

COMENTARIO EDITORIAL

¿Debemos continuar con la anticoagulación oral con antivitamina K en pacientes con calidad óptima de la anticoagulación?: una duda razonable

Inmaculada Roldán Rabadán^a, Vanessa Roldán^b y Francisco Marín^c

La Fibrilación Auricular (FA) aumenta el riesgo de ictus 5 veces en comparación con la no existencia de la misma. El infarto cerebral cardioembólico comprende el 40% de todos los infartos cerebrales y se acompaña de peor pronóstico, siendo mayor su extensión y gravedad, la discapacidad producida, la probabilidad de recurrencia, conlleva un mayor coste socioasistencial y se asocia al doble de mortalidad (1). El ictus cardioembólico es prevenible y las guías europeas de práctica clínica actuales (2) establecen claramente cuándo se debe iniciar, cómo y cuál debe ser el tratamiento anticoagulante adecuado para cada paciente; en concreto teniendo en cuenta el riesgo trombotico y la debida precaución de uso en relación al riesgo hemorrágico. Existen dos tipos de anticoagulantes que han demostrado disminuir el riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con FA, los antivitamina K (AVK), y los anticoagulantes directos (ACOD). Los primeros han sido durante más de 50 años los únicos disponibles habiendo demostrado claramente su eficacia. El metanálisis de Hart y colaboradores (3) demostró que la dosis ajustada de warfarina disminuía el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad por todas las causas en un notable 26% en comparación con placebo. Sin embargo, sus bien reconocidos inconvenientes, entre los que destacan su estrecho margen terapéutico y la necesidad de monitorización periódica y ajuste de dosis, conllevan dificultades en el manejo terapéutico en práctica clínica real y alto porcentaje de abandonos, baja adhesión y pobre calidad de la anticoagulación.

Por otro lado, desde 2009 disponemos de 4 nuevos anticoagulantes de acción directa que han demostrado

en los correspondientes ensayos principales, ser igual o incluso más eficaces algunos de ellos y sobre todo más seguros con una disminución de la temida hemorragia cerebral del 50% en comparación con warfarina. El metanálisis de Ruff y colaboradores (4) indica que los ACOD disminuyen de forma significativa la incidencia de ictus y el embolismo sistémico en un 19% y la mortalidad global en un 10% en comparación con warfarina. Además, los ACOD son más predecibles, tienen un rápido comienzo de acción, vida media corta, mínimas interacciones con la los alimentos u otros medicamentos y no precisan de monitorización periódica. A ello se añade que los estudios de vida real en cientos de miles de pacientes confirman los hallazgos de los estudios principales y que los metanálisis de vida real demuestran claramente que son más seguros que los AVK (5). Estos datos objetivos han hecho que las guías de práctica clínica recomienden los ACOD como la primera línea de tratamiento en prevención del ictus con una clase de indicación y evidencia IA en pacientes que inician anticoagulación por FA (2). Sin embargo, la utilización de los ACOD de acuerdo a las guías no es homogénea, y el registro EORP (6) mostró que el Norte y Oeste de Europa ha invertido la relación AVK/ACOD mientras que el Este y Sur de Europa sigue utilizando en mayor proporción los AVK que los ACOD, lo que probablemente conllevará efectos en la morbimortalidad.

La calidad de la anticoagulación con AVK se estima por el tiempo en rango terapéutico (TRT) considerando un INR entre 2 y 3, generalmente mediante el método de Rosendaal. Las guías clínicas establecen una correcta calidad de la anticoagulación cuando el TRT es $\geq 70\%$. Los estudios realizados en este sentido han demostrado que

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, CIBER-CV, Madrid. ^bServicio de Hematología Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia. ^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBER-CV, Universidad de Murcia.

por debajo de estas cifras existe un aumento de la incidencia de ictus, hemorragia y mortalidad y las guías indican en este caso el cambio a ACOD. Por otra parte, los subanálisis de la mayoría de los ensayos con ACOD no demuestran que el beneficio de estos frente a warfarina dependa de la calidad del TRT. Sin embargo, al no haber estudios con objetivo primario claro en este sentido, las guías actuales no recomiendan el cambio en este supuesto. Tenemos además, datos de vida real que sugieren que el TRT no permanece estable en el tiempo y que por cada punto de caída aumenta un 2% la mortalidad por cualquier causa (7). De ahí que surja una duda razonable en cuanto al cambio de AVK a ACOD cuando la calidad de la anticoagulación es correcta, entendida como un TRT >70%.

En este número de la revista *Bonde* y colaboradores (8) publican un trabajo en vida real evaluando la estabilidad del TRT en 4.772 pacientes con FA de registros daneses anticoagulados con warfarina durante un largo periodo de tiempo. Es un estudio necesario puesto que los ensayos clínicos no incluyen todos los pacientes atendidos habitualmente en la práctica clínica. Los autores estudian la correlación de los eventos clínicos ocurridos durante el seguimiento con la calidad del control de la anticoagulación durante los 6 primeros meses de tratamiento. Solo 1.691 pacientes (35.4%) tenían un buen control inicial de la anticoagulación con TRT \geq 70% y 3.081 (64.6%), casi el doble, no tenían una buena calidad de la anticoagulación con un TRT<70%. Este hecho está en concordancia con la mayoría de la evidencia científica publicada (9). Durante el primer año de seguimiento, solo el 57% de los pacientes con buen control inicial seguían manteniendo un TRT \geq 70%. Los factores predictivos de un mal control en el seguimiento fueron: género femenino, edad <60 años, abuso de alcohol, insuficiencia cardiaca y enfermedad vascular periférica. Sin embargo, el riesgo de ictus, embolismo sistémico y hemorragia mayor era similar en ambos grupos de pacientes con buen o mal control inicial de la anticoagulación. El hallazgo más interesante del estudio fue demostrar que los pacientes con TRT \geq 70% tenían mejor pronóstico en términos de menor incidencia de ictus, embolismo sistémico

y hemorragia mayor, sólo si los cambios evolutivos del TRT se tenían en cuenta durante el seguimiento y en consecuencia se sustituía el AVK por ACOD después de los 6 primeros meses de tratamiento. Los autores concluyen por todo ello que un TRT \geq 70% inicial tiene un limitado valor pronóstico a largo plazo.

Los resultados de este estudio son de gran interés por varias razones de índole clínica, aún teniendo en cuenta las consiguientes limitaciones de un registro de estas características basado en el análisis de bases de datos y considerando además que el intervalo de tiempo entre determinaciones del INR era muy prolongado y pudo influir en obtener un TRT falsamente bajo. En primer lugar, suscita la duda razonable de si es correcto mantener el tratamiento con AVK en pacientes con un TRT \geq 70% durante los 6 primeros meses de tratamiento, dado el hallazgo del limitado valor pronóstico a largo plazo de este dato. Además, trabajos previos han estimado un mejor comportamiento de los ACOD en vida real en pacientes con buen control de la anticoagulación con AVK con disminución de todos los eventos clínicos críticos, ictus, hemorragia y mortalidad (10). En segundo lugar se comprueba un claro beneficio del cambio de AVK a ACOD cuando se tienen en cuenta los cambios evolutivos del TRT. Por último, el estudio reitera el dato ya conocido de la dificultad del buen control de la anticoagulación con AVK y la inestabilidad del INR a largo plazo pese a un buen control inicial.

Resulta pues imprescindible la incorporación a la práctica clínica diaria de las recomendaciones de las guías de iniciar tratamiento en pacientes con FA preferentemente con ACOD. En los pacientes ya tratados con AVK realizar controles de INR más frecuentes, evaluar periódicamente el TRT y efectuar el cambio a ACOD cuando los controles evolutivos del TRT no sean adecuados. Todas estas medidas son necesarias porque la prevención del ictus conlleva la exigencia de una anticoagulación correcta en cada paciente concreto.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Inmaculada Roldán Rabadán. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, CIBER CV, Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamassa M, Pracucci A, Basile GM, Trefoloni A, Vanni G, Spolveri P, Baruffi SC, Landini M, Ghetti G, Wolfe A, Domenico CI. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe. Data From a Multicenter Multinational Hospital Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392-8. 10.1161/01.STR.32.2.392.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have on valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857-67.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62.
5. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep; 48(9): 2494-2503. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549.

6. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marín F, Nabauer M, Potpara T, Dan GA, Kalarus Z, Diemberger I, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-AF Long-Term General Registry Investigators; Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018 May 1; 20(5):747-757. doi: 10.1093/europace/eux301.
7. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Marín F, Lip GYH. Reduced Time in Therapeutic Range and Higher Mortality in Atrial Fibrillation Patients Taking Acenocoumarol. *Clin Ther*. 2018 Jan; 40(1): 114-122.
8. Bonde AN, Staerk L, Lee CJ-Y, et al. Outcomes among patients with atrial fibrillation and appropriate anticoagulation control. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1357-65.
9. RoldánRabadán I, Esteve-PastorMA, Anguita-Sánchez M, Muñiz J, Camacho Siles J, Quesada MA, RuizOrtiz M, Marín F, MartínezSellés M, Bertomeu V, Lip GYH, CequierFillat A, Badimón L on behalf of the FANTASIIA Study Investigators. Relation of quality of anticoagulation control with different management systems among patients with atrial fibrillation: Data from FANTASIIA Registry. *Eur J Clin Invest*. 2018; e12910.<https://doi.org/10.1111/eci.12910>.
10. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Orenes-Piñero E, Romiti GF, Romanazzi I, Bai Y, Carmo J, Proietti M, Marín F, Lip GYH. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated "Real-World" in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 1; 122(5):785-792. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.012. Epub 2018 Jun 2.