáneo de tales dispositivos se intentó en 2 pacientes en el Hospital de Clínicas; en uno fue exitoso y en el otro no se pudo implantar por razones anatómicas (desproporción entre el tamaño del orificio de la orejuela y el dispositivo).

Dispositivos para la oclusión percutánea de la orejuela izquierda



Landmesser U , and Holmes D R Eur Heart J 2012;33:698-704