

# Anticoagulación en la fibrilación atrial aislada

## Revisión bibliográfica

Dres. Roberto Paganini Martínez<sup>1</sup>, Hugo Senra Dambolena<sup>1</sup>

### Resumen

*La fibrilación atrial (FA) es una de las arritmias más frecuentes en la población general y constituye además un factor de aumento del riesgo de entre cinco y siete veces para accidente vascular encefálico (AVE) y embolismo sistémico, aun si se presenta en corazón aparentemente sano.*

*La anticoagulación permite disminuir el riesgo de accidente vascular pero aumenta el riesgo de sangrado.*

*El objetivo de este trabajo es, por tanto, determinar exactamente el estado del conocimiento actual sobre este tema como forma de orientar la mejor terapéutica.*

*Para ello se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, seleccionando los trabajos más relevantes y luego se les analizó para determinar cuál es la información que aportó cada uno de ellos e ir, de esta manera, conformando un conjunto seleccionado y ordenado de evidencias que determinen cómo debe el médico práctico conducirse frente a la FA sin evidencia de cardiopatía estructural.*

*Se concluye que el beneficio de la anticoagulación en la FA excede al riesgo de no hacerlo, siempre que no exista un riesgo previo aumentado de sangrado, tanto en prevención primaria como secundaria.*

*El beneficio es mayor en los pacientes con riesgo embolígeno aumentado. Los pacientes jóvenes sin factores de riesgo embolígeno podrían no anticoagularse.*

*Se describen los principales marcadores de riesgo embolígeno hallados en la literatura.*

*El nivel de anticoagulación con mejor ecuación riesgo-beneficio es de 2-3 de relación normalizada internacional (INR) ya que reduce el riesgo embolígeno en 70% aproximadamente, con un riesgo de sangrado de 1% por año.*

**Palabras clave:** *Fibrilación atrial - sangre  
Coagulación sanguínea  
Accidente cerebrovascular - prevención y control  
Factores de riesgo.*

1. Médicos cardiólogos.

**Correspondencia:** Dr. Roberto Paganini. Praxis cardiovascular.  
Guayaquí 3139. Montevideo-Uruguay.

Recibido: 19/2/99

Aceptado: 22/10/99

Manuscrito revisado: 28/4/00

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias más frecuentes en la población general. Su incidencia ronda entre 1% y 3%, incrementándose su prevalencia con la edad<sup>(1)</sup> y llegando a la cifra de 5% y 6% a 12% de los pacientes de 69 y más años<sup>(2,3)</sup>.

Es por todos bien conocido, a partir de los estudios de Framingham<sup>(4,5)</sup> que la FA, sin relación con cardiopatía reumática o válvula protésica, constituye un factor de aumento del riesgo para accidente vascular encefálico (AVE) y embolismo sistémico de entre cinco y siete veces. También de este estudio se desprende que 12% de los AVE se produjeron en pacientes con FA y otros estudios aseguran que la cifra asciende a 25%<sup>(6)</sup>. La recurrencia de AVE fue del doble en los pacientes con FA en comparación con los pacientes en ritmo sinusal.

El riesgo de AVE en pacientes ancianos con FA es de 5% anual y se incrementa a 7% anual si consideramos los episodios de accidente isquémico transitorio (AIT) y los AVE diagnosticados solo por métodos radiológicos<sup>(3,4)</sup>. El riesgo de que un AVE sea fatal es del doble cuando está vinculado a esta arritmia.<sup>(7,8)</sup>

Lo que probablemente no está tan claro es cómo las intervenciones antitrombóticas, (tratamiento con anticoagulantes o antiagregadores plaquetarios, o ambos) pueden modificar este riesgo aumentado sin cambiarlo por sangrado o hemorragia.

Son múltiples los trabajos de investigación clínica que se han realizado y se citan en la literatura, pero sus resultados no han sido del todo coincidentes, lo que a la hora de tomar una decisión clínica puede provocar cierto grado de incertidumbre, sobre todo debido al consabido temor a los accidentes hemorrágicos que el tratamiento pudiera provocar.

## Metodología de estudio

Hemos hecho una revisión de la literatura en este tema, tratando de configurar un cuerpo de evidencias que den base a una propuesta práctica de manejo de este tipo de pacientes como forma de optimizar el tratamiento antitrombótico balanceando riesgos y beneficios.

Los trabajos analizados se refieren todos a la FA en la cardiopatía no reumática, pues en los que sí la tienen, la tasa de tromboembolismo es suficientemente elevada como para que no se dude de su tratamiento, por lo que no se incluyeron en estudios randomizados con tratamiento antitrombótico (ya que tienen entre 15 y 18 veces más riesgo que los controles).

Cuando un paciente no presenta enfermedad mitral reumática, infarto agudo de miocardio, tirotoxicosis o cardiomiopatía idiopática u otra cardiopatía estructural y

presenta FA paroxística o permanente, se le considera como portador de FA aislada.

Se estudiaron 50 trabajos relacionados con este tema entre 1982 y la fecha siendo seleccionados los 30 más interesantes y mejor diseñados para analizar la información por ellos aportada.

Se analizará en primer término y tratando de respetar el orden cronológico, los estudios que se refieren a la prevención primaria de tromboembolismo sistémico en los pacientes con FA permanente y paroxística.

Se presentará para cada uno de ellos cuál fue el objetivo del estudio, cuál fue su diseño estadístico, haciendo especial mención de la población estudiada y cuál fue el tratamiento realizado.

A continuación se mostrarán los resultados sobre prevención del AVE y embolismos y como contraparte el riesgo de hemorragias fatales o no fatales, en los casos en que estas variables hubieren sido estudiadas.

Se intentó homogeneizar la información presentada, por ejemplo utilizando el INR (relación normalizada internacional) como medida de la anticoagulación y el porcentaje/año por cada grupo como forma de expresar el riesgo, en todos los estudios en que así lo permitieron los datos originales.

Por último se presentará un comentario que muestra cuál es el concepto práctico que agrega el trabajo en cuestión al conocimiento médico.

Una vez analizados los trabajos de prevención primaria se analizarán aquellos trabajos que definieron el mejor nivel de anticoagulación para lograr dicha prevención.

Se analizarán luego los estudios de metaanálisis que toman las poblaciones de varios estudios en conjunto, dentro de lo que los objetivos y diseño lo permiten, para dar un resultado más incisivo sobre la anticoagulación en la FA.

También se analizaron estudios de corte metaanalítico sobre antiagregación por lo importante que es conocer lo que podemos esperar de esta terapéutica tan frecuentemente utilizada en la FA.

Una vez discutido lo referente a prevención primaria pasaremos al análisis de los estudios de prevención secundaria, es decir, en pacientes que han tenido alguna manifestación embólica previa a su inclusión en la cohorte analizada.

Por último presentaremos los estudios que muestran la incidencia de pacientes anticoagulados y el grado de anticoagulación en ellos encontrado como forma de mostrar cuál es la realidad asistencial en contraposición a lo que los grandes estudios previamente analizados marcan como mejor terapéutica.

Se incluyeron tablas donde se pueden analizar en forma conjunta los estudios referentes de prevención primaria así como los metaanálisis y una tabla donde se resumen los marcadores de riesgo para AVE según surgen del

conjunto de estudios analizados.

Finalmente las conclusiones generales se apoyaron con un algoritmo sobre cómo proceder en base al conjunto de información aportado por los estudios en general.

**Estudios de prevención primaria (tablas 1 y 2)<sup>(9-11)</sup>**

**The Copenhagen AFASAK Trial<sup>(12)</sup>**

**Objetivo**

*Primario:* Comparar el efecto de la warfarina, el ácido acetil salicílico (AAS) en baja dosis y el placebo en la incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación atrial crónica en cardiopatía no reumática.

*Secundario:* Evaluar la mortalidad en los tres grupos.

**Diseño**

Randomizado, semiabierto, controlado con seguimiento a dos años.

**Población**

1.007 pacientes entre 18 y 91 años.

**Tratamiento**

Se formaron tres grupos terapéuticos que recibieron respectivamente warfarina hasta obtener INR de 2,8 - 4,2; AAS 75 mg/día, o placebo.

**Tabla 1.** Características principales de los estudios de prevención de riesgo de AVE con antitrombóticos en la fibrilación atrial

Denominación del estudio	AFASAK	SPAF I	BAATAF	CAFA	SPINAF	SPAF II < 75 años	SPAF II > 75 años
Seguimiento promedio (años)	2	1,3	2,3	1,3	1,8	3,1	2
Número de pacientes	1.007	1.330	420	378	571	715	385
Edad promedio (años)	74 (18-91)	67	68,5±8,5	67,6	68±7	64	80
Fibrilación: crónica, paroxística	C	C,P	C,P	C,P	C	C,P	C,P
Nivel anticoagulación: INR	2,8-4,2	2,0-4,5	1,5-2,7	2,0-3,0	1,4-2,8	2,0-4,5	2,0-4,5
Porcentaje de medidas fuera de INR objetivo*	26	29	17	66	44	25	28
Dosis de aspirina (mg)	75	325				325	325

Se observan las principales características en cuanto al diseño de los principales estudios de prevención primaria.  
 C: crónica, P: Paroxística INR: International Normalized Ratio.  
 La ausencia de un valor significa que no corresponde para ese estudio.  
 \* Es el porcentaje de veces que el INR estaba por debajo del objetivo buscado.  
 AVE: accidente vascular encefálico.

**Tabla 2.** Resultados principales de los estudios de prevención de riesgo de AVE con antitrombóticos en la fibrilación atrial

Denominación del estudio	AFASAK	SPAF I	BAATAF	CAFA	SPINAF	SPAF II < 75 años	SPAF II > 75 años
Reducción de riesgo de AVE (W)%	52	67	86	26	79	NS	NS
Reducción de riesgo de mortalidad (W)%	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NS	NS
Sangrado mayor (%/año)(W)	0,3	1,5	0,9	2,5	1,3	1,7 NS	4,2
Reducción de riesgo de AVE (AAS)%	NO	42				NS	NS
Reducción de riesgo de mortalidad (AAS)%	NS	NS					
Sangrado mayor (%/año)(AAS)	0,3	1,4				0,9 NS	1,6

Se observan los resultados de los objetivos principales de los estudios de prevención primaria.  
 La ausencia de un valor significa que no se proporcionó o no corresponde para ese estudio.  
 NS: no significativo. INR: International Normalized Ratio. W: warfarina. AVE: accidente vascular encefálico.

**Resultados**

Se mantuvieron en INR de 2,8 a 4,2 el 73% del tiempo y por debajo de 2,4 el 26% del tiempo.

Embolias: 2,0%/año, grupo warfarina  
(reducción de 52% con respecto a AAS)  
( $p < 0,05$ , 95% CI 0,6%-4,8%)  
(CI, intervalo de confianza)  
5,5%/año, grupo AAS  
(95% CI 2,9%-9,4%)  
5,5%/año, grupo placebo  
(95% CI 2,9%-9,4%)

Mortalidad: 0,9%, warfarina  
3,6%, AAS  
4,5%, placebo

Sangrados no fatales: 6,3%, warfarina  
0,6%, AAS  
0%, placebo

**Comentario**

Estudio randomizado, abierto, que incluyó 1.007 pacientes mayores de 18 años con FA crónica. Había un porcentaje elevado de mujeres (47%). Se randomizan a warfarina con meta INR entre 2,8 y 4,2, aspirina 75 mg o placebo y se siguieron por dos años. La edad promedio fue elevada: 73, 75 y 74 años para cada grupo respectivamente.

Las complicaciones tromboembólicas totales ocurrieron en 1,5% del grupo warfarina, 6,0% en el grupo aspirina y 6,3% en el placebo.

Las complicaciones tromboembólicas anuales ocurrieron en 2,0% del grupo warfarina, 5,5% en el grupo aspirina y 5,5% en el placebo.

Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. Demuestra que la anticoagulación evita embolismos y muertes vasculares aun teniendo en cuenta que 25% del tiempo el INR estuvo por debajo de 2,4.

La AAS en estas dosis de 75 mg no fue efectiva para prevenir embolias aunque redujo la mortalidad en forma no significativa desde el punto de vista estadístico y clínico.

El riesgo de sangrado es mucho mayor en los pacientes anticoagulados.

**BAATAF<sup>(13)</sup>****The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation****Objetivo**

Evaluar el efecto de dosis bajas de warfarina sobre el riesgo de AVE en pacientes con FA valvular no reumática.

**Población**

420 pacientes, edad promedio 68 años, 72% hombres, con FA crónica o paroxística.

**Diseño**

Randomizado abierto controlado, seguimiento hasta 4,5 años, media 2,3 años.

**Tratamiento**

Bajas dosis de warfarina INR=1,5-2,7.  
AAS permitida en controles únicamente (46%).

**Resultados**

83% del tiempo se lograron los límites de INR buscados como meta de anticoagulación.

AVE: 0,41%/año grupo warfarina  
2,98%/año grupo placebo  
(reducción de 86% de AVE,  $p=0,0022$ ).  
(95% CI, 0,04-0,49)

Muerte: 2,25%/año, grupo warfarina  
5,97%/año, grupo placebo  
(reducción de 38% de AVE,  $p=0,005$ )  
(95% CI, 0,17-0,82)

Sangrados: mayores: dos en grupo warfarina  
uno en grupo placebo  
menores: sin significación estadística

Suspendido por el comité de monitorización de datos por resultados favorables al tratamiento.

Los dos pacientes que presentaron AVE en el grupo warfarina tenían INR subterapéutico.

**Comentario**

Estudio de 420 pacientes en el que se evaluó la warfarina con dosis que lograron un INR no tan elevado (1,5-2,7) para evaluar si disminuye el riesgo de AVE y la mortalidad.

Existió un porcentaje pequeño pero no despreciable de pacientes con insuficiencia mitral (19%) o calcificación mitral (29%), sin embargo el diámetro auricular izquierdo no estaba aumentado en forma significativa (diámetro promedio: 41,9 + 6,4 mm).

Se observa que la disminución de la mortalidad y de los AVE es significativa contra placebo y que el número de sangrados mayores y menores no es significativamente diferente.

Se debe tener en cuenta que 43% de los pacientes de la rama placebo tomaban AAS (en ellos se presentaron ocho de los 13 AVE de la rama placebo) y sólo en 83% del tiempo se logró con warfarina la meta de anticoagulación deseada.

Además mostró que los pacientes con FA crónica y FA paroxística tienen igual riesgo de AVE, lo cual reviste interés pues en el AFASAK se habían retirado de la población los pacientes que habían retomado ritmo sinusal (pacientes con FA paroxística) al momento de iniciar la randomización quedando por tanto solo aquellos que permanecían en FA.

**SPAF (I)<sup>(14)</sup>**  
**(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)**

**Objetivo**

Estudiar la seguridad y eficacia de la warfarina y de la AAS para la prevención primaria de AVE isquémico y tromboembolismo sistémico y muerte en pacientes con FA no relacionada con enfermedad valvular reumática.

**Población**

1.330 pacientes con FA permanente o paroxística tratados con warfarina con meta de INR de 2,0-4,5, con 325 mg/día de AAS o asignados a placebo (66% tenía FA permanente y sólo 26% tenía diámetro de aurícula izquierda por ecocardiograma de más de 50 mm).

Inicialmente se dejaron fuera del grupo warfarina a los pacientes de más de 75 años por riesgo de sangrado aumentado, pero luego de publicado el AFASAK se comenzó a incluir en esta rama también a la población de más de 75 años.

**Diseño**

Randomizado, multicéntrico con dos grandes ramas: una con pacientes elegibles para anticoagulación que se randomizó de la siguiente manera: warfarina (abierto), AAS y placebo (doble ciego), y otra con los pacientes no elegibles para anticoagulación que se randomizó así: AAS y placebo (rama doble ciego).

Seguimiento a 1,3 años.

**Resultados**

La meta de INR lograda promedio fue 1,45, o sea menos que la buscada y, además, 23% de los valores estuvieron por debajo de 1,3 de INR.

AVE y embolismos totales:

2,3%/año, grupo warfarina    disminución riesgo contra placebo  
 67% CI95% 0,27-0,85, p=0,01

7,4%/año, grupo placebo    (de la rama elegible para anticoagular)

3,6%/año, grupo AAS    disminución del riesgo contra placebo  
 de 42% CI95% 0,09-0,63, p=0,02

6,3%/año placebo    (de ambas ramas placebo elegible + no elegible para anticoagular).

**Muerte:**

a) rama elegible para anticoagulación:

2,2%/año, grupo warfarina    disminución de riesgo contra placebo  
 0,25 CI95% -1,11-0,73, p=0,56

3,2%/año, grupo AAS  
 3,1%/año, grupo placebo

b) rama no elegible para anticoagulación:

5,3%/año, grupo AAS    disminución de riesgo contra placebo  
 0,20 CI95% -0,20-0,46, p=0,37

6,5%/año, grupo placebo

**Sangrado significativo:**

1,5%/año, grupo warfarina  
 1,4%/año, grupo AAS  
 1,6%/año, grupo placebo

El estudio se suspendió prematuramente por alta evidencia favorable a ambos tratamientos (warfarina/AAS).

**Comentario**

Estudio complejo con una rama que comparó la warfarina contra AAS o placebo y otra que comparó AAS contra placebo. En la primera rama estaban los pacientes que no eran elegibles para anticoagular como por ejemplo: riesgo elevado de sangrado, alcoholismo, edad mayor de 75 años (este último criterio fue dejado de lado durante el estudio permitiendo el ingreso de pacientes con más de 75 años).

Demuestra que tanto la warfarina con INR en este caso no muy elevado (1,3 promedio) y la AAS 325 mg por separado disminuyen las complicaciones embólicas y la muerte en los pacientes con FA permanente o transitoria.

El estudio fue detenido a los 1,3 años de seguimiento pues ambos tratamientos fueron significativamente más efectivos que el placebo para todos los objetivos.

En este estudio la AAS obtuvo resultados favorables en la prevención del AVE, a diferencia de los estudios anteriores y los investigadores explican que en el AFASAK los pacientes tenían más edad y en éstos posiblemente la AAS podría no ser tan efectiva; además las dosis de AAS eran más bajas en el AFASAK (75 mg) que en actual (325 mg).

No se pueden comparar los resultados de la rama de la AAS contra los de la rama de la warfarina pues los pacientes elegibles para warfarina son un subgrupo de los elegibles para placebo ya que de la población total había un grupo de no elegibles para anticoagular pero sí eran elegibles para antiagregar o placebo.

Para poder comparar el tratamiento antiagregante y el anticoagulante se diseñó el siguiente estudio.

#### SPAF II<sup>(15)</sup>

#### (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)

##### Objetivo

Comparar el tratamiento con warfarina contra AAS para prevenir el AVE.

Se dividieron los pacientes en dos grupos etarios diferentes: con hasta 75 años incluido o con más de 75 años.

##### Diseño

Randomizado, abierto, paralelo con seguimiento a 4,3 años.

##### Población

Dos ramas paralelas según los grupos etarios.

1.100 pacientes 715 < 75 años

385 > 75 años

Con FA comprobada en los 12 meses previos.

##### Tratamiento

Warfarina con meta de 2,0 - 4,5 INR o AAS 325 mg/día.

##### Resultados

La población de menos de 75 años presentó un INR de 2,7 promedio y estuvo por debajo de 2,0 en 20% del tiempo.

La población de más de 75 años presentó un INR de 2,6 promedio y estuvo por debajo de 2,0 en 22% del tiempo.

##### Embolia

< 75 años 1,3%/año, grupo warfarina  
(disminución de 0,7% / año)  
1,9%/año, grupo AAS  
RR (riesgo relativo) 0,67(95% CI 0,34-1,3,  
p=0,24) a favor de warfarina

Existe una subpoblación de bajo riesgo dentro de esta (<75 años, sin hipertensión arterial, sin insuficiencia cardíaca reciente o tromboembolismo pulmonar reciente) que si la tratamos con AAS tiene baja tasa de eventos < 0,5%/año.

Los eventos se produjeron con INR de 1,5  
> 75 años 3,6%/año, grupo warfarina  
(disminución de 1,2%/año)  
4,8%/año, grupo AAS (RR 0,73) (95% CI 0,37-  
1,5, p=0,39)

Los eventos se produjeron con INR de 1,4

Los resultados globales de ambas poblaciones mostraron una disminución de 0,8%/año. RR 0,70 (95% CI 0,43-1,14, p=0,15).

##### Hemorragia mayor

< 75 años 1,7%/año warfarina  
0,9%/año AAS (p=0,17)

> 75 años 4,2%/año warfarina  
1,6%/año AAS (p=0,04)

##### Comentario

Este trabajo demuestra que la warfarina reduce el porcentaje de embolismos en forma similar a otros estudios, aproximadamente 40% sobre AAS, sin embargo no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa contra AAS tanto en las poblaciones < 75 años o > 75 años.

Los pacientes de menos de 75 años pertenecientes a la cohorte de bajo riesgo tienen un beneficio clínico irrelevante, pero también tienen un riesgo muy bajo.

En los pacientes de más de 75 años el resultado de la anticoagulación con warfarina es mejor que con AAS, aunque la tasa de accidente hemorrágico es más del doble por año.

También surge de este estudio que existen elementos de sencilla determinación que están vinculados con un riesgo más elevado de embolismo. Confirmó, por tanto, que existe una cohorte de pacientes de alto y otra de bajo riesgo en relación a AVE, según presenten: edad mayor de 75 años, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial o tromboembolismo previo.

Es recomendable seleccionar para anticoagular a los pacientes con mayor riesgo de acuerdo a la edad y a los demás elementos considerados en este estudio: hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca recientemente descompensada, tromboembolismo pulmonar reciente.

**SPAF III<sup>(16)</sup>**  
**(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)**

Warfarina en dosis ajustadas versus dosis fijas de warfarina más aspirina en pacientes con FA y alto riesgo.

**Objetivo**

Evaluar el tratamiento con warfarina en pacientes con alto riesgo embólico, portadores de fibrilación auricular crónica y que no tienen valvulopatía y también compararlo con un esquema teóricamente más fácil que combina aspirina y warfarina a dosis fija.

**Diseño**

Randomizado, ciego, multicéntrico, con seguimiento a 2,5 años.

**Población**

1.044 pacientes con FAC con uno o más de los siguientes factores de riesgo embólico.

1. Fracción de acortamiento < 25%.
2. Insuficiencia cardíaca congestiva (45% de los pacientes).
3. Embolismo previo.
4. Presión arterial sistólica >160 mmHg (32% de los pacientes).
5. Sexo femenino y edad mayor de 75 años (24% de los pacientes).

No hay rama placebo.

**Tratamiento**

Los pacientes fueron asignados a una rama de tratamiento con dosis fijas de warfarina (INR de 1,2 a 1,5) más AAS 325 mg/día o a otra rama en que recibieron warfarina ajustando la dosis para obtener INR de 2,0 a 3,0.

**Resultados**

La edad promedio para ambos grupos fue 72 años.

El INR medio en el grupo warfarina fija más AAS fue de 1,3, con 34% por debajo de 1,2.

EL INR medio en el grupo de dosis ajustada de warfarina fue 2,4, con 25% por debajo de 2.

Eventos: 7,9%/año grupo combinado  
1,9%/año grupo dosis ajustada de warfarina  
(disminución del RR de 74%)  
(disminución del RA de 6%/año, 95% CI, 3,4-8,6)  
(RA, riesgo absoluto)

Hemorragia: 2,4%/año grupo combinado  
2,1%/año grupo dosis ajustada de warfarina

**Comentario**

A esta altura de los acontecimientos ya estaba demostrado que había que anticoagular las FA, o por lo menos aquellas pertenecientes a una población de alto riesgo y también cuales eran las dosis con mejor ecuación riesgo-beneficio.

Sin embargo persistía en el cuerpo médico el problema de la dificultad que implica dosificar el tratamiento sobre la base de la determinación del INR en forma permanente.

Ese hecho llevó a los investigadores a realizar este estudio en que intentaron analizar una población de alto riesgo y ver qué beneficio puede tener tratarla con una dosis fija de warfarina más AAS o, por el contrario, con una dosis de warfarina ajustada para lograr un INR entre 2 y 3.

La terapia con warfarina a dosis ajustada fue mucho más efectiva para prevenir los accidentes embólicos en los pacientes de alto riesgo, que la terapia combinada de warfarina a dosis baja y fija más AAS.

Aquellos pacientes con INR entre 1,2 y 1,5 con AAS presentaron un porcentaje elevado de embolias por lo que los INR bajos no presentarían un efecto protector.

El riesgo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

En suma, en los pacientes con alto riesgo de embolia la warfarina en dosis ajustada para tener INR de 2 a 3, es protectora contra los embolismos y no tiene un índice de sangrado más alto que la terapia combinada.

**CAFA<sup>(17)</sup>**  
**(Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation)**

**Objetivo**

Evaluar la eficacia de la warfarina para reducir AVE y otros embolismos sistémicos en la FA en pacientes sin enfermedad valvular reumática.

**Diseño**

Randomizado doble ciego, controlado seguimiento 2,75 años, media 15 meses.

**Población**

378 pacientes con FA sin enfermedad valvular reumática, mayores de 19 años, edad promedio 67,6 años, excluidos AVE en el año previo.

Ingresaron pacientes con FA crónica y paroxística.

**Tratamiento**

Warfarina titulada para mantener INR 2,0- 3,0

Se logró 43% del tiempo.

Abandonaron el tratamiento, 26% de la rama warfarina y 22% de la rama placebo

**Resultados**

Embolismos: 3,5/año warfarina  
5,2/año placebo (reducción de riesgo de 37% p=0,26 a favor de warfarina)

Sangrados fatales: 2,5/año warfarina  
0,5/año placebo

Sangrados menores: 16% warfarina  
9,4% placebo

**Comentario**

Estudio de prevención primaria que mostró que la anticoagulación es efectiva, pero que debió suspenderse al conocerse el resultado favorable a este tratamiento según estudios iniciados previamente: AFASAK y SPAF.

Se utilizó INR bajo y existió un porcentaje de tiempo con anticoagulación con INR proyectado de sólo 43%.

Este estudio confirma lo que otros, si bien su resultado proviene de una población no seleccionada como de alto riesgo.

**SPINAF<sup>(18)</sup>**  
(~~Stroke Prevention in non-Rheumatic Atrial Fibrillation~~)

**Objetivo**

Evaluar si la warfarina reduce el riesgo de AVE en pacientes con FA sin enfermedad valvular reumática.

**Diseño**

Randomizado, doble ciego, controlado con seguimiento a tres años, media 1,7 años.

**Población**

571 hombres con FA permanente (excluida la FA paroxística).

Edad promedio 67 + 7 años.  
46 pacientes tenían AVE previo  
Seguimiento a 1,7 años.

**Tratamiento**

Warfarina con meta de INR de 1,4- 2,8  
No se permitió AAS u otros antiagregantes.

**Resultados**

Se obtuvo el INR deseado 56% del tiempo.  
Incidencia de AVE en pacientes sin historia de AVE previa:  
0,9%/año, grupo warfarina  
4,3%/año, grupo placebo RR 0,79 (CI95% 0,52 – 0,90, p=0,001)

En pacientes de más de 70 años:  
0,9%/año, grupo warfarina  
4,8%/año, grupo placebo (RR 0,79) (CI95% 0,34 – 0,93, p=0,02 NS) (NS, no significativo)

Mortalidad:  
5,0% /año, grupo placebo  
3,3%/año, grupo warfarina RR 0,31 (CI95% -0,29 – 0,63, p=0,19 NS)

Sangrado mayor:  
0,9%/año, grupo placebo  
1,3%/año, grupo warfarina RR -0,53 (CI95% -4,22- 0,55, p=0,54 NS)

Incidencia de AVE en pacientes con historia de AVE previa:  
6,1%/año warfarina  
9,3%/año placebo RR 0,40 (CI 95% -1,66-087, p=0,63)

**Comentario**

La prevención con warfarina luego de los 70 años fue efectiva, lo cual reviste interés ya que es en esta cohorte en la que el riesgo de AVE es más pronunciado.

En los pacientes con AVE previo la incidencia de nuevo AVE fue muy elevada y si bien no fue diseñado en tal sentido, este estudio da pie para la realización de estudios de prevención secundaria.

No hubo un riesgo excesivo de sangrado.

El porcentaje de embolismos y la mortalidad disminuyeron.

Destacamos que en este estudio los INR fueron de 1,4 a 2,8, o sea bajos, e incluso en más de 50% del tiempo del estudio no se llegó a los valores de anticoagulación deseados.

**Estudios que analizan el nivel de anticoagulación más adecuado en prevención primaria<sup>(19)</sup>**

**An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation<sup>(20)</sup>**

*Objetivo*

Determinar la mínima dosis efectiva de warfarina para prevenir el AVE en pacientes con FA sin valvulopatía reumática.

*Población*

Se realizó un estudio de casos y controles con 74 pacientes consecutivos con FA entre 1989 y 1994. Todos tenían FA e ingresaron por AVE mientras recibían warfarina. Por cada uno de ellos se seleccionaron tres pacientes con FA de la unidad de terapia con anticoagulantes.

Se utilizó el INR del ingreso para el caso y el INR más cercano a la fecha del ingreso para el control.

*Resultados*

El riesgo de AVE aumentó rápidamente con INR de 2 y menores.

Para un INR de 1,7 el odds ratio fue de 2,0 (95% CI, 1,6-2,4).

Para un INR de 1,3 el odds ratio fue de 6,0 (95% CI, 3,6-9,8).

Se concluye que en los pacientes con FA la profilaxis del AVE con anticoagulación es efectiva con INR de 2 o superiores.

Otros estudios muestran que el riesgo de hemorragia aumenta con INR de 4,0 y 5,0.

Los autores recomiendan por tanto un INR entre 2 y 3.

**Metaanálisis sobre anticoagulación (tabla 3)**

**Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation**

**Atrial fibrillation investigators (AFI)<sup>(21)</sup>**

*Objetivo*

1. Determinar los factores predictivos de alto o bajo riesgo embólico.
2. Determinar la eficacia de los anticoagulantes en los subgrupos principales de pacientes.
3. Determinar la más precisa estimación de riesgo-beneficio de la anticoagulación en pacientes con FA.

**Tabla 3.** Resultados principales del metaanálisis<sup>(21)</sup>

<i>Denominación del estudio</i>	<i>AFI</i>
Reducción de riesgo de AVE (W) %	68
Reducción de riesgo de mortalidad (W) %	48
Sangrado mayor (%/año)(W)	1
Reducción de riesgo de AVE (AAS) %	36
Reducción de riesgo de mortalidad (AAS)	NS
Sangrado mayor (%/año)(AAS)	1,3

AFI: Atrial Fibrillation Investigators.

*Población*

Población combinada de los estudios: BAATAF<sup>(13)</sup>, CAFA<sup>(17)</sup>, SPAF<sup>(14)</sup>, SPINAF<sup>(18)</sup>, AFASAK<sup>(12)</sup> (4.253 pacientes).

*Diseño*

Se analizaron en forma conjunta los datos de los estudios antes mencionados realizándose un metaanálisis con ellos.

*Resultados*

Del objetivo 1 y 2:

Los factores de riesgo identificados para AVE fueron:  
 edad avanzada  
 historia de hipertensión arterial  
 accidente isquémico transitorio (AIT) o AVE previo  
 diabetes.

Los pacientes menores de 65 años sin estos factores de riesgo (15% de la población estudiada) presentaron un riesgo de AVE 1,0%/año (95% CI, 0,3%-3,0%) contra un riesgo del otro grupo de 4,5%/año que a su vez desciende a 1,4%/año si se trata con warfarina. O sea que el grupo de alto riesgo se acerca mucho al de bajo riesgo si es tratado con warfarina.

Del objetivo 3:

AVE

1,4% /año, grupo warfarina  
 4,5 %/año, grupo control reducción del riesgo de 68%  
 (95% CI, 50%-79%, p=0,001)  
 Reducción absoluta anual 3,1% (p=0,001)  
 todo tipo de embolismos

5,0%/año, grupo warfarina  
 9,8%/año, grupo control reducción de riesgo de 48%  
 (95%CI, 34%-60%, p=0,001)

hemorragia mayor

1,3 % /año, grupo warfarina  
 1,0%/año, grupo aspirina  
 1,0%/año, grupo control

**Comentario**

Este estudio encontró que los factores de riesgo independientes para AVE fueron: aumento de la edad, AVE o AIT previo, historia de hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Los pacientes sin estos factores de riesgo y que además poseen menos de 65 años, tienen un riesgo de 1%/anual pasando a 3% anual cuando aumenta la edad por encima de 80 años. Sube a 8,1% anual cuando se asocia edad mayor de 75 años con uno de los factores de riesgo.

Por otra parte se definió como FA solitaria o aislada cuando no tenían AVE previo, insuficiencia cardíaca, angina o infarto previo o diabetes.

Es de destacar que conformaron sólo 15% de la población total de pacientes con FA.

En ellos, si la edad es menor de 60 años, el riesgo de AVE es de 0%, entre 60 y 69 años: 1,6%, entre 70 y 79 años: 2,1% y más de 80 años: 3,0%

Es evidente que con la presencia de uno o más de los otros factores de riesgo aumenta considerablemente la posibilidad de AVE.

El tratamiento con warfarina fue efectivo en descender el riesgo un 68% global con una reducción anual absoluta de 3,1%.

Puede ser aun mayor el beneficio pues un porcentaje de los pacientes que presentaron AVE (ocho pacientes con AVE del total de 27) habían suspendido la warfarina.

La aspirina mostró un descenso del riesgo pero este no fue estadísticamente significativo.

En las mujeres el riesgo de AVE fue mayor, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística, sin embargo el abatimiento de los AVE también fue más importante al tratarlas con warfarina: 85% (95%CI, 55% a 95%, p=0,001).

El riesgo fue similar para pacientes con FA, tanto paroxística como permanente o crónica.

Con respecto al sangrado mayor, este subió de 1% a 1,3%.

Se observa también que el INR de los que sangraron era de 3,5 y 3,7, por lo que éste debería ser el límite superior del INR a fin de disminuir el riesgo de sangrado mayor.

Los pacientes con riesgo bajo no se beneficiaron en relación a placebo.

**Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis<sup>(22)</sup>**

**Objetivo**

Analizar los resultados asociados al tratamiento con warfarina de la FA crónica en pacientes sin valvulopatía.

**Población**

Base de datos de MEDLINE 1987 - 1996. (Fibrilación auricular, anticoagulación).  
 AFASAK, BAATAF, SPAF, CAFA, SPINAF.

**Diseño**

Se reanalizaron los datos sobre la base de cuatro grandes objetivos primarios: AVE fatal, AVE mayor, sangrado fatal, sangrado mayor.

**Resultados**

AVE fatal:

Grupo tratado	0,18%/año
Grupo control	0,42%/año, p=0,35, NS

AVE mayor:

Grupo tratado	0,50%/año
Grupo control	1,40%/año, p=0,002

Sangrado fatal:

Grupo tratado	0,24%/año
Grupo control	0,00%/año, p=0,13 NS

Sangrado mayor

Grupo tratado	0,78% /año
Grupo control	2,58%/año, p=0,001

**Comentario**

Este metaanálisis realizado en base a los mismos estudios analizados en el metaanálisis del AFI<sup>(21)</sup>, no incluyó a los pacientes con AVE previo (aproximadamente 6%). Los end-points (objetivos) del análisis fueron diferentes a los del AFI.

Los investigadores manifiestan que estos objetivos son más “duros” (menos sometidos a bias o sesgo del observador) y además más interesantes desde el punto de vista clínico por lo cual se reanalizó toda la población

sobre la base de estas nuevas definiciones de objetivos.

Además consideraron que solo ingresaron a los estudios analizados 6% de los pacientes con FA y que las condiciones que se dan en un estudio experimental distan mucho de lo que se observa en la práctica habitual.

De acuerdo con los resultados obtenidos y a las consideraciones arriba mencionadas, estos autores no consideran que la relación riesgo-beneficio sea tan favorable.

Nosotros consideramos que los estudios analizados no son equivalentes, y que cada uno, con su propio perfil metodológico, fue afinando un poco la puntería.

Los objetivos del diseño original no son equivalentes, se mezclan aquí estudios con pacientes con edades más altas y más bajas y con diferentes grados de anticoagulación, diferentes plazos de seguimiento y sobre todo se realiza una nueva definición de los objetivos reclasificándose los eventos, cuando los estudios no fueron diseñados de esa manera.

No estamos muy convencidos de que se pueda obtener un resultado útil de los metaanálisis en estas condiciones en que hubo tantas diferencias en los protocolos, aun así el resultado neto de este estudio fue que la warfarina disminuye el riesgo de AVE mayor en forma estadísticamente significativa.

#### **Metaanálisis sobre aspirina en la prevención primaria**

(Ya se analizaron el AFASAK, el SPAF y PATAF en sus ramas correspondientes).

#### **The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. AFT<sup>(23)</sup>**

##### *Objetivo*

Determinar el efecto de la AAS en la prevención de AVE en pacientes con FA sin cardiopatía valvular mitral.

##### *Población*

Pacientes de los estudios AFASAK, SPAF1 y EAFT (prevención secundaria).

##### *Diseño*

Se analizaron en forma conjunta los datos de los estudios antes mencionados realizándose un metaanálisis con ellos.

##### *Resultados*

El riesgo relativo en el análisis de todos los grupos fue de 21% (CI95%, 0- 0,38, p=0,05).

Esto significa que se obtiene una modesta reducción del riesgo con aspirina.

#### **Estudios de prevención secundaria**

#### **EAFT<sup>(24)</sup>**

##### *Objetivo*

Establecer el valor preventivo de la anticoagulación y la AAS en pacientes con FA no valvular reumática y con AIT reciente (prevención secundaria).

##### *Diseño*

Randomizado, semiabierto, controlado con seguimiento entre 1 y 4,6 años (2, 3 años medio).

##### *Población*

1.007 pacientes con FA no valvular reumática, mayores de 25 años que hubieran sufrido un AIT o un AVE con mínima repercusión en los tres meses previos con FA coincidente con el episodio o episodios de FA paroxística en las 24 horas previas.

##### *Tratamiento*

Una rama fue randomizada a warfarina con una meta de INR de 2,5-4,0; AAS 300 mg o placebo y otra, que no era elegible para anticoagulación, fue randomizada para AAS 300 mg o placebo.

##### *Resultados*

Se destaca que la edad promedio de este estudio fue de 71 años en la rama 1 y 77 años en la rama 2.

##### *AVE nuevo*

4%/año, grupo warfarina (abatimiento significativo con RR 62%)  
12%/año, grupo placebo  
10%/año, grupo AAS rama 1 + 2 (disminución no significativa)  
12 %/año, grupo placebo rama 1 + 2

Sangrados 2,8%/año, grupo warfarina  
0,9%/año, grupo AAS

##### *Comentario*

Estudio de prevención secundaria que mostró que la warfarina reduce el riesgo de embolismo, muerte vascular e infarto de miocardio.

Las dosis más efectivas fueron aquellas que consiguieron un INR de 2 a 3,9.

Encima de 5 de INR hubo sangrado mayor.

La AAS (300 mg/d) no obtuvo un resultado estadísticamente significativo.

Se destaca que la incidencia de AVE en esta población es muy elevada, debido a que constituye una subpoblación de muy alto riesgo por haber presentado AVE previo.

**Estudios sobre incidencia de pacientes anticoagulados y grado de anticoagulación**

**Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long term care setting<sup>(25)</sup>**

*Objetivo*

Evaluar la prevalencia de la FA, la proporción de pacientes anticoagulados y la calidad de la monitorización del nivel de anticoagulación.

*Población*

Treinta instituciones de internación prolongada (6.437 camas total) en New England (Estados Unidos), Quebec y Ontario (Canadá).

*Resultado*

El 7,5% de los pacientes eran portadores de FA y 32% de ellos se encontraban anticoagulados.

El nivel de anticoagulación se encontraba fuera de rango, ya sea en más o en menos 60% del tiempo.

*Comentario*

La FA, como era de preverse, es más frecuente en la medida que los pacientes son más ancianos, por eso su alta incidencia observada en centros de internación prolongada.

La proporción de pacientes anticoagulados no parece ser tan baja (32%) si se considera que no se discriminó a los pacientes con contraindicaciones para el tratamiento y en comparación con lo que se percibe en Uruguay, en que claramente no están anticoagulados ni siquiera un tercio de los pacientes. De todas maneras que solamente 32% de los pacientes fibrilados reciba anticoagulación no constituye un porcentaje alto. El nivel de anticoagulación no está adecuadamente controlado.

**Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation<sup>(26)</sup>**

*Objetivo*

Examinar la tendencia y predictores nacionales en el uso de warfarina en la FA.

*Población*

Se utilizó una muestra representativa (1.125) de las visitas a consultorio entre 1989 y 1996 de los registros del National Ambulatory Medical Care Survey (Estados Unidos).

*Resultado*

La utilización de warfarina en los pacientes con FA y sin contraindicaciones subió de 13% en 1989 a 40% en 1996.

Los pacientes anticoagulados correspondieron mayoritariamente a pacientes con un AVE previo.

*Comentario*

La anticoagulación en la FA se utilizó en menos de la mitad de los pacientes en este registro aunque el porcentaje de pacientes anticoagulados aumentó sustancialmente en el período estudiado.

Se observó que un porcentaje elevado de pacientes del registro eran portadores de un AVE previo lo que indica que no se realizó una adecuada prevención primaria.

**Demand for warfarin anticoagulation monitoring in Tayside, Scotland<sup>(27)</sup>**

*Objetivo*

Determinar el número de pacientes que presenta FA y podría beneficiarse de la warfarina.

*Población*

Registros de Medicine Monitoring Unit de la Universidad de Dundee, en Tayside (400.000 habitantes), Escocia, entre 1993 y 1996.

*Resultado*

El porcentaje de pacientes anticoagulados se ha ido incrementando especialmente en los ancianos, pero existe una población de alto riesgo que recibe warfarina en muy bajo porcentaje (35%).

Se anticipa que existirá un incremento de la demanda de anticoagulación que requerirá aumentar la capacidad actual de los servicios sanitarios primarios.

**Warfarin use among patients with atrial fibrillation<sup>(28)</sup>**

*Objetivo*

Evaluar el porcentaje de pacientes mayores portadores de FA que reciben anticoagulantes.

### *Población*

488 pacientes de los registros del Medicare del primer semestre de 1994 con FA y más de 65 años.

### *Resultado*

Sólo 38% de los pacientes sin contraindicaciones para anticoagular recibían warfarina.

En la subpoblación de pacientes con por lo menos un factor de alto riesgo embólico solo estaba recibiendo warfarina 40%.

Si analizamos los pacientes que ingresaron con AVE, observamos que 43% o no estaba anticoagulado o tenía un INR bajo ( $INR < 1,5$ ) mientras que con este nivel de anticoagulación solo se encontraron 20% de los pacientes que no presentaron AVE ( $p=0,05$ ).

### *Comentario*

Es evidente que existe un porcentaje bajo de pacientes anticoagulados a pesar de presentar factores de riesgo aumentado y sin contraindicaciones.

### **Conclusiones generales**

La FA es una patología muy frecuente en la población general ya que ronda entre 1% y 6% y su incidencia aumenta progresivamente con la edad.

La FA es un factor de riesgo independiente y muy significativo para AVE en presencia de patología valvular o válvula protésica. Cuando se presenta en ausencia de estas patologías mantiene su riesgo significativo para AVE en presencia de los marcadores que más abajo se detallan.

### *Anticoagulación con warfarina*

Todos los estudios de prevención primaria mostraron que la warfarina sódica es efectiva para prevenir el embolismo y en algunos se mostró que disminuye la mortalidad.

Se estudiaron varios regímenes de anticoagulación evaluados según el INR que variaron desde aquellos bajos 1,4 a aquellos altos 4,0

No hubo evidencia que favoreciera la anticoagulación con altas dosis o altos INR.

Las dosis bajas no son protectoras.

El beneficio mayor estaría en INR entre 1,5 y 4,0.

Las poblaciones de alto riesgo son las que más se benefician de la anticoagulación y se han definido algunos elementos clínicos para determinar cómo identificarlas.

Cuando se usa warfarina a dosis útiles de anticoagulación todo el cuerpo de evidencia muestra que aumentan los riesgos de sangrado. Otros estudios muestran que la

anticoagulación con INR más bajos provoca menor sangrado que con INR más elevados.

Otros factores de riesgo para sangrado son: edad mayor de 65 años, hemorragia digestiva previa, AVE previo, situaciones mórbidas concomitantes severas (anemia severa, insuficiencia renal).

En el SPAF II se vio que el sangrado fue mayor en los pacientes de más de 75 años y también se vio que el riesgo de sangrado era mayor con el uso de anticoagulantes (warfarina) que con antiagregantes plaquetarios (aspirina).

Podemos concluir que:

1. Los pacientes con alto riesgo de embolismo deben ser anticoagulados para prevenirlo, reducción estimada de 60%-70%.

2. Los INR más adecuados deben ser entre INR 2 y 3, pues producen la prevención buscada con un aumento del riesgo de sangrado de aproximadamente 1%/año.

Se obtiene así una ecuación muy apropiada entre el riesgo y el beneficio: 60%-70% menos de riesgo de AVE con 1,3%/año de riesgo de sangrado.

3. Los pacientes con alto riesgo de sangrado no deberían recibir anticoagulantes.

4. La edad mayor de 75 años, sobre la base de los resultados del AFASAK (edad media 74 años), SPAF II y SPINAF tienen alto riesgo de embolismo por lo que deberían anticoagularse.

En ellos la prevención primaria es efectiva.

No hay tan alto riesgo de sangrado con INR de 2,5.

Sin embargo debe evaluarse profundamente el paciente de más de 75 años ya que esta cohorte de por sí tiene más alto riesgo de sangrado.

5. Los pacientes jóvenes con bajo riesgo de embolismo (ausencia de los marcadores que se consideran a continuación) podrían no anticoagularse y sí antiagregarse, obteniéndose un nivel más bajo aun de embolismo. (AFSAK II, SPINAF).

Los marcadores de riesgo son los siguientes (cuadro 1):

Cardiopatía estructural (BATAAF)

Historia de infarto (AFSAK)

Angina (BATAAF, SPINAF)

Estenosis mitral

Insuficiencia cardíaca moderada o severa (SPAF)

Tirotoxicosis

Historia de hipertensión arterial >160 mmHg de sistólica (aún bajo tratamiento), (SPAF)

AVE o AIT previo (EAFT)

Edad aumentada >65 años (BATAAF)

Sexo femenino (más de 65 años)

Diabetes mellitus (SPAF)

Embolismo arterial previo (SPAF)

**Cuadro 1.** Principales marcadores de riesgo para AVE

<p>Cardiopatía estructural</p> <p>Historia de infarto</p> <p>Angina</p> <p>Estenosis mitral</p> <p>Disfunción cardíaca moderada o severa</p> <p>Tirotoxicosis</p> <p>Historia de hipertensión arterial &gt;160 mmHg de sistólica (aun bajo tratamiento)</p> <p>AVE o AIT previo</p> <p>Edad aumentada &gt;65 años</p> <p>Sexo femenino (más de 65 años)</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Embolismo arterial previo</p> <p>Dilatación atrial o ventricular izquierda por ecocardiograma</p> <p>Se observan los principales marcadores de riesgo para accidente vascular encefálico (AVE) de acuerdo a lo que surge de los diferentes estudios epidemiológicos y de prevención primaria analizados en el texto.</p>
--

AIT: accidente isquémico transitorio

Dilatación atrial o ventricular izquierda por ecocardiograma (SPAF)

En la figura 1 se muestra un algoritmo que describe cómo actuar sobre la base de este análisis.

6. Existe un porcentaje bajo de pacientes con FA que son anticoagulados a pesar de no tener contraindicaciones para ello y de tener alto riesgo embólico como se observa en los estudios analizados sobre incidencia y nivel de anticoagulación<sup>(29)</sup>.

Los mismos estudios mostraron que el INR alcanzado era relativamente bajo en relación a las recomendaciones que surgen de los estudios de prevención primaria.

Se aguarda un incremento de los pacientes anticoagulados debido al incremento esperado de la patología estructural cardíaca que progresa a etapas posteriores, al incremento de la población anciana con mayor tasa de FA y a la mayor confianza en esta terapéutica, basada en los resultados de los estudios analizados<sup>(30)</sup>.

#### *Antiagregación con aspirina*

La aspirina fue estudiada en el AFASAK (en este no mostró utilidad significativa con dosis de 75 mg).

El SPAF mostró disminución significativa desde el punto de vista estadístico y clínico.

El SPAF II mostró que es menos efectiva que la warfa-

rina pero no se comparó con placebo. En este estudio en realidad ninguno de los dos tratamientos muestran des-censos clínicamente significativos.

Sin embargo la warfarina es más efectiva que la AAS para evitar el embolismo y la muerte en los pacientes con fibrilación auricular sin cardiopatía valvular reumática.

La asociación de ambos fármacos (warfarina y AAS) no es más efectiva y tiene mayor riesgo de sangrado. (SPAF III).

En prevención secundaria no se observó diferencias significativas entre aspirina y placebo. (EAFT).

#### *Fibrilación auricular crónica y aguda paroxística*

El BAATAF mostró que los pacientes con FA crónica y FA paroxística tienen igual riesgo de AVE. EL AFI lo confirmó.

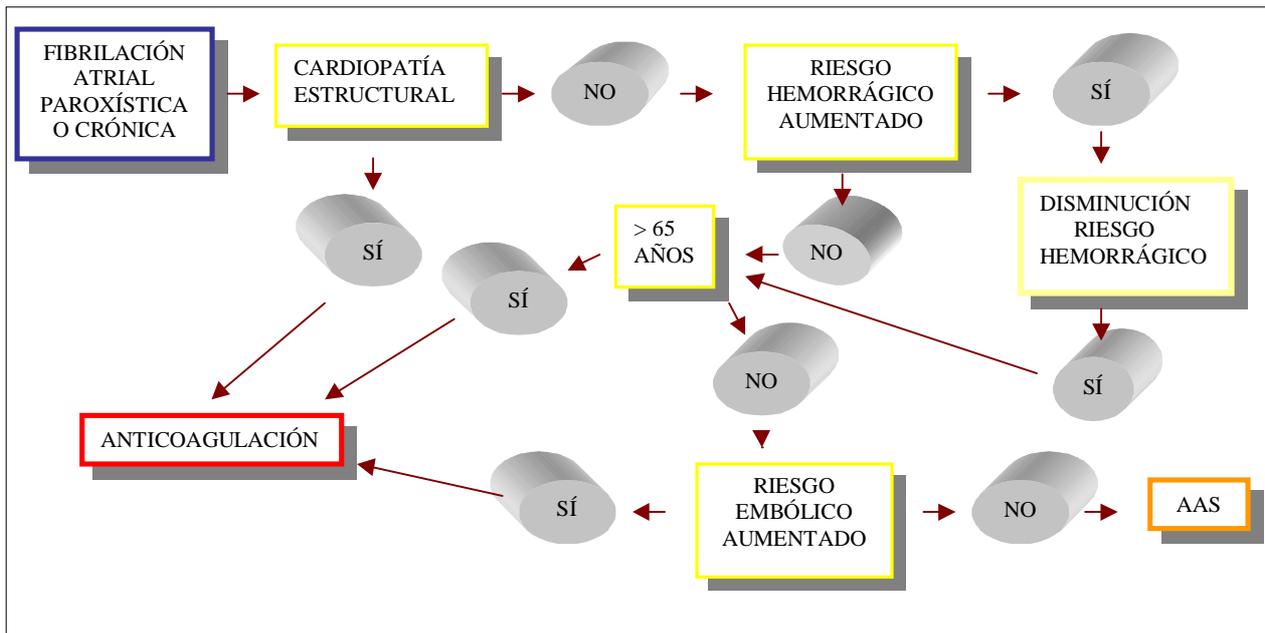
#### *Prevención secundaria*

Estudios de prevención secundaria han mostrado que el riesgo de nuevo AVE en pacientes que ya presentaron otro previo (incluso AIT) es mayor.

El estudio EAFT mostró que la prevención secundaria con warfarina a dosis que obtengan INR de 2 a 4 es efectiva.

La AAS no lo es (dosis de 300 mg/día).

El riesgo de sangrado mayor fue relativamente bajo.



**Figura 1.** Algoritmo sobre anticoagulación en pacientes con fibrilación atrial. Se observan las diferentes situaciones de riesgo embólico que puede presentar un determinado paciente y como actuar.

### Conclusión final

Podemos afirmar que el beneficio de anticoagular con warfarina sódica excede el riesgo de no hacerlo, siempre que no exista un riesgo previo elevado de sangrado, tanto en prevención primaria como secundaria, principalmente en pacientes con factores de riesgo embólico elevado, aun en ausencia de cardiopatía estructural.

Los niveles más eficientes de anticoagulación rondan en un INR de 2 a 3.

Se obtendrá, de esta manera, un abatimiento significativo desde el punto de vista estadístico y principalmente desde el punto de vista clínico, de la incidencia de AVE.

Solo aquellos pacientes jóvenes sin factores de riesgo embolígeno podrían no anticoagularse.

### Summary

Atrial fibrillation is one of the most frequent arrhythmia in the overall population. In carriers of atrial fibrillation, risk factors for stroke and systemic embolism are 5 to 7 times higher even in a healthy heart.

Anticoagulation diminishes risks for stroke but increases risks for bleeding.

The aim of the article is therefore to determine the current knowledge on this issue in order to guide future therapies.

An exhaustive review on the medical literature has been conducted, selecting and analyzing the most relevant articles to guide clinicians who face atrial fibrillation cases

in absence of structural cardiopathy.

We concluded that both in primary and secondary prevention, benefits of anticoagulation in atrial fibrillation exceeds risks as compared to risks in case of avoiding it unless prior increased bleeding risk is determined.

Benefits are higher in patients with increased risk for systemic embolism. Main markers of risk for embolism found in the literature are described.

Anticoagulation is not necessarily recommended in young patients who did not show risk factors for embolism.

The anticoagulation level with best risk-benefit equation is 2-3 of the International Normalized Ratio (INR) since it diminishes risks for embolism in 70 percent with a bleeding risk of 1 percent a year.

### Résumé

La Fibrillation Auriculaire (FA) est une des arythmies des plus fréquentes dans la population générale et constitue en outre un facteur d'augmentation de risque de 5-7 fois pour accident vasculaire encéphalique (AVE) et embolie systémique, même si on perçoit un coeur apparemment sain.

L'anticoagulation permet de diminuer le risque d'Accident Vasculaire, cependant, elle augmente le risque de saignement.

Ce travail a pour but de déterminer exactement l'état de connaissances actuelles sur ce thème, afin d'orienter la meilleure thérapeutique.

Pour ce faire, on a fait une révision exhaustive de la

littérature, tout en relevant les travaux les plus remarquables, et puis on les a analysés afin de déterminer quelle est l'information fournie par chacun; cela a permis de créer un recueil ordonné et sélectif d'évidences qui déterminent comment doit agir le médecin face à la FA sans évidence de cardiopathie structurelle.

On conclut que le bénéfice de l'anticoagulation à la FA est au-delà du risque de ne pas la faire, s'il n'existe pas de risque préalable augmenté de saignement, soit en prévention primaire soit en secondaire.

Le bénéfice en est plus grand pour les patients à risque emboligène augmenté.

On y fait la description des principaux marqueurs de risque d'embolie trouvés à la littérature.

Les patients jeunes, n'ayant pas de facteurs de risque d'embolie, pourraient ne pas s'anticoaguler.

Le niveau d'anticoagulation à meilleure relation risque-bénéfice est de 2-3 de Relation Normalisée Internationale (INR), puisqu'il réduit 70% environ le risque d'embolie, avec un risque de saignement annuel de 1%.

## Bibliografía

1. **Wolf P, Abbott R, Kannel W.** Atrial Fibrillation: A major contribution to the stroke in the elderly: the Framingham study. *Arch Intern Med* 1987; 147:1561-4.
2. **National Heart Lung and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation.** Atrial fibrillation: Current understanding and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7): 1830-4.
3. **Weeldom NM.** Atrial fibrillation and anticoagulation therapy. *Eur Heart J* 1995; 16: 302-12.
4. **Wolf P, Dawbr T, Thomas HE.** Epidemiologic Assesment of chronic atrial fibrillation and stroke: The Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
5. **Kannel W, Abbott R, Savage DD.** Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
6. **Friedman GD, Loveland DB, Ehlirch SP.** Relationship of stroke to other cardiovascular disease. *Circulation* 1986; 38: 533-41.
7. **Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Haes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al.** Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27(10): 1760-4.
8. **Candelise L, Pinardi G, Morabito A, and the Italian Acute Stroke Study Group.** Mortality in Acute Stroke with atrial fibrillation. *Stroke* 1991; 22: 169-74.
9. **Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA.** Independent risk factor for atrial fibrillation in a population - based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271(11): 840-4.
10. **Wolf P, Abbott R, Kannel W.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
11. **Dish DL, Greenberg ML, Hlzberger PT.** A Markov decision analysis comparing warfarin, quinidina and low dose amiodarone. *Ann Intern Med* 1994; 120: 449.
12. **Petersen P, Boyseng, Godfredsen V, Andersen EA, Andersen B.** Flimmer Aspirin Antikoagulation Study. Copenhagen AFASAK. *Lancet* 1989; I: 175-9.
13. **BAATAF.** The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323(22): 1505-11.
- 14a. **SPAF.** Stroke prevention in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 322(2): 863-8.
- 14b. **SPAF.** Stroke prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation* 1991; 84: 527-39.
15. **SPAF II.** Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
16. **SPAF III.** Adjusted dose-warfarin versus low intensity, fixed/dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
17. **Connolly SJ, Laupaucis A, Gent M, Roberts RS, Cairns TA, Joyner C.** Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study (CAFA). *J Amer Coll Cardiol* 1991; 18: 349-5.
18. **Ezekowitz MD, Brighers SL, James KE, Carliner N, Colling R, Gornic C et al.** Stroke prevention in non reumatic Atrial Fibrillation (SPINAF). *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.
19. **PATAF.** Knottnerus JA, Hellemons, BSP, Langenberg M et al. Primary preventive effects of anticoagulants and Acetylsalicylic Acid on Arterial Thrombo-embolism in patients with non valvular Atrial Fibrillation in general practice.
20. **Hylek EM, Skates SJ, Sheehan 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(8): 540-6.
21. **Atrial Fibrillation Investigators (AFI).** Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
22. **Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian.** Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. *A Can J Cardiol* 1997; 13(9): 811-5.
23. **Atrial Fibrillation Investigators (AFI).** The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237-40.
24. **EAFT.** European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
25. **Gurwitz JH, Monette J, Rochon P, Eckler M, Avron J.** Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long term care setting. *J Arch Intern Med* 1997; 157: 978-84.
26. **Stafford RS, Singer D.** Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 97(13): 1231-3.
27. **Evans JM, Hendersom LE, Goudie B, MacDonald TM, Davey PG.** Demand for warfarin anticoagulation monitoring in Tayside, Scotland. *Helth Bull (Edinburg)* 1997; 55(2): 88-93.
28. **Brass LM, Krumholtz HM, Scinto JM, Radford M.** Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Sroke* 1997; (12): 2382-9.
29. **Morley J, Marinchack R, Rials SJ, Kowey P.** Atrial fibrillation. Anticoagulation and stroke. *Am J Cardiol* 1996; 77(3):38-44.
30. **Hardman S, Cowie MR.** Anticoagulation in heart disease. *BMJ* 1999; 318: 238-44.