

Editorial

Avances incompletos en la estratificación del riesgo de ictus en la fibrilación auricular

The Improved but Unfinished Business of Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation

Amitava Banerjee^a, Francisco Marín^{a,b} y Gregory Y.H. Lip^{a,*}

^a University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, Reino Unido

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

Historia del artículo:

On-line el 17 de junio de 2011

Con un riesgo estimado a lo largo de la vida de 1/4 personas de edad > 40 años¹, la fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en todo el mundo y comporta una considerable carga de morbimortalidad por ictus y tromboembolia (TE). Al igual que ocurre en otros ámbitos de la medicina cardiovascular (p. ej., síndrome coronario agudo²), los esquemas de estratificación del riesgo de FA tienen como objetivo individualizar la predicción del riesgo de la enfermedad, con objeto de orientar los tratamientos tanto en la prevención primaria como en la secundaria. Además, la mejora de los esquemas de estratificación del riesgo de FA permitirá a los clínicos tratar a los pacientes con mayor riesgo de ictus y TE y obviar el tratamiento de los pacientes cuyo riesgo sea insignificante. Dado que la anticoagulación oral (AO) es la medicación más efectiva para prevenir el TE en la FA, en la actualidad se está produciendo un cambio de paradigma para mejorar la identificación de los pacientes con FA de «riesgo realmente bajo» que no requieren tratamiento antitrombótico, a diferencia de los que tienen uno o más factores de riesgo de ictus, en los que debe considerarse el uso de AO^{3,4}. El proceso de perfeccionamiento y mejora de la estratificación del riesgo requiere validación y comparar las puntuaciones ya existentes con las nuevas en diferentes poblaciones y diferentes escenarios clínicos.

Aunque la FA puede clasificarse como paroxística, persistente o permanente, las guías actuales indican que en los pacientes con FA paroxística debe considerarse que el riesgo de ictus es similar al de la FA persistente o permanente si hay factores de riesgo⁵. Los pacientes de edad < 60 años, con una «FA aislada», definida por la ausencia de antecedentes clínicos y evidencias ecocardiográficas de enfermedad cardiovascular (ECV), tienen un riesgo acumulado de ictus muy bajo, estimado en el 1,3% a 15 años⁵. La probabilidad de ictus en pacientes jóvenes con una FA aislada aumenta con la edad y con la aparición de factores de riesgo. Así pues, es esencial volver a evaluar regularmente los factores de riesgo si se pretende prevenir el ictus en los pacientes con FA a lo largo del tiempo.

La puntuación CHADS₂ (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Doubled]); es decir, insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]) es la más comúnmente utilizada y ha sido ampliamente validada como sistema de puntuación del riesgo en los pacientes con FA⁶. Utiliza información procedente de los antecedentes del paciente, es decir, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus e ictus (2 puntos). Actualmente el tratamiento de AO se considera indicado en los pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2⁵. Sin embargo, el riesgo de ictus aumenta de manera continua desde CHADS₂ = 0 hasta CHADS₂ = 6, y se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento AO en pacientes con CHADS₂ = 1^{3,7}. Karthikeyan et al⁸ han comentado las principales limitaciones de la puntuación CHADS₂.

El sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASc (Cardiac failure or dysfunction, Hypertension, Age ≥75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled]-Vascular disease, Age 65-74 and Sex category [Female]); es decir, insuficiencia o disfunción cardíacas, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes, ictus [doble]-enfermedad vascular, edad de 65-74 años y sexo [femenino]) surgió tras apreciarse que la predicción del riesgo de ictus con la puntuación CHADS₂ puede mejorarse con la inclusión de datos de factores de riesgo de TE frecuentes basados en poblaciones de pacientes de la práctica clínica real, en vez de en datos de cohortes de ensayos⁹. La puntuación CHA₂DS₂-VASc incorpora los antecedentes de enfermedad vascular (1 punto), asigna 1 punto al sexo femenino y divide la edad en los grupos de menores de 65 años (0 puntos), 65-74 años (1 punto) y mayores de 75 años (2 puntos). El nuevo sistema de puntuación¹⁰ tiene mejor valor predictivo (según lo determinado con el parámetro estadístico c) para el ictus y el TE, y clasifica como con riesgo bajo de ictus a un número de pacientes comparativamente inferior al de la puntuación CHADS₂. De hecho, en las guías recientes⁵ se señala que hay que considerar el uso de AO en pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 y que dicho tratamiento está indicado en los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2.

En su artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Rodríguez-Mañero et al¹¹ describen el impacto del esquema de estratificación del riesgo CHA₂DS₂-VASc para el ictus y el TE en una población europea de pacientes con FA. Los autores realizaron un estudio transversal multicéntrico de la prevalencia de FA y los factores de riesgo asociados a ella. La población adulta en estudio se reclutó en consultas ambulatorias de cardiología (10,9%) y de

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.03.014, Rev Esp Cardiol. 2011;649-53

* Autor para correspondencia: University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham B18 7QH, Reino Unido.

Correo electrónico: g.y.h.lip@bham.ac.uk (Gregory Y.H. Lip).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

atención primaria (89,1%). En consonancia con lo indicado por estudios previos de la FA, la población con FA estudiada fue de más edad y con mayor carga de factores de riesgo y de ECV que lo observado en la población sin FA. Es interesante señalar que el 77,3% de los pacientes con FA presentaban un perfil de riesgo de TE de moderado a alto (puntuación CHADS₂ ≥ 2), lo que, según las actuales guías de la Sociedad Europea de Cardiología, justificaría un tratamiento crónico con AO⁵. En sus pacientes de edad < 75 años, el 42,3% tenía una puntuación CHA₂DS₂-VASc = 2; un 23,7%, CHA₂DS₂-VASc = 3, y un 1,1%, CHA₂DS₂-VASc = 4. Esto significa que en muchos pacientes con puntuación CHADS₂ < 2 y sin contraindicaciones habrá una indicación para el uso de AO, según lo establecido en las guías actuales⁵.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes con FA son atendidos en todo tipo de centros de asistencia sanitaria. El contexto clínico y la población en la que se utiliza una puntuación de riesgo son factores importantes que influyen en las prevalencias de FA, factores de riesgo cardiovascular y ECV y las probabilidades pretest de ictus y TE. Por ejemplo, el riesgo de ictus será mayor en los pacientes atendidos en prevención secundaria y en consultas especializadas. En el estudio transversal de Rodríguez-Mañero et al¹¹, la población procedía principalmente del ámbito de la primaria, pero un 10,9% era de consultas ambulatorias de cardiología. Las características de los pacientes y la práctica clínica de los médicos podrían ser muy diferentes en estos dos ámbitos asistenciales y tal vez los resultados debieran presentarse por cada subgrupo; ello permitiría la comparación entre ellos, facilitar la realización de análisis adecuados y evitaría posibles confusiones en las asociaciones observadas.

NECESIDAD DE UNA VALIDACIÓN PROSPECTIVA

Los análisis transversales como los del estudio de Rodríguez-Mañero et al¹¹ son importantes para ilustrar las prácticas terapéuticas actuales respecto a los AO. Aunque los autores resaltan la proporción de pacientes elegibles para el empleo de AO que reciben realmente estos fármacos, no pueden evaluar la exactitud de los actuales sistemas de puntuación del riesgo en la predicción del ictus y la TE en los pacientes que están en FA.

Los esquemas de estratificación del riesgo requieren una validación en cohortes prospectivas de base poblacional para obtener la información más sólida respecto a la validez y la exactitud de la predicción del riesgo con el empleo de esa puntuación específica. La investigación realizada en cohortes prospectivas con un seguimiento a más largo plazo permitirá informar el uso de las puntuaciones de ictus y de hemorragia en la predicción del riesgo en periodos más largos. Dado el riesgo elevado de FA a lo largo de la vida, es preciso caracterizar el riesgo de ictus y TE incidente y recurrente a largo plazo para evaluar con mayor exactitud el riesgo de los pacientes con FA individuales a lo largo de su vida.

En un reciente estudio, se utilizaron datos de un registro de población de Dinamarca para evaluar prospectivamente la puntuación CHA₂DS₂-VASc en 73.538 pacientes con FA no tratados con AO en ese país en el periodo 1997-2006¹⁰. En los pacientes con «riesgo bajo» (puntuación = 0), la tasa de TE por 100 años-persona fue de 1,67 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,47-1,89) con la CHADS₂ y de 0,78 (IC del 95%, 0,58-1,04) con la CHA₂DS₂-VASc en el seguimiento realizado a 1 año. En los pacientes con «riesgo intermedio» (puntuación = 1), esta tasa fue de 4,75 (IC del 95%, 4,45-5,07) con la CHADS₂ y 2,01 (IC del 95%, 1,7-2,36) con la

CHA₂DS₂-VASc. Al clasificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio o alto, los valores del parámetro estadístico *c* obtenidos en el seguimiento a 10 años fueron de 0,81 (IC del 95%, 0,8-0,83) con la CHADS₂ y 0,89 (IC del 95%, 0,88-0,9) con la CHA₂DS₂-VASc. Así pues, los pacientes clasificados como en bajo riesgo con la CHADS₂ (puntuación = 0) no eran realmente de bajo riesgo, en comparación con la puntuación CHA₂DS₂-VASc, y esta fue mejor que la CHADS₂ para predecir qué pacientes tenían un riesgo elevado de TE.

En un estudio de validación diferente, se incluyó a un total de 79.844 pacientes con FA de la base de datos General Practice Research Database del Reino Unido, con un seguimiento durante una media de 4 años (y una media de 2,4 años hasta el inicio del tratamiento con AO)¹². El valor del parámetro estadístico *c* con la CHA₂DS₂-VASc fue de 0,67 para la predicción del ictus registrado por el médico general o en el hospital, y de 0,74 para la muerte causada por ictus según lo indicado en los certificados de defunción. La diferencia en el parámetro estadístico *c* calculado para la CHA₂DS₂-VASc entre esos dos estudios ilustra la cuestión antes comentada de que la estratificación del riesgo difiere en función del contexto clínico y de la población en estudio.

NECESIDAD DE ANTICOAGULACIÓN NO CUBIERTA

Una reciente revisión sistemática de 54 estudios relativos a las prácticas terapéuticas actuales en la prevención del ictus en la FA ha subrayado la infrautilización del tratamiento de AO en pacientes con FA y un riesgo elevado de ictus en la práctica clínica real¹³. Según Rodríguez-Mañero et al¹¹, el 41,7% de la población en riesgo bajo a moderado (puntuación CHADS₂ de 0 o 1) no estaba recibiendo tratamiento de AO, y la mayor parte de estos pacientes tenía una edad > 75 años (el 63,4 frente al 36,6% del conjunto de su grupo de edad, en comparación con el 56,8 frente al 43,2% en el grupo de edad < 75 años). Además, los autores comentan que hay «una paradoja en el hecho de que, aunque la inmensa mayoría de los registros médicos han mostrado que los anticoagulantes han sido infrautilizados de manera uniforme, cada nueva edición de las guías clínicas para el tratamiento de pacientes con FA amplía las indicaciones para este tipo de tratamiento». Aun cuando pueda ser así, también es posible que, en la práctica clínica cotidiana, los clínicos estén tratando con anticoagulación a pacientes con una puntuación CHADS₂ = 0 al considerar informalmente algunos de los factores de riesgo adicionales frecuentes de TE —como el sexo femenino, la edad de 65-74 años y la presencia de enfermedad vascular— en su proceso de toma de decisiones. De hecho, un varón de 74 años con una arteriopatía periférica tiene un riesgo muy alto de TE, y la mayoría de los clínicos ofrecería a este paciente hipotético el empleo de AO a pesar de que la puntuación CHADS₂ fuera 0.

La distancia que separa la necesidad de AO de la prescripción de estos fármacos puede dividirse en las siguientes partes: a) valores y preferencias del paciente; b) valores, preferencias y práctica habitual del clínico, y c) características de los pacientes. Las preferencias y los valores del paciente pueden ser consecuencia de una experiencia previa con el uso de AO o de las explicaciones de la experiencia de otros pacientes, y pueden influir de manera importante en el inicio y la adherencia al tratamiento con AO. La práctica habitual y las preferencias del clínico pueden conducir a un aumento o una disminución de la prescripción de AO, según sea el método utilizado para estratificar el riesgo específico de ictus de los pacientes con FA. Por último, las características de los pacientes, tanto respecto a los factores de riesgo como a los antecedentes de TE, influyen en el hecho de que se prescriban o no AO al paciente. Las puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc utilizan criterios ligeramente diferentes para decidir qué pacientes deben recibir

finalmente AO. Probablemente la característica más importante del paciente en relación con la decisión de iniciar la administración de AO sea el riesgo de hemorragia¹⁴. El presente estudio de Rodríguez-Mañero et al¹¹ no aporta datos sobre el riesgo de hemorragia de los pacientes. En consecuencia, no está claro qué proporción de los pacientes con FA que no recibían tratamiento con AO (a pesar de cumplir los criterios para el inicio de este tratamiento) tenían un riesgo elevado de hemorragia.

APLICACIÓN Y SIMPLIFICACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DE RIESGO

Un sistema de puntuación de riesgo ideal debería identificar correctamente a los pacientes con riesgo bajo y evitar el uso innecesario de AO, e identificar además a los pacientes con alto riesgo, de manera que se asegurara el tratamiento de todos ellos. La puntuación CHA₂DS₂-VASC ha producido, de manera uniforme, unos resultados mejores que los de otras puntuaciones del riesgo para identificar a los individuos con «riesgo realmente bajo», en los que no es necesario ningún tratamiento antitrombótico^{9,10,12}. Los pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASC = 0 tienen realmente un riesgo bajo de ictus y no necesitan tratamiento antitrombótico. La anticoagulación oral (o el empleo de ácido acetilsalicílico) puede considerarse en los pacientes con CHA₂DS₂-VASC = 1, y los pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 debieran recibir AO si no hay contraindicaciones para ello⁵.

En el estudio de Rodríguez-Mañero et al¹¹, un 14,4% de los pacientes de este grupo tenía una edad > 75 años (con lo que la puntuación CHA₂DS₂-VASC era 2), y un 40% tenía una edad de 65-74 años. En el grupo de edad de 65-74 años, el 67,1% tenía dos o más factores de riesgo (el 42,3%, una puntuación CHA₂DS₂-VASC = 2; el 23,7%, CHA₂DS₂-VASC = 3, y el 1,1%, CHA₂DS₂-VASC = 4)¹¹. Además, en el 30,7% había un factor de riesgo (CHA₂DS₂-VASC = 1) y debía considerarse el uso de AO (o ácido acetilsalicílico). Sólo el 2,2% no tenía ningún factor de riesgo (CHA₂DS₂-VASC = 0) y su riesgo de ictus era lo bastante bajo como para que no estuviera indicado el empleo de AO. Aunque el porcentaje de pacientes de este estudio con una indicación para el uso de AO (en ausencia de contraindicaciones) aumentaría hasta el 81,5% (el 67,1% de los menores de 75 años y el 14,4% con edad > 75 años como único factor de riesgo), el sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASC haría que se identificara con mayor exactitud a los pacientes en que el riesgo de ictus es insignificante.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Rodríguez-Mañero et al¹¹ también destacan que, en los pacientes con alto riesgo en los que no se utilizan AO, la alternativa terapéutica preferida fue la medicación antiagregante plaquetaria con ácido acetilsalicílico o clopidogrel (67,4%). Además, el 8,9% recibía un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAD), mientras que (y ello es motivo de preocupación) el 23,7% no recibía medicación alguna. Estos datos ponen de relieve la dificultad que comporta trasladar a la práctica clínica lo indicado en las guías basadas en la evidencia cuando se trata del uso de AO en pacientes con FA.

Los datos obtenidos en ensayos clínicos han mostrado de manera clara la superioridad de los AO frente al tratamiento TAD con clopidogrel más ácido acetilsalicílico, así como la ausencia de diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a los episodios hemorrágicos⁵. Aunque el ictus y la TE se reducen con el empleo de TAD en comparación con un tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco, el riesgo de hemorragia aumenta hasta el nivel observado con los AO. El TAD se utiliza a menudo en

pacientes en los que no se considera apropiado el uso de AO, pero la evidencia existente indica que el TAD no debe utilizarse como alternativa terapéutica en los pacientes con un riesgo elevado de hemorragia⁵. Estas consideraciones resaltan la necesidad de una mejora en los tratamientos para la prevención del ictus en la FA.

La introducción de dabigatrán y otros tratamientos nuevos de AO que no requieren un seguimiento con la *international normalized ratio* abre la posibilidad de cambiar las preferencias del paciente y del clínico respecto al uso de AO, lo que puede conducir a una mayor reducción de la distancia que separa la indicación del uso de AO del empleo real de esta medicación en pacientes con FA¹⁵. Sigue habiendo dificultades para ampliar el uso de AO a una proporción cada vez mayor de pacientes con FA de la práctica clínica real que tienen indicación real para el empleo de estos fármacos.

CONFLICTO DE INTERESES

El Prof. Lip ha sido consultor de Bayer, Astellas, Merck, AstraZeneca, Sanofi, BMS/Pfizer y Boehringer, y ha formado parte del panel de conferenciantes de Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer y Sanofi. El Dr. Marín ha recibido una subvención de investigación de Abbott Laboratories y de Boston Scientific. El Dr. Banerjee no declara ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6.
- Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet*. 2008;371:923-31.
- Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS₂ score=1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost*. 2010;103:683-5.
- Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2010;123:484-8.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
- 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.
- Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation—friend or foe? *Thromb Haemost*. 2010;104:45-8.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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.
- Olesen JB, Lip GY, 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: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
- Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Impacto de los nuevos criterios para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:649-53.
- Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39-48.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anti-coagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-45.
- García DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost*. 2010;104:1099-105.
- Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010;104:49-60.