



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

NUEVOS RETOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Coordinador
Francesc Formiga

CAPÍTULO VI

Fibrilación auricular: ¿a quién antiagregar y a quién anticoagular?

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES, HUMBERTO MENDOZA RUIZ DE ZUAZU,
MANUEL MARTÍN CASADO Y CRISTINA SÁNCHEZ SÁNCHEZ
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Introducción

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen disminuida su calidad de vida y aumentados los riesgos de ictus, embolismos sistémicos e insuficiencia cardíaca, así como de muerte.

De promedio, la presencia de FA en un paciente multiplica por 5 sus probabilidades de tener un ictus. Sin embargo, este incremento del riesgo no es igual en todos los casos. Cuando coincide con estenosis mitral es 17-20 veces superior al correspondiente por la edad. En la FA sin valvulopatía asociada este riesgo tampoco es homogéneo y varía de unos pacientes a otros según las circunstancias que concurren.

Merece destacarse que el riesgo de ictus apenas depende del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente).

Además, los ictus en pacientes con FA son más graves y discapacitantes, tienen más tendencia a recurrir y presentan un peor pronóstico vital que los no asociados a esta arritmia¹.

El tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de sufrir un ictus y embolismos. Se ha demostrado la eficacia de los anticoagulantes orales y de los antiagregantes, aunque es mayor la de los primeros.

Los anticoagulantes orales antivitamina K han mostrado que causan una reducción relativa del riesgo de presentar un ictus del 64% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 49-74), y para la mortalidad total, del 26% (IC del 95%: 3-43)². Aunque la eficacia del tratamiento antitrombótico para disminuir los embolismos sistémicos ha sido menos valorada, los antivitamina K redujeron el riesgo un 71% (*odds ratio* [OR]: 0,29; IC del 95%: 0,08-1,07) comparado con placebo, y un 50% (OR: 0,50; IC del 95%: 0,33-0,75) comparado con los antiagregantes³. La antiagregación reduce el riesgo relativo (RR) de ictus un 22% (IC del 95%: 6-35)².

En pacientes con FA no valvular sin antecedentes de ictus, el metaanálisis de los ensayos clínicos mostró que los antivitamina K reducen el RR de ictus un 39% (IC del 95%: 22-52) comparado con los antiagregantes, aunque no modificó la mortalidad y aumentó las hemorragias intracraneales^{2,4}. Uno de los ensayos incluidos en estos metaanálisis fue el ACTIVE W, que valoró si la combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) más clopidogrel no era inferior a la anticoagulación; el estudio se suspendió anticipadamente debido a que los anticoagulantes orales mostraron claramente su mayor eficacia⁵.

La antiagregación más estudiada en la FA es con AAS, y recientemente están surgiendo dudas sobre su eficacia, especialmente en

sujetos ancianos. El metaanálisis de siete estudios que la compararon con placebo, o sin tratamiento, mostró que el AAS redujo el RR de ictus un 19% pero sin alcanzar la significación estadística (IC del 95%: -1-35%)², y en sólo uno de los estudios la reducción fue estadísticamente significativa⁶. Además, al aumentar la edad de los pacientes con FA la eficacia relativa de los antiagregantes disminuye, mientras persiste la de los antivitamina K⁷.

El estudio ACTIVE A mostró que, en pacientes con FA no valvular de alto riesgo embolígeno que no pueden recibir warfarina, el hecho de añadir clopidogrel al AAS disminuye el riesgo de sufrir eventos vasculares (RR: 0,89; IC del 95%: 0,81-0,98; $p = 0,01$), incluido ictus, aunque aumentó la incidencia de hemorragias mayores hasta un 2% al año (RR: 1,57; IC del 95%: 1,29-1,92; $p < 0,001$)⁸. Sus resultados llevaron a que, en la guía de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS) sobre el manejo de la FA, se recomendara la consideración de esta doble antiagregación en los pacientes con FA con indicación para la anticoagulación en los que los antivitaminas K no fueran adecuados (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B)⁹, y como IB en la 9.^a edición de la guía del American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁰. Sin embargo, cursando con una incidencia de hemorragias mayores próxima a la presente con los antivitaminas K, pensamos que esta opción de doble antiagregación sólo se debería considerar cuando los antivitaminas K no se puedan utilizar por razones distintas al riesgo hemorrágico y que, probablemente, en esta situación la principal elección terapéutica que considerar debería ser alguno de los nuevos anticoagulantes orales, desarrollados en los últimos años, que actúan inhibiendo la trombina o el factor Xa, y que han mostrado que tienen una eficacia y una seguridad parecidas a las de los clásicos antivitaminas K, tal y como se comenta en otro capítulo de este suplemento.

Análisis de la decisión del tratamiento antitrombótico

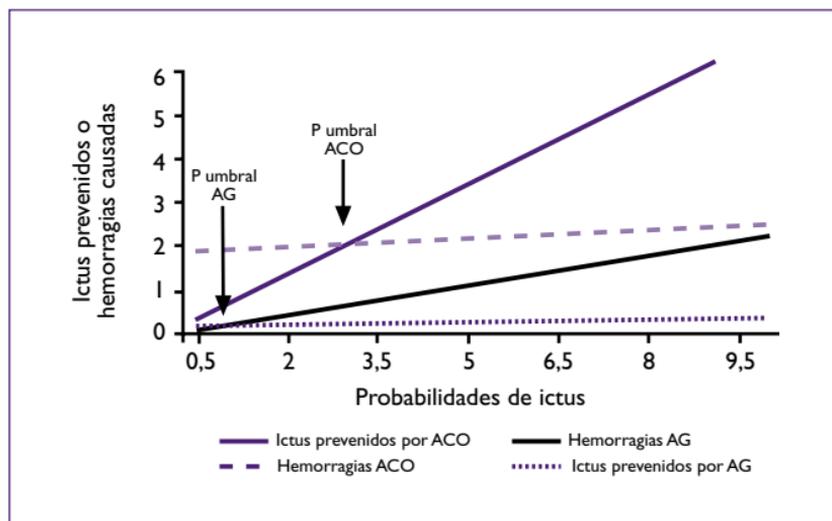
Considerando lo expuesto anteriormente, si todos los pacientes con FA no son anticoagulados es porque la medida no está exenta de riesgos. Tanto la antiagregación como la anticoagulación aumentan el riesgo de presentar hemorragias, por lo que el tratamiento antitrombótico está indicado siempre que el beneficio aportado estimado (definido por el número de ictus prevenidos) exceda al daño provocado estimado (definido por el número de hemorragias causadas).

Para una concreta reducción relativa del riesgo con un determinado tratamiento, como antes se ha descrito, el número de eventos prevenidos (reducción absoluta del riesgo) guarda una relación directa con la probabilidad de presentarlo sin tratamiento. Por lo tanto, el número absoluto de ictus prevenidos con antiagregantes o con anticoagulantes está influido por la probabilidad de ictus que tenga el paciente al que se le aplique.

Se fija el umbral de tratamiento en la probabilidad de presentar un ictus por encima de la cual hay un beneficio neto con el tratamiento, porque el número de ictus prevenidos excede los perjuicios por las hemorragias causadas. Hay dos umbrales de tratamiento: uno para los antiagregantes y otro para los anticoagulantes (fig. 1). El tipo de tratamiento antitrombótico concreto será el que aporte un mayor beneficio neto estimado.

Así, la indicación y el tipo de tratamiento antitrombótico deben individualizarse para cada paciente según el riesgo de ictus y el riesgo de sufrir hemorragias con el tratamiento que tenga. Por consiguiente, la clave para decidir si un paciente precisa tratamiento antitrombótico, y cuál en concreto, es disponer de una

Figura 1. Probabilidades de ictus umbrales para el tratamiento anticoagulante (ACO) y antiagregante (AG) en función del exceso de hemorragias mayores causadas por el tratamiento.



predicción precisa del riesgo que presenta de sufrir un ictus sin tratamiento y del exceso de hemorragias provocadas con él.

Predicción del riesgo de ictus

La presencia de una cardiopatía valvular, especialmente la existencia de una prótesis valvular mecánica o estenosis mitral, supone un muy alto riesgo embólico y de ictus. En pacientes con FA no valvular, el análisis multivariante de los datos acumulados con diferentes estudios ha valorado cuáles son las situaciones proclives para el desarrollo de ictus, y se han identificado cuatro factores de riesgo independientes y consistentes: haber tenido un ictus, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolismo sistémico previo, la edad avanzada, la hipertensión arterial o hipertensión sistólica

y la diabetes mellitus. Sorprendentemente, la presencia de insuficiencia cardíaca no se ha confirmado como un factor de riesgo consistente e independiente¹¹. El antecedente de ictus, AIT o embolismo sistémico es el factor con más peso y, como en el caso de la cardiopatía valvular, su mera presencia confiere un riesgo suficiente como para justificar la anticoagulación, salvo que esté formalmente contraindicada. Para los demás pacientes con FA no valvular se requiere una estimación más precisa de la probabilidad que presentan de sufrir un ictus. Para ello se han diseñado sistemas integrados de valoración de riesgo, y con este fin se han desarrollado, al menos, quince escalas diferentes.

De los múltiples sistemas existentes, el CHADS₂ es el más popular por su sencillez; las principales guías sobre el manejo de la FA recomiendan su uso. Consiste en obtener una puntuación tras la suma de la aportada por cada uno de los cinco ítems incluidos: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor o igual a 75 años y diabetes mellitus, con 1 punto por la presencia de cada uno de ellos; además de haber sufrido un ictus o AIT previo, cuya presencia aporta 2 puntos¹² (tabla 1).

La escala CHA₂DS₂-VASc añade al tradicional CHADS₂ la consideración de dos nuevos factores de riesgo de ictus: el sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o presencia de placas de ateroma en la aorta), y enfatiza la importancia del envejecimiento. El sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular añaden 1 punto por cada uno de ellos; además, establece tres tramos etarios, aplicando 1 punto a la edad comprendida entre los 65 y los 74 años, y aumenta la puntuación a 2 para los pacientes con 75 años o más¹³ (tabla 1). Su utilización sólo está recomendada por la guía de la European Society of Cardiology (ESC)¹⁵ cuando la puntuación del CHADS₂ es menor de 2.

Tabla 1. Escalas de estimación del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Escala CHADS₂¹²

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Antecedentes de ictus	2

Escala CHA₂DS₂-VASc¹³

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca/Disfunción VI	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Embolismo, ictus o AIT	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Escala ATRIA¹⁴

Factor de riesgo	Puntuación sin ictus previo	Puntuación con ictus previo
Edad ≥ 85 años	7	9
Edad 75-84 años	5	7
Edad 65-74 años	3	7
Edad < 65 años	0	8
Sexo femenino	1	1
Diabetes mellitus	1	1
Hipertensión arterial	1	1
Proteinuria	1	1
Aclaramiento de creatinina < 45 ml/m	1	1

AIT: ataque isquémico transitorio; VI: ventrículo izquierdo.

La última escala propuesta es la ATRIA¹⁴, en la que destaca el gran peso que otorga a la edad avanzada y la inclusión del sexo femenino, al igual que la escala CHA₂DS₂-VASc, y la incorporación de la enfermedad renal como factor de riesgo tromboembólico en la FA (tabla 1). La incidencia de eventos según el estrato de riesgo mostrada en su validación interna inicial se indica en la tabla 2. La capacidad para clasificar correctamente a los pacientes según su riesgo, o la capacidad discriminatoria, se mide con el estadístico C; cuando su valor es 0,5 indica que esta capacidad no es mayor que la conferida por el azar, y un valor de 1 indica que es perfecta. La escala ATRIA mostró un valor del estadístico C de 0,73, ligeramente superior al de las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, aunque los resultados requieren validaciones externas.

Lamentablemente, ninguno de los sistemas de estimación del riesgo de ictus es perfecto. Cuando diferentes escalas se han aplicado a una misma cohorte sólo han mostrado un moderado acuerdo entre ellas en la clasificación de los pacientes¹⁶. Ninguna tiene en cuenta ni la duración ni la gravedad de los factores de riesgo considerados, lo cual probablemente tenga alguna repercusión. Además, su precisión en la discriminación del riesgo, medida por el estadístico C, es moderada. Por último, la tasa de incidencia de ictus para una misma puntuación en cualquiera de las escalas es diferente entre unas cohortes y otras.

Las incidencias de ictus presentadas en pacientes con FA no valvular que no recibieron tratamiento anticoagulante en la cohorte de validación inicial, y en otras validaciones posteriores, según las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, se muestran en la tabla 2.

La escala CHA₂DS₂-VASc mejora levemente la discriminación global de los pacientes en lo referente al riesgo de ictus con respecto

a la CHADS₂. En diversas cohortes de validación la CHADS₂ mostró en tres categorías (bajo, intermedio y alto riesgo) unos valores del estadístico C entre 0,58 y 0,72 y entre 0,60 y 0,71 cuando se consideró como variable continua; los valores respectivos para la CHA₂DS₂-VASc fueron entre 0,52 y 0,85 y entre 0,67 y 0,72^{13,18-22}. Sin embargo, su principal aportación es que es más certera en la catalogación de pacientes con riesgo bajo de ictus; es decir, los pacientes etiquetados como de riesgo bajo realmente presentan una baja probabilidad de sufrir un ictus. En otras palabras, tiene un mayor valor predictivo negativo que la CHADS₂.

Predicción del riesgo de hemorragias

El segundo elemento clave para la decisión terapéutica es el exceso de hemorragias que se prevé pueda estar causado por el tratamiento antitrombótico.

La tasa de incidencia de complicaciones hemorrágicas con el tratamiento anticoagulante descrita muestra una gran disparidad debido a que los resultados dependen del tipo de estudio del que se hayan extraído y, fundamentalmente, de las características de los pacientes analizados. Como promedio, la incidencia anual de hemorragias mayores oscila del 1,1 al 5%^{19,23-26}, y es menor en pacientes más controlados, como los integrantes de ensayos clínicos, que en los incluidos en registros²⁷. La variabilidad en los resultados del *International Normalized Ratio* (INR) en los pacientes tratados con antivitamina K tiene una clara influencia tanto en los resultados de eficacia como de seguridad del tratamiento anticoagulante^{28,29}.

Como ocurre con el riesgo de ictus, el riesgo de presentar una hemorragia mayor con tratamiento anticoagulante es muy diferente de unos pacientes a otros según las circunstancias que en

Tabla 2. Incidencias de ictus según las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y ATRIA

Incidencias de ictus en diferentes cohortes de pacientes con fibrilación auricular no valvular según la escala CHADS₂

	Gage 2001 ¹²	Singer 2009 ¹⁷	Olesen 2011 ¹⁸	Friberg 2012 ¹⁹
Puntuación CHADS ₂	Tasa de ictus en %-año (IC del 95%)	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus, AIT o embolismo en %-año
0	1,9 (1,2-3)	0,37	1,67	0,9
1	2,8 (2-3,8)	1,19	4,75	4,3
2	4 (3,1-5,1)	2,54	7,34	6,1
3	5,9 (4,6-7,3)	3,89	15,47	9,9
4	8,5 (6,3-11,1)		21,55	14,9
5	12,5 (8,2-17,5)	6,34	19,71	16,7
6	18,2 (10,5-27,4)		22,36	17,2

Incidencias de ictus en diferentes cohortes de pacientes con fibrilación auricular no valvular según la escala CHA₂DS₂-VASc

	Lip 2010 ¹³	Olesen 2011 ¹⁸	Friberg 2012 ¹⁹
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus, AIT o embolismo en %-año
0	0	0,78	0,3

1	0,7	2,01	0,9
2	1,9	3,71	2,9
3	4,7	5,92	4,6
4	2,3	9,27	6,7
5	3,9	15,26	10
6	4,5	19,74	13,6
7	10,1	21,5	15,7
8	14,2	22,38	15,2
9	100	23,64	17,4

Incidencias de ictus en la cohorte inicial de pacientes con fibrilación auricular no valvular según la escala ATRIA¹⁴

Nivel de riesgo ATRIA

Tasa de eventos tromboembólicos en %-año

Bajo (0-5 puntos) 0,63

Medio (6 puntos) 1,91

Alto (7-15 puntos) 3,89

AIT: ataque isquémico transitorio; IC: insuficiencia cardiaca.

él concurren, y también se han identificado factores de riesgo de sangrado, entre los que se encuentra la edad avanzada, habiéndose descrito una incidencia anual que alcanza el 13,1% cuando los pacientes tienen más de 80 años³⁰.

Ante esta disparidad, en una decisión terapéutica individualizada no importan los valores medios globales sino los esperados para un paciente concreto. Para la estimación del riesgo hemorrágico se han elaborado varias escalas predictoras. Las más conocidas son el *Outpatient Bleeding Risk Index* (OBRI)³¹, la HEMMOR₂HAGES³², la HAS-BLED²⁶ y la ATRIA²⁴. Sus características se muestran en la tabla 3. De todas, la HEMMOR₂HAGES es la más difícil de aplicar por el gran número de ítems que considera y porque uno de ellos es la determinación de susceptibilidad genética al sangrado, habitualmente no disponible.

La incidencia de hemorragias mayores observadas en cohortes de pacientes anticoagulados según el nivel de riesgo con diferentes escalas se muestra en la tabla 4.

A estas escalas se pueden efectuar algunas objeciones. En primer lugar, salvo la HAS-BLED, ninguna considera la calidad de la anticoagulación en las cohortes en las que fueron validadas, lo cual, como ya se comentó previamente, influye en la eficacia y la seguridad de la anticoagulación con antivitamina K^{28,29}. Al igual que ocurre con las escalas del riesgo de ictus, cuando diferentes escalas predictoras del riesgo hemorrágico se aplican a una misma cohorte, han mostrado un moderado acuerdo en la clasificación de los pacientes. Finalmente, y tal vez la más importante, todas ellas en sus validaciones mostraron que su poder de discriminación es moderado, con valores del estadístico C entre 0,6 y 0,74^{19,24,26,31-33,35,36}, admitiéndose que para que este estadístico tenga una auténtica utilidad clínica debe superar el valor de 0,8³⁷.

Tabla 3. Escalas de estimación del riesgo de sangrado**Escala OBRI³¹**

Factor de riesgo	Puntuación
≥ 65 años	1
Antecedentes de ictus	1
Antecedentes de hemorragia	1
IAM reciente o Hto < 30%, Cr > 1,5 mg/dl, o DM	1

Riesgo bajo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1-2 puntos. Riesgo alto: 3-4 puntos

Escala ATRIA²⁴

Factor de riesgo	Puntuación
Anemia	3
Aclaramiento Cr < 30 ml/m o diálisis	3
≥ 75 años	2
Antecedentes de hemorragia	1
HTA	1

Riesgo bajo: 0-3 puntos. Riesgo intermedio: 4 puntos. Riesgo alto: 5-10 puntos

Escala HAS-BLED²⁶

Factor de riesgo	Puntuación
HTA	1
Alteración en pruebas renales o hepáticas	1 o 2 (1 por cada una)
Antecedentes de ictus	1
Antecedentes de hemorragia	1
Labilidad en control del INR	1
≥ 65 años	1
Consumo de fármacos o alcohol	1 o 2 (1 por cada uno)

Riesgo bajo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1-2 puntos. Riesgo alto: ≥ 3 puntos

Tabla 3. Escalas de estimación del riesgo de sangrado (Continuación)

Escala HEMORR₂HAGES³²

Factor de riesgo	Puntuación
Antecedentes de hemorragia	2
Enfermedad hepática o renal	1
Abuso de alcohol	1
Patología maligna	1
≥ 75 años	1
Recuento de plaquetas bajo o alteración en la función plaquetaria	1
HTA	1
Anemia	1
Factores genéticos	1
Riesgo importante de caída	1
Antecedentes de ictus	1
Riesgo bajo: 0-1 puntos. Riesgo intermedio: 2-3 puntos. Riesgo alto: ≥ 4 puntos	

Cr: creatinina; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; Hto: hematocrito; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: International Normalized Ratio.

Para el establecimiento del umbral de tratamiento con AAS se considerarán el número de ictus prevenidos y el exceso de hemorragias mayores atribuibles a este tratamiento.

El tratamiento con AAS aproximadamente duplica el riesgo de sufrir hemorragias respecto a controles sin tratamiento, pero no está bien precisado cuál es el incremento absoluto del riesgo que implica. Un amplio metaanálisis de los estudios que valoraron los resultados de la utilización de AAS en la prevención de la enfermedad cardiovascular mostró que en la prevención primaria incrementa anualmente un 0,02% las hemorragias mayores extra-

craneales y un 0,004% los ictus hemorrágicos; en la prevención secundaria, los incrementos fueron un 0,04 y un 0,04%, respectivamente³⁸. Estos riesgos son similares a los descritos en una revisión sobre el tema³⁹. En un ensayo posterior, en la prevención primaria el incremento anual de hemorragias mayores fue del 0,091%⁴⁰. En otro metaanálisis el incremento anual absoluto de las hemorragias gastrointestinales mayores por el AAS fue del 0,12 (IC del 95%: 0,07-0,19)⁴¹. No sabemos cuántos de estos pacientes estaban recibiendo simultáneamente inhibidores de la bomba de protones, pero este tratamiento disminuye el riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor (OR: 0,34; IC del 95%: 0,21-0,57)⁴².

Cabe suponer que estos promedios varíen de unos pacientes a otros en función de la presencia o no de factores que aumentan el riesgo hemorrágico, aunque no se ha valorado la incidencia de hemorragias mayores según diferentes niveles de riesgo aplicando las escalas de predicción en cohortes de pacientes en tratamiento con AAS.

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en las guías de manejo de la fibrilación auricular

Los pacientes con FA que tienen cardiopatía valvular, especialmente estenosis mitral o válvulas protésicas, presentan un alto riesgo de ictus, y en todas las guías se recomienda insistentemente la anticoagulación (fig. 2), aunque esta situación está menos valorada en ensayos clínicos que la FA no valvular; incluso estos pacientes fueron excluidos en los ensayos publicados en los que se valoraba los nuevos anticoagulantes orales.

En la guía de la ACCF/AHA/HRS sobre el tratamiento de la FA⁴⁵ se recomienda la anticoagulación en los pacientes con cualquier fac-

Tabla 4. Incidencia de hemorragias mayores en diferentes cohortes de riesgo con diferentes escalas

OBRI ³¹		OBRI ³³	
Puntos	Hemorragia mayor*	Puntos	Hemorragia mayor*
0	3 (0-8)	0	0 (0-9,4)
1-2	8 (3-12)	1-2	2,2 (1-4)
3-4	30 (0-62)	3-4	12,3 (5,3-24,3)

ATRIA ²⁴		HAS-BLED ²⁶	
Puntos	Hemorragia mayor*	Puntos	Hemorragia mayor*
0	0,40	0	1,13
1	0,55	1	1,02
2	0,97	2	1,88
3	1,01	3	3,74
4	2,62	4	8,70
5	5,65	5	12,5
6	4,95	6	-
7	5,17	7	-
8	9,61	8	-
9	12,43	9	-
10	17,25		

*Porcentaje-año (IC del 95%).

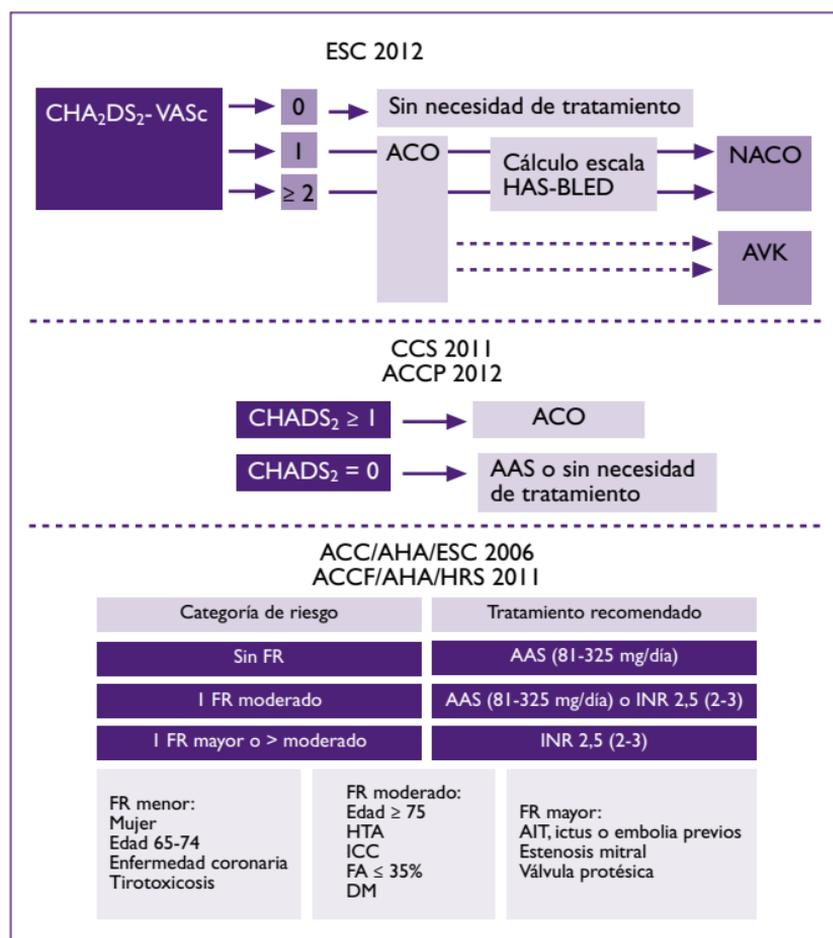
tor de riesgo mayor o más de un factor de riesgo moderado. Para los pacientes con un factor de riesgo moderado, tanto la anticoagulación como el AAS son opciones válidas. En los pacientes sin factores de riesgo, la recomendación es el AAS. Los factores de

pacientes anticoagulados por fibrilación auricular según los niveles

HAS-BLED ³⁴		HEMORR ₂ HAGES ³²	
Puntos	Hemorragia mayor*	Puntos	Hemorragia mayor*
0	0	0	1,9 (0,6-4,4)
1	1,2	1	2,5 (1,3-4,3)
2	2,2	2	5,3 (3,4-8,1)
3	5,9	3	8,4 (4,9-13,6)
4	7,0	4	10,4 (5,1-18,9)
≥ 5	19,4	≥ 5	12,3 (5,8-23,1)

riesgo mayor son: prótesis valvulares cardíacas, estenosis mitral y haber sufrido un ictus, AIT o embolismo sistémico previo. Los factores de riesgo moderado son: edad igual o superior a 75 años, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección

Figura 2. Tratamiento antitrombótico recomendado en la fibrilación auricular según las principales guías de práctica clínica: European Society of Cardiology (ESC)⁴³, Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁴⁴, American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁰ y American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS)⁴⁵. ACO: tratamiento anticoagulante; NACO: nuevos anticoagulantes orales; AVK: fármacos antivitaminas K; AAS: ácido acetilsalicílico; FR: factor de riesgo; INR: International Normalized Ratio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FA: fibrilación auricular; DM: diabetes mellitus; AIT: ataque isquémico transitorio



del ventrículo izquierdo igual o inferior a 35% y diabetes mellitus. En la anticoagulación con antivitaminas K el objetivo será un INR de 2-3, excepto en los portadores de prótesis valvulares, que será de 2,5-3,5. La dosis de AAS recomendada son 81-325 mg/día. Estas recomendaciones equivalen a que en los pacientes con FA no valvular la anticoagulación se debe efectuar en pacientes con un CHADS₂ mayor o igual a 2, el tratamiento AAS en los CHADS₂ igual a 0, y que cualquiera de las dos opciones son válidas en pacientes con CHADS₂ igual a 1.

Las recomendaciones del ACCP⁴⁶ eran similares a las de la guía de la ACCF/AHA/HRS hasta su recién publicada 9.^a edición¹⁰, en la que las cambiaron y son similares a las propuestas en la guía de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁴⁴, que recomienda la anticoagulación con CHADS₂ mayor o igual a 1, dejando sólo el AAS para CHADS₂ igual a 0.

Las recientes Guías de la ESC 2012⁴³ en FA recomienda utilizar preferentemente la escala CHA₂DS₂-VASc en lugar de la CHADS₂, para facilitar la identificación de pacientes con FA con menor riesgo tromboembólico. La anticoagulación oral se recomienda para todo paciente con FA (I/A), excepto los de bajo riesgo (edad < de 65 años y FA sin otros factores de riesgo). Los nuevos anticoagulantes (NACO) obtienen el máximo nivel de recomendación (I/A) para la anticoagulación oral. Además, se recomiendan como tratamiento preferente frente a los AVK, en la mayoría de los pacientes con FA no valvular (IIa/B).

Comentario

No podemos establecer con exactitud cuál es el incremento del riesgo que los antitrombóticos, tanto con antivitaminas K como

con AAS, pueden suponer en un paciente concreto para poder definir el valor de la probabilidad individual de ictus que suponga su umbral de tratamiento. Además, tampoco tenemos capacidad para determinar con precisión el riesgo de ictus que puede presentar. Las escalas de predicción nos aproximan en estas averiguaciones. No obstante, las consecuencias y la utilidad de la toma de decisiones en función de la aplicación de las escalas de estimación de riesgo de ictus y sangrado no se han valorado de forma prospectiva en ensayos clínicos⁴⁷. Como consecuencia, la decisión terapéutica óptima es difícil de determinar, especialmente en pacientes que presentan un balance beneficio-riesgo muy ajustado. Esto ocurre mayoritariamente en pacientes con un riesgo de ictus moderadamente aumentado. Si en pacientes con alto riesgo de ictus está clara la recomendación de la anticoagulación, en el extremo contrario, los de muy bajo riesgo serán candidatos al AAS, o incluso a no recibir ningún tratamiento antitrombótico; pero hay una franja de riesgo bajo-moderado imprecisa para la que las recomendaciones no son tan evidentes, y es objeto de cierta disparidad en las recomendaciones de las guías de práctica clínica (fig. 2).

La tendencia de las nuevas guías es ampliar las situaciones en las que se recomienda la anticoagulación. Así, en la de la ACCP¹⁰ y en la de la CCS⁴⁴ la recomendación de anticoagulación se extiende hasta incluir a los pacientes con CHADS₂ igual a 1, y en la de la ESC¹⁵ se aboga por reclasificar a los pacientes con CHADS₂ menor de 2 con la nueva escala CHA₂DS₂-VASc que considera nuevos factores de riesgo de ictus o magnifica el efecto de la edad, y se aconseja anticoagular a pacientes con CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 2 y considerarla en aquellos con CHA₂DS₂-VASc igual a 1. Subyace una intención por dejar sin anticoagular sólo a aquellos pacientes que verdaderamente tienen un bajo riesgo de ictus, buscando un descenso en la incidencia de estos. La eficacia de esta reorientación la sugieren algunos estudios epidemiológicos en los que con

la anticoagulación se observaron menores incidencias de ictus que con los antiagregantes o con ningún tratamiento antitrombótico en pacientes con FA no valvular y CHADS₂ igual a 1^{48,49}. Sin embargo, estos resultados se han de interpretar con cautela porque están extraídos de estudios retrospectivos y sin aleatorización en la asignación del tratamiento, y sería deseable que el beneficio de la anticoagulación en estos estratos de riesgo moderado-bajo estuviera demostrado en estudios prospectivos controlados.

Algunas de las circunstancias que son factores de riesgo para ictus también los son para presentar sangrados, por lo que la mayoría de los pacientes presentan riesgo de ambas patologías. Muchos de los pacientes con FA no valvular se encuentran en una categoría de riesgo intermedio o alto de sangrado, y si observamos la incidencia descrita de hemorragias mayores en tales situaciones (tabla 4), es probable que, de producirse, anularían los efectos positivos causados por el esperable número de ictus prevenidos, especialmente si el paciente presenta un riesgo de ictus moderado-bajo en los que los ictus prevenidos son menos. En un estudio realizado en España en pacientes anticoagulados por FA, cuando la puntuación HAS-BLED era mayor o igual a 3 presentaron más hemorragias mayores que eventos tromboembólicos, y eso que sólo incluyeron a pacientes que en los 6 meses previos tuvieron el INR entre 2 y 3 (tiempo en rango terapéutico próximo al 100%)³⁴.

Extender la indicación de la anticoagulación, incluyendo a pacientes con riesgo de ictus más bajo, evidentemente disminuirá su incidencia, pero con un planteamiento de búsqueda del máximo beneficio neto posible también deben considerarse los daños causados por hemorragias, y las decisiones terapéuticas han de establecerse en función de un balance beneficio-riesgo. Con este enfoque, en la cohorte de pacientes del *Euro Heart Survey* se apreció que, cuando la puntuación HAS-BLED era superior a la de la

CHADS₂, el riesgo de sangrados contrarrestaba el beneficio de la reducción de ictus²⁶.

Con este planteamiento de calcular el beneficio neto de la anticoagulación en la FA restando al número de ictus isquémicos y embolismos sistémicos prevenidos el número de hemorragias intracraneales provocadas, considerando que estas tengan un impacto 1,5 veces mayor que un ictus, en una cohorte de 13.559 pacientes se observó que este beneficio neto sólo se producía cuando la CHADS₂ era mayor o igual a 2¹⁷.

Si los nuevos anticoagulantes, comparados con los antivitaminas K, mantienen la eficacia y disminuyen la incidencia de sangrados, especialmente hemorragias intracraneales, disminuirán la probabilidad de ictus en la que se establece el umbral para la anticoagulación, tal como demostró un análisis de decisión formal publicado⁵⁰.

La recomendación de anticoagular con CHADS₂ mayor o igual a 1 o CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 1 se efectúa sin una consideración explícita del riesgo de sangrado; por lo tanto, es adecuada siempre que este no sea muy alto; pero como norma general nos parecen más idóneas las recomendaciones de la ACCF/AHA/HRS⁴³, en las que en pacientes con sólo un factor moderado de riesgo de ictus (equivalente a un CHADS₂ = 1) pueden ser válidas tanto la anticoagulación como la antiagregación. Aunque tenga el inconveniente de que muchos —tal vez la mayoría— de los pacientes con FA no valvular queden en una recomendación ambigua, es precisamente en estos pacientes de riesgo intermedio en los que es más pertinente analizar pros y contras e individualizar el tratamiento, a ser posible con una decisión compartida con el paciente, sin el estigma de otras recomendaciones más taxativas que sólo tengan en cuenta la reducción de la incidencia de ictus.

Bibliografía

1. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
3. Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart*. 2008;94:1607-13.
4. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186.
5. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. 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;367:1903-12.
6. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin in prevention of stroke on atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1993;3:181-8.
7. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs R, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-6.
8. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
9. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes III AM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:104-23.
10. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl: e531S-e575S.

11. Hart RG, Pearce LA. Current status of stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2009;40:2607-10.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of a clinical classifications schemes for predicting stroke: results of the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
13. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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;137:263-72.
14. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. International Stroke Conference Oral Abstracts. Abstract 186: A new risk model to predict stroke in atrial fibrillation. *Stroke*. 2012;43 Suppl 1.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, 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). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
16. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008;39:1901-10.
17. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297-305.
18. Olesen J, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
19. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012; doi: 10.1093/eurheartj/ehr488. First published online: January 13, 2012.
20. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:810-5.
21. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GYH. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39-48.

22. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:25-30.
23. Warkentin AE, Donadini MP, Spencer FA, Lim W, Crowther M. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-Analysis. *J Thromb Haemost.* 2012 Jan 18. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04635.x. (En prensa).
24. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
25. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol.* 2011;3:351-8.
26. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100.
27. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374:1947-8.
28. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalizations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2012;129:32-5.
29. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart.* 2005;91:472-7.
30. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
31. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91-9.

32. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
33. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an Anticoagulation Clinic. Assessment by Indication and Implications for Care. *J Gen Intern Med.* 2005;20:1008-13.
34. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gávez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012, Feb 7. (En prensa).
35. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173-80.
36. Nerella N. A 5-item score predicted risk for warfarin-associated major hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *ACP Journal Club.* 2011;155:13.
37. Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA.* 1982;247:2543-6.
38. Antithrombotic Trialist' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.
39. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use. An update. *Stroke.* 2005;36:1801-7.
40. Fowkes FG, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:841-8.
41. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin; what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:897-908.
42. Lanos A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:762-8.
43. Task Force Members. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012 Aug 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22922413.

44. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.
45. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123:e269-e367.
46. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians evidence-based clinical guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:546S-92S.
47. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol.* 2011;90:1191-200.
48. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P, et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1. *Thromb Haemost.* 2010;103:833-40.
49. Lee BH, Park JS, Park JH, Park JS, Kwak JJ, Hwang ES, et al. The effect and safety of the antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS2 score 1. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:501-7.
50. 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.