



APLICACIONES DE DABIGATRÁN EN NEUROLOGÍA

Prevención del ictus en la fibrilación auricular

Prevention of stroke in atrial fibrillation

J. Masjuan

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Estamos viviendo una época de grandes cambios en el tratamiento y prevención del infarto cerebral. Su tratamiento ha cambiado radicalmente en los últimos 7 años con la progresiva implantación de unidades de ictus, del tratamiento trombolítico intravenoso y del intervencionismo neurovascular¹⁻⁷. Así como los últimos grandes ensayos clínicos con antiagregantes plaquetarios, bien con nuevos fármacos o con asociaciones, no han conseguido mejorar de un modo significativo los beneficios de la aspirina en la prevención de los ictus no cardioembólicos⁸⁻¹⁰, sí que recientemente se han producido grandes avances en el campo de la prevención del ictus cardioembólico^{11,12}.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente y su prevalencia aumenta de modo exponencial con la edad, de modo similar a como lo hace la enfermedad cerebrovascular. Aunque frecuentemente cursa sin síntomas, es el factor de riesgo más importante para padecer un ictus, tras la hipertensión arterial, elevando el riesgo entre 4 y 5 veces¹³. Tal es su importancia, que se estima que es responsable del 50% de los ictus de origen cardioembólico y de aproximadamente un 15-20% del total de los ictus. Los ictus producidos por FA son más grandes, producen generalmente mayor discapacidad y mortalidad, y ocurren en edades más avanzadas que los ictus no cardioembólicos¹⁴.

El tratamiento de la FA tiene 2 estrategias. La primera es el control del ritmo cardíaco en FA paroxística o bien el control de la frecuencia cardíaca en FA permanente. Diversos fármacos antiarrítmicos han demostrado su eficacia, como amiodarona, bloqueadores beta, antagonistas del cal-

cio, flecainida o digoxina. El segundo aspecto, y quizás de mayor relevancia, es el tratamiento preventivo de las embolias cardíacas¹⁵. La embolia cerebral es la complicación más importante de la FA. Sin embargo, disponemos de medios terapéuticos altamente eficaces para evitarla. Los anticoagulantes orales demostraron que disminuyen en un 60% el riesgo de padecer un ictus por FA¹⁶. En una proporción importante de ictus, éste es la primera manifestación de una FA que no era conocida y, por tanto, el tratamiento anticoagulante difícilmente se hubiera podido plantear como medida preventiva. Sin embargo, sabemos que en pacientes con ictus con una FA conocida, un tercio de pacientes no recibe terapia antitrombótica, un tercio recibe antiagregantes plaquetarios y un tercio está en tratamiento anticoagulante pero con INR subterapéutico¹⁴. Las razones para esta infrautilización de los anticoagulantes son diversas, entre las que podemos destacar el desconocimiento de las guías de práctica clínica, el miedo a producir una complicación hemorrágica en contraposición al poco miedo a que los pacientes sufran una embolia cerebral y, finalmente, las derivadas de los inconvenientes de la monitorización del tratamiento.

El riesgo de padecer un ictus no es el mismo en todos los pacientes con FA. La clasificación CHADS₂ y, más recientemente, la CHA₂DS₂-VASc han sido capaces de estratificar el riesgo. Los pacientes más ancianos y con mayores comorbilidades acumulan un mayor riesgo tromboembólico. El factor predictivo independiente más importante para sufrir un ictus es haber tenido un ictus previo o un ataque isquémico transitorio. Por ello, desde un punto de vista neurológico, estas clasificaciones nos son poco útiles dado que nuestros pacientes son todos de alto riesgo embolígeno al haber sufrido ya una embolia. Por tanto, la indicación de tratamien-

Correo electrónico: j.masjuan.hrc@salud.madrid.org

to anticoagulante es relativamente sencilla siempre que la situación clínica del paciente tras el ictus sea buena y que no tenga un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas. La decisión se complica cuando nos enfrentamos a pacientes de edad avanzada, con riesgo hemorrágico moderado, dependientes, de nivel cultural bajo o con escaso apoyo familiar, donde debemos barajar los beneficios del tratamiento anticoagulante con sus posibles complicaciones hemorrágicas derivadas de una mala adherencia al tratamiento o de la dificultad para realizar controles de INR.

Las complicaciones del tratamiento anticoagulante vienen derivadas fundamentalmente del hecho de que solamente un 60% del tiempo los pacientes anticoagulados están en el rango adecuado de anticoagulación (INR 2-3). El riesgo tromboembólico y, por tanto, los ictus aparecen mucho más frecuentemente en pacientes con INR < 2. Las hemorragias graves son más frecuentes cuando se supera un INR de 3,5-4. Especialmente importantes son las hemorragias cerebrales, que tienen una elevada morbilidad. El tratamiento anticoagulante aumenta el riesgo de hemorragias mayores entre el 0,3-0,4% año en estudios clínicos bien monitorizados. Estas cifras en la vida real aumentan hasta una tasa de complicaciones hemorrágicas mayores del 1-5% en función de la edad y de la intensidad de la anticoagulación¹⁷.

Generalmente, los pacientes con mayor riesgo embólico por FA son también los que tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente derivadas de su edad avanzada y de su pluripatología. Estos pacientes además están plurimedicados, con lo que las interacciones farmacológicas complican el ajuste de la anticoagulación. Por todo ello, se hacía realmente importante el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes que tuviesen al menos la misma eficacia que el acenocumarol, mejor perfil de seguridad y con una administración más sencilla, y con menos interacciones medicamentosas o alimentarias. Un primer paso fueron los resultados obtenidos en los estudios SPORTIF¹⁸ con ximelagatran, que igualaban la eficacia de la warfarina pero su hepatotoxicidad impidió su comercialización. En el año 2009 los resultados del estudio RE-LY con dabigatran y en este año los resultados de los estudios ROCKET AF con roivarabán y ARISTOTLE con apixabán en prevención del ictus por FA, han confirmado que hemos entrado definitivamente en una nueva etapa en el tratamiento anticoagulante. Sus perfiles de seguridad, de eficacia y de interacciones medicamentosas asociados a que sus dosis son estables y no requieren controles harán que a medio plazo las indicaciones del acenocumarol se reduzcan considerablemente.

En este suplemento de NEUROLOGÍA hemos intentado hacer un resumen de la importancia sociosanitaria de la FA y del ictus cardioembólico, y de los avances en su prevención. En el primer capítulo, el Dr. Díaz Guzmán realiza una revisión de los aspectos epidemiológicos de la FA y el ictus. A continuación, los Dres. Santamarina y Álvarez Sabin entran en los aspectos socioeconómicos derivados de las secuelas producidas por este tipo de ictus. Aunque los costes en España no están claramente definidos, por estudios realizados en otros países europeos sabemos que los costes originados por un ictus cardioembólico son claramente mayores a los de otros tipos de ictus. El Dr. Gil Núñez hace una revisión ex-

haustiva de todos los avances en la prevención del ictus cardioembólico con atención a la aparición de la dronedarona, primer antiarrítmico que ha demostrado disminuir la mortalidad vascular y el ictus en pacientes con FA, la importancia de los nuevos anticoagulantes y, finalmente, cómo tratamientos no farmacológicos como los dispositivos de cierre de la orejuela pueden ser una opción en algunos pacientes con contraindicación formal para la toma de anticoagulantes o con recidiva a pesar de éstos. En el cuarto capítulo, los Dres. Martí-Fábregas, Delgado-Mederos y Mateo revisan cuáles son las limitaciones actuales del tratamiento anticoagulante en la prevención del ictus cardioembólico. Los Dres. Zapata, Ximénez-Carrillo y Vivancos nos comentan cómo debe ser el manejo clínico de estos nuevos fármacos. Finalmente, los Dres. Gállego y Gil Alzueta entran a fondo en el primer anticoagulante nuevo que ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia mejor que el de warfarina.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Álvarez Sabin J, Alonso de Leciana M, Gállego J, Gil Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21:717-26.
2. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Stroke Units. Many questions, some answers. *Int J Stroke*. 2009;4:28-37.
3. Masjuan J. Unidades de ictus: el mejor tratamiento para los pacientes con ictus. *Neurología*. 2009;24:285-7.
4. Rodríguez-Yáñez M, Álvarez-Sabín J, Díez-Tejedor E, Castillo J, por el Comité SITS-MOST España. Tratamiento trombolítico en el ictus isquémico agudo en España: experiencia del registro SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke). *Neurología*. 2009;24:288-91.
5. Cruz-Culebras A, García-Pastor A, Peig G, Fuentes B, Simal P, Méndez-Cendón JC, et al. Intervencionismo neurovascular en la fase aguda del infarto cerebral. *Neurología*. 2010;25:279-86.
6. Saver JL. Intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: the message of melt. *Stroke*. 2007;38:2627-8.
7. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Pérez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke*. 2010;41:1836-40.
8. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med*. 2006;354:1706-17.
9. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Eng J Med*. 2006;359:1238-51.
10. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2009;361:1139-51.

12. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Peilly PA, Yang S, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:1157-63.
13. Gil Núñez A. Advances in the prevention of cerebral ischaemia due to atrial fibrillation. *Neurologia.* 2010;25:401-8.
14. Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke.* 2010;41:2705-13.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schottewn U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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. 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.
17. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 2001;119 Suppl:108S-21S.
18. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparisons of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Results from SPORTIF III and V. *Arc Inter Med.* 2007;167:239-45.