

Terapia antitrombótica en Fibrilación Auricular: Meta-Análisis

Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis.

Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Ann Intern Med;1999;131:492-501.

Objetivo

Caracterizar la eficacia y seguridad de agentes antiplaquetarios y anti-coagulantes en la Fibrilación Auricular (FA).

Fuente de Datos

Ensayos aleatorizados identificados por la estrategia de búsqueda del grupo revisor de Accidente Cerebrovascular (ACV) de la Colaboración Cochrane además de la base de datos OVID/MEDLINE.

Selección de Estudios

Todo ensayo aleatorizado que evalúe antitrombóticos (>3 meses) en pacientes con FA no valvular. También se incluyeron estudios no ciegos (evaluados mediante análisis de sensibilidad*).

Extracción de Datos

Dos investigadores independientes extrajeron los datos y siguientes resultados por intención de tratar: ACV totales (ACVT); ACV Isquémicos (ACVI), excluyendo los transitorios (AIT); Hemorragia Intracranial (HIC); Mortalidad Total y Hemorragia Extracranial mayor (HEC).

Resultados principales

Se seleccionaron 16 ensayos (9874 participantes con un seguimiento medio de 1.7 años) (tabla 1). En seis estudios de warfarina a dosis ajustada (n=2900) el ACV disminuyó 62%, partiendo de riesgos anual basales (grupo placebo) de 4.6% en prevención primaria y 12.3% en secundaria. Las HEC aumentaron 0,3% al año (basales 0.6%), mientras que las HIC aumentaron no significativamente 0,2% al año (placebo 0.1%). En seis ensayos de aspirina (n=3119) el ACV disminuyó 22% partiendo de riesgos anual basales de 5.2% en prevención primaria y 12.9% en secundaria. La AAS mostró una RRR 62% de ACV no discapacitantes pero sólo de 17% (p>0.2) para los discapacitantes; y la tasa anual de HIC fue 0.2%. La mortalidad total disminuyó no significativamente 16% (-5 a 33%) a diferencia de la warfarina que la redujo 22% (2 a 38%). Los datos de dipiridamol son aún insuficientes. En cinco ensayos (n=2837), la warfarina a dosis ajustada (RIN 2.2-3.1 en prevención 1aria y 2.9 en 2aria) fue más eficaz que la aspirina (RRR 36%, IC95% 14-52%). Excluyendo los resultados del SPAF II (alto RIN y cohorte muy añosa) el NNT de warfarina comparada con aspirina fue de 167 en prevención 1aria y de 14 en 2aria. Con warfarina se duplicaron las HIC y las HEC (aumento absoluto de 0.2% al año). La reducción en mortalidad total fue no significativa.

Conclusión

Tanto las dosis ajustadas de warfarina como la aspirina reducen el ACV en pacientes con FA, pero la warfarina es considerablemente más eficaz que la aspirina. El beneficio de la terapia antitrombótica no es oscurecido por las hemorragias mayores. Su uso juicioso, acorde a los riesgos del paciente, reduce significativamente el ACV en pacientes con FA.

Tabla 1. Terapia antitrombótica y Prevención de ACV totales (Isquémicos + hemorrágicos)

Dosis ajustada de Warfarina vs Placebo						
Estudios	Prevención	RIN / dosis	Pacientes	RRR (IC95%)	RRA (anual)	NNT
Subtotal	1aria	1.4-4.5	2461	59%	2.7%	37
EAFI	2aria	2.5-4	439	68%	8.4%	12
Total	1aria/2aria	2-2.6	2900	62%(48-72%)	3.1%	32
Mortalidad				26%(4-43%)	1.6%	63
Antiplaquetarios vs Placebo						
Subtotal	1aria	25mg/12Hs a 1300mg/d	2062	29%	1.5%	67
Subtotal	2aria		1057	19%	2.5%	40
Total	1aria/ 2aria		3119	22%(2-38%)	1.7%	59
Dosis ajustada de Warfarina vs otros esquemas antitrombóticos						
Total 1	1aria/2aria	WA vs AAS	2837	36%(14-52%)	0.8%	125
SPAF III	1aria	WA vs I8F+ASS	1044	73%	6.2%	16
AFASAK II	2aria	WBF vs AAS	341	-1%	-0.2%	-
SIFA	2aria	WA vs I	916	21%(-54-60)	1% NS	100
Total 2	1aria	WA vs WBF	893	38%(-20-68%)	1%NS	-

WA: Warfarina a dosis ajustadas; WBA: Warfarina a dosis bajas o fijas; RIN: Razón Internacional Normalizada, NS: No significativo, WBF: Warfarina a dosis bajas fijas.

RRR: Reducción de Riesgo Relativo; RRA: RR Absoluto; NNT: NO Necesario para Tratar.

Fuente de financiamiento: no se menciona.

COMENTARIO

La FA es la arritmia sostenida más frecuente y una causa importante de morbimortalidad cardio y cerebrovascular (aumenta 1.5-1.9 la mortalidad total y la tasa anual de ACV es de 4.5% en pacientes no anticoagulados).^{1, 2} El presente meta-análisis, que incluye todos los ensayos actualmente disponibles, demuestra inequívocamente que la warfarina a dosis ajustada reduce sustancialmente, no sólo los ACV isquémicos (65%) sino también isquémicos + hemorrágicos (~ 60%). Es claro, entonces, que el mayor riesgo de hemorragia de ningún modo debilita el enorme beneficio de la anticoagulación ni siquiera en pacientes de bajo riesgo (tabla 2). La warfarina reduce un 40% más ACV que la aspirina, que mostró un modesto y menos consistente efecto de 20%. La aspirina parece reducir principalmente los ACV no discapacitantes y no aumenta las HEC en ensayos de FA pero sí (y a aún a bajas dosis) en estudios de pacientes sin FA.^{3, 4} Por otro lado debe enfatizarse la heterogeneidad de la FA en cuanto al riesgo de ACV (tabla 2). Los pacientes con factores de riesgo (ACV o AIT; hipertensión arterial; edad >75 años; disfunción ventricular izquierda; valvulopatía o \pm 2 factores de riesgo débiles (enfermedad coronaria; diabetes; edad 65 a 75 años y tirotoxicosis)⁵, y en particular los pacientes ancianos con factores de riesgo son quienes más se beneficiarían con

la anticoagulación y paradójicamente los menos tratados por temor a las complicaciones hemorrágicas.^{1, 2, 5} Los pacientes sin factores de riesgo, <65 años (bajo riesgo) deberían recibir aspirina 325 mg/día y entre 65-75 años (riesgo moderado) aspirina o anticoagulación según preferencias y riesgo. El resto de los pacientes (>3/4 partes) con factores de riesgo o >75 años deben anticoagularse con un prudente RIN de 2-3 y controlarse mensualmente (los mayores beneficios fueron vistos en ensayos con RIN de sólo 1.4 a 2.8). Los esquemas según estratificación de riesgo surgen de recomendaciones de expertos y deberían ser validados en estudios clínicos. Hasta tanto nada reemplazará el juicioso uso de la terapia antitrombótica tendiente a reducir el considerable riesgo de ACV en pacientes con FA.

Tabla 2. Tamaño del efecto según el riesgo en pacientes con FA

		Prevención 1aria (ACV totales)			Prevención 2aria (ACV totales)	HEC mayores
		Riesgo Bajo	Moderado	Alto		
% Eventos/año (sin tratamiento)		1%	3.5%	6%	12%	0.6%
Eventos ahorrados (↓) u ocasionados (↑) cada 1000 pacientes tratados	WA vs No tratamiento	↓6	↓21	↓36	↓72	↑3
	AAS vs No tratamiento	↓2	↓7	↓12	↓24	↑1
	WA vs AAS	↓4	↓14	↓24	↓48	↑2

*Ver glosario

Dr. Agustín Ciapponi

Unidad de Medicina Familiar. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

- Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Chest 1998; 114:5795-5895.
- Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al. Prevention of Stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 1998;51:674-681.
- Meade TW, Wilkes HC, Kelleher CC et al. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council General Practice Research Framework. Lancet 1998;352:233-41.
- Hansson L, Zanchetti Acarruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Hot Study Group. Lancet 1998;351:1755-62. Ezekowitz MD. Atrial Fibrillation: The Epidemic of the new millenium. Ann Intern Med;1999;131:537-8.
- Ciapponi A. Guía de tratamiento de la fibrilación auricular (2da parte). Evidencia en Atención Primaria. 1999 Mayo-Junio Vol 2 NO 3:87-90.