

# Uso de la warfarina en neurología

---

## *Use of warfarin in neurology*

---

Javier Torres Zafra

### RESUMEN

El uso de anticoagulantes orales en neurología cobra cada vez más importancia, el incremento de los casos de fibrilación auricular y su alto riesgo de embolia cerebral con ataques cerebro vasculares de muy mal pronóstico, obligan al neurólogo a conocer muy bien la farmacología clínica de la warfarina y el potencial de los nuevos anticoagulantes orales. El estrecho rango terapéutico de la warfarina, su respuesta anticoagulante impredecible, las interacciones medicamentosas y el uso en pacientes viejos establecen un reto terapéutico para el neurólogo. La adecuada monitorización del nivel de anticoagulación (PT/INR) y la buena comunicación con el paciente paciente disminuyen el número de complicaciones hemorrágicas en el paciente que recibe warfarina.

**PALABRAS CLAVES.** Warfarina, farmacología clínica, fibrilación auricular, vitamina K.

*(Javier Torres Zafra. Uso de la warfarina en neurología. Acta Neurol Colomb 2010;26:25-34).*

### SUMMARY

The use of oral anticoagulants has increasing importance in Neurology. The high prevalence of atrial fibrillation and the high risk of cardiembolic stroke require an adequate knowledge in clinical pharmacology of warfarin and the potential of new anticoagulants. The narrow therapeutic window, the variability in dose response, the interaction with drugs and the use in old people of the warfarin has established a challenge for the neurologist. The laboratory control (PT/INR), the maintenance of a therapeutic level of anticoagulation and the good patient communication decrease the number of hemorrhagic complications.

**KEY WORDS.** Warfarin, pharmacology, atrial fibrillation, vitamin K.

*(Javier Torres Zafra. Alexandra Gómez. Use of warfarin in neurology Acta Neurol Colomb 2010;26:16-25-34).*

---

## INTRODUCCIÓN

El 30% de los ataques cerebro vasculares (ACV) isquémicos es causada por embolia cardíaca y buena parte de ellos pueden prevenirse con el uso adecuado de la anticoagulación oral. Un buen conocimiento de la farmacología básica de estos medicamentos, sus indicaciones precisas, así como la educación y monitorización apropiada del paciente permitirán una disminución de la frecuencia de esta devastadora modalidad de ACV y sus temidas complicaciones hemorrágicas.

## FARMACOLOGÍA BÁSICA

Los antagonistas de la vitamina K, especialmente la warfarina, se han utilizado por más de 60 años como terapia antitrombótica. Su eficacia en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cerebrovascular se ha demostrado a través de evidencia sólida especialmente en fibrilación auricular y válvulas cardíacas protésicas.

Sin embargo, el uso de warfarina establece un reto para el neurólogo por las siguientes razones:

---

Recibido: 22/03/10. Revisado: 11/05/10. Aceptado: 20/05/10.

Javier Torres Zafra, MD. Instructor Neurología Universidad El Bosque. Ex Presidente Asociación Colombiana de Neurología. Departamento Neurociencias, Clínica Shaio, Bogotá, DC – Colombia.

Correo electrónico: jftorza@telmex.net.co

---

---

(i) el gran temor a las complicaciones hemorrágicas intracraneanas y sistémicas que comprometan la vida y funcionalidad del individuo, (ii) el alto porcentaje de pacientes viejos que atienden los neurólogos, (iii) su estrecho rango terapéutico, (iv) la variabilidad en la respuesta a la dosis entre los distintos pacientes debida a factores ambientales y genéticos, (v) la interacción con otros medicamentos y aún la dieta, (vi) la monitorización muchas veces “en caliente” del grado de anticoagulación y (vii) una buena comunicación con el paciente.

### Mecanismo de acción

La warfarina inactiva la vitamina K en los microsomas hepáticos e interfiere así con la formación de los factores de coagulación II (trombina), VII, IX y X. Normalmente la warfarina es una mezcla racémica de dos isómeros ópticamente activos, los enantiómeros S y R. De éstos el S es cinco veces más potente como anticoagulante (1).

La vitamina K presenta una conversión cíclica constante entre su forma oxidada y reducida en presencia de su enzima la óxido reductasa. Por otra parte, el precursor de la protrombina en su N-terminal requiere de una carboxilación en el ácido glutámico para convertirse en protrombina. Y este paso crucial se hace en presencia de la vitamina K reducida con el aporte de una molécula de oxígeno (O<sub>2</sub>) y otra de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Es decir, la warfarina inhibe la reducción de la vitamina K y por tanto no se lleva a cabo la carboxilación del ácido glutámico y por tanto se bloquea la producción de protrombina. Este bloqueo de la carboxilación no sólo afecta la generación de los otros factores dependientes de la vitamina K (VII, IX y X), sino también de otras importantes proteínas anticoagulantes como la C, S y la Z que explica el porqué del efecto procoagulante de la warfarina en su inicio en pacientes depletados de estas proteínas endógenas. En la figura 1 se presenta un esquema de los puntos críticos de la farmacología de la warfarina (1).

### Farmacocinética y farmacodinamia

La warfarina es altamente soluble en agua, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal

y alcanza su concentración sérica máxima en un término de 90 minutos después de la ingesta del medicamento. La warfarina racémica tiene una vida media de 36 a 42 horas (2,3) (la warfarina S de 29 y la R de 45 horas), una vez se absorbe se une a proteínas, especialmente a la albúmina, para acumularse en el hígado donde los dos enantiómeros se metabolizan por vías distintas del citocromo P450. La warfarina S es metabolizada por la enzima CYP2C9, mientras que la R por las enzimas CYP1A2 y CYP3A4.

La relación entre la dosis de warfarina y su respuesta puede afectarse por factores genéticos o externos que modifican su farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y su farmacodinamia (mecanismo de acción, interacción con otros medicamentos, etc.).

### Factores genéticos

Las variaciones genéticas radican en tres puntos principales: en las mutaciones del gen que codifica la enzima del citocromo P450 2C9, en el gen que codifica el complejo 1 de la enzima óxido reductasa de la vitamina K (VKORC1) y en el del propéptido del factor IX. En el caso de la CYP2C9, los alelos mejor documentados de este polimorfismo son el 2C9\*2 o el 2C9\*3 y el 2C9\*1 que alteran el metabolismo oxidativo de la warfarina S y aumentan su vida media por lo que se requiere menor dosis y existe una mayor probabilidad de efectos adversos. El gen del VKORC1 se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 16, sus mutaciones alteran la farmacodinamia de la warfarina y es una de las causas hereditarias de la resistencia a la warfarina. Estas mutaciones ocurren con diferente frecuencia en los distintos grupos étnicos.

Una mutación genética especial es la que afecta el propéptido del factor IX. En condiciones normales la warfarina reduce la actividad de este factor en 1 a 3% mientras que para otros factores dependientes de la vitamina K lo hace en un 30 a 40%. En estos pacientes, afortunadamente menos del 1,5% de la población, hay una marcada susceptibilidad a los anticoagulantes que antagonizan la vitamina K, prolongando demasiado el PT/INR y aumenta el riesgo de sangrado durante la anticoagulación y el manejo de estos pacientes puede ser difícil.

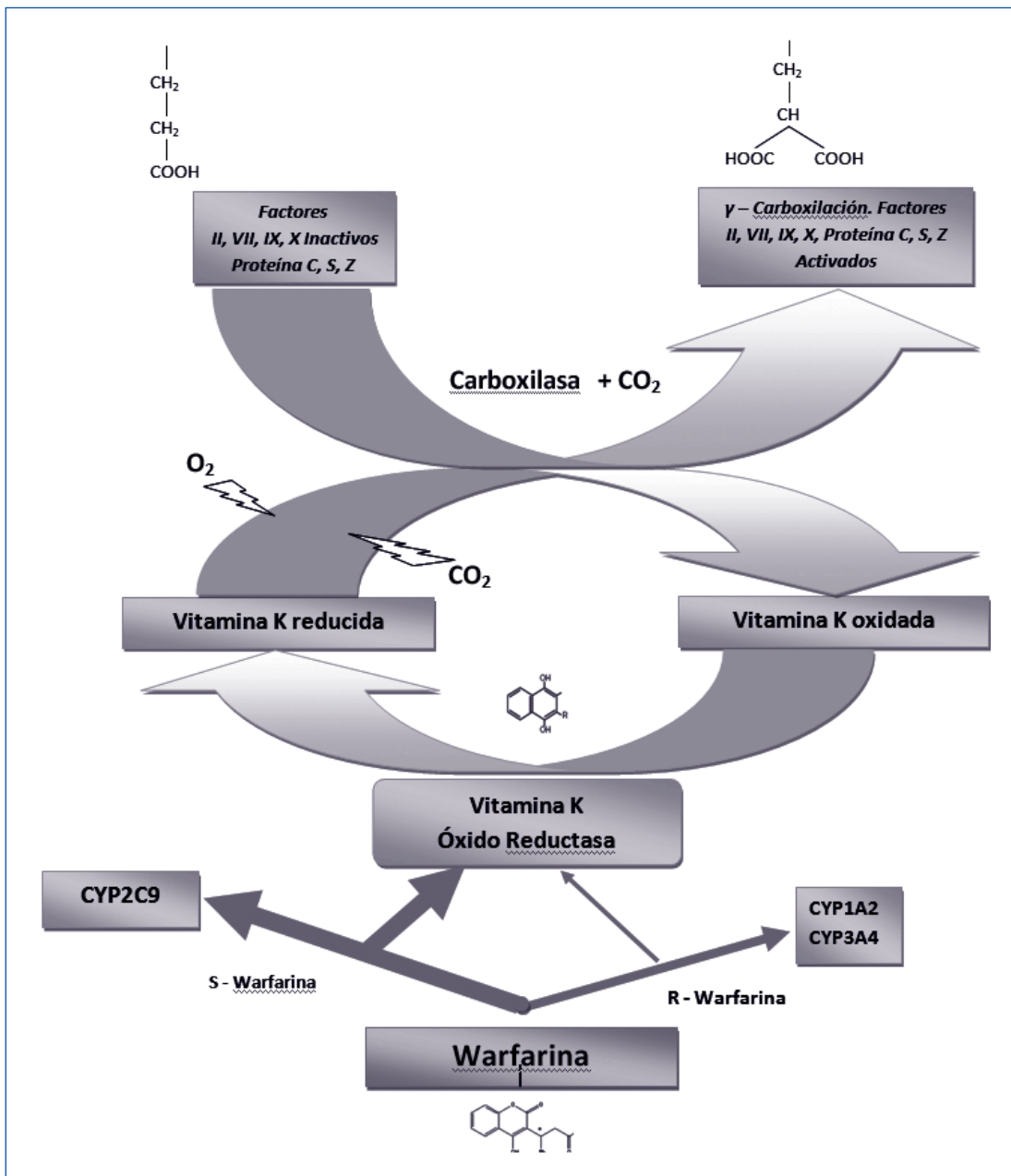


FIGURA 1.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA WARFARINA. LA WARFARINA COMPARTI ESTRUCTURAS QUÍMICAS SIMILARES CON LA VITAMINA K. LA WARFARINA ACTÚA COMO UN INHIBIDOR COMPETITIVO DE LA VITAMINA K ÓXIDO REDUCTASA Y ASÍ BLOQUEA EL CICLO DE LA VITAMINA K CON LO CUAL IMPIDE LA FORMACIÓN DE LA γ-CARBOXILACIÓN DE LOS FACTORES II, VII, IX, X Y DE OTRAS PROTEÍNAS DE LA COAGULACIÓN (1).

---

## Factores externos e interacción medicamentosa

Algunos factores externos tales como medicamentos, dieta y algunas enfermedades pueden alterar la farmacocinética de la warfarina. Esta interacción puede ser por vía estereo selectiva o no selectiva. Las interacciones estereo selectivas del metabolismo oxidativo del enantiómero S de la warfarina son más importantes que las de R por ser más potente como anticoagulante. La fenilbutazona, la sulfipirazona, el metronidazol y el trimetoprim-sulfa inhiben la degradación de la forma S y potencian el efecto anticoagulante de la warfarina, mientras que el omeprazol y la cimetidina inhiben el de la forma R y afectan levemente el PT/INR de pacientes tratados con warfarina. Medicamentos como la amiodarona inhiben el metabolismo tanto de la forma S y R y potencian la anticoagulación con warfarina.

Por el contrario el metabolismo hepático de la warfarina puede aumentarse por los barbitúricos, la carbamazepina, la rifampicina o la azatioprina y por lo tanto disminuir su potencia anticoagulante. Un efecto similar tuvo el consumo crónico de alcohol aunque afortunadamente el vino rojo, independiente de su cantidad, tuvo poca influencia en el PT/INR de voluntarios sanos que tomaban warfarina.

El efecto anticoagulante de la warfarina puede aumentarse también, por las cefalosporinas de segunda y tercera generación al inhibir la conversión cíclica de la vitamina K, por la tiroxina que aumenta el metabolismo de los factores de coagulación y por el clofibrato por un mecanismo aún no establecido.

Hay que tener especial cuidado con el acetaminofén y la warfarina pues usualmente los pacientes reciben carta blanca para tomarlo en caso de dolor. Si bien el efecto de potenciación puede ser mínimo e inconsistente en la mayoría de casos, las altas dosis de acetaminofén pueden prolongar el PT/INR, por metabolitos tóxicos que se acumulan e inhiben la VKORC1.

El mecanismo por el cual la eritromicina y algunos esteroides anabólicos potencian la warfarina también es desconocido. Algunos antibióticos de amplio espectro pueden eliminar la flora bacteriana intestinal y agravar déficit de vitamina K y potenciar la warfarina.

La antiagregación plaquetaria generada por la aspirina, los AINES, las altas dosis de penicilina y el moxalactam aumentan el efecto anticoagulante de la warfarina. Además la aspirina y los AINES son gastrolesivos y aumentan la posibilidad de sangrado gastrointestinal.

Los suplementos nutricionales y el uso de productos vegetales ricos en vitamina K pueden restar poder anticoagulante a la warfarina como es el caso del ginseng o altas dosis de té verde (Tabla 1).

## Recomendaciones generales para la utilización de los antagonistas de la Vitamina K

De acuerdo a las Guías de Práctica Clínica (8ª edición) basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians<sup>1</sup> se hacen las siguientes recomendaciones:

### Iniciación y mantenimiento de la dosis

La dosis de inicio es de 5 a 10 mg durante el primero o segundo día para la mayoría de pacientes y las dosis subsiguientes estarán de acuerdo al PT/INR (grado 1B). Aún no es práctico el inicio de la dosis de warfarina basado en la farmacogenética.

### Iniciación de la anticoagulación en viejos y otras poblaciones

En pacientes viejos, desnutridos, con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática, cirugía mayor reciente o que tomen medicación que aumenten la sensibilidad a la warfarina (e.g. amiodarona) la dosis de inicio es menor de 5 mg (grado 1C) y las dosis subsiguientes de acuerdo al PT/INR.

### Frecuencia de la monitorización

El PT/INR debe solicitarse después de la segunda o tercera dosis de la warfarina (grado 2C).

Para los pacientes que reciben una dosis estable de anticoagulante oral el intervalo de monitorización no debe ser superior a 4 semanas (grado 2C).

TABLA 1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y ALIMENTARIAS DE LA WARFARINA.

Nivel del Efecto						
Potenciación						
Altamente probable	Antimicrobianos	Cardiovascular	Analgésicos, AINES	SNC	Gastrointestinal	
Omeprazol	Ciprofloxacina Eritromicina Fluconazol Isoniazida Metronidazol	Miconazol Amiodarona Clofibrato Diltiazem Fenobibrato Propafenona Propranolol	Sulfipirazona Fenilbutazona Piroxicam Naproxeno	Ibuprofeno Alcohol Citalopram Entacapone	Sertralina Cimetidina Aceite de pescado Mango	
	Probable Amoxicilina/clavulanato Azitromicina Clarithromicina Itraconazol Levofloxacina Ritonavir Tetraciclina	Aspirina Fluvastatina Quinidina Ropinirole Sinvastatina	Acetaminofen Aspirina Celecoxib Dextropropoxifeno Interferom Tramadol	Disulfiram Hidrato de cloral Fluoxamina Fenitoina	Toronja	
Posible	Amoxicilina Cloranfenicol Norfloxacina Ácido nalidixico Saqüinavir	Disopiramida Gemfibrozil Metolazone	Celecoxib Indometacina Rofecoxib Sulindac AINES tópicos	Felbamato	Orlistat	
Altamente improbable	Cefamandol Cefazolina	Bezafibrato	Metilprednisolona	Fluoxetina Antiepilépticos segunda generación. Quetiapina	Alimentos ricos en vitamina K Aguacate grandes cantidades	
Probable	Griseofulvina Nafcilina Ribavirina Rifampicina	Colestiramina	Mesalamina	Barbitúricos Carbamazepina	Leche de soya Sucralfate	
Posible	Dicloxacilina Ritonavir Terbinafina	Bosentan Teimisartan	Azatioprina Sulfasalazina	Clordiazepóxido	Sushi	
Altamente improbable	Cloxacilina Teicoplanina	Furosemda		Propofol	Té verde	

---

## Manejo de INR no terapéuticos

Si el INR está por encima del rango terapéutico pero menor de 5,0 y sin evidencia de sangrado, se recomienda disminuir la dosis u omitir una dosis, monitorizar más frecuentemente el INR y reasumir la terapia con una dosis ajustada al nivel terapéutico deseado. Si solamente el nivel estuvo mínimamente por encima del rango terapéutico o se presentó un factor causal transitorio, la dosis puede no reducirse (grado 1C).

Para pacientes con INR mayor 5,0 pero menor 9,0 sin sangrado evidente, se recomienda omitir las siguientes una o dos dosis, monitorizar más frecuentemente el INR y reasumir la warfarina con una dosis ajustada al nivel terapéutico deseado (grado 1C). Si hay riesgo de sangrado a parte de omitir una dosis de warfarina se recomienda administrar de 1,0 a 2,5 mg de vitamina K por vía oral (grado 2A). Si la reversión debe ser más rápida por una cirugía inminente, se sugiere usar menos de 5 mg de vitamina K oral, con la expectación que el INR se corrija en las siguientes 24 horas. Si el INR permanece alto, se sugiere adicionar 1 a 2 mg de vitamina K oral (grado 2C).

Para pacientes con INR mayor de 9,0 y sin sangrado significativo, se recomienda suspender la warfarina y administrar una dosis más alta de vitamina K oral de 2,5 a 5,0 mg, con la intención de reducir el INR en las siguientes 24 a 48 horas (grado 1B). Monitorizar más frecuentemente el INR, administrar vitamina K adicional si fuera necesario y reasumir la warfarina con una dosis ajustada al nivel terapéutico deseado.

En pacientes con sangrado severo o que comprometan la vida del paciente (Ej: gr. hemorragia intracraneana), independiente del grado de elevación del INR, se recomienda suspender la warfarina e iniciar 10 mg de vitamina K en infusión lenta más plasma fresco congelado, concentrado del complejo de protrombina o factor VIIa recombinante. Se recomienda repetir la dosis de vitamina K si el INR permanece elevado (todo grado 1C). La vitamina K a pesar de diluirse y administrarse lentamente por vía IV puede generar reacciones alérgicas y anafilaxia.

Se prefiere la vía oral para la administración de la vitamina K a la vía subcutánea (grado 1A).

## Manejo de los INR variables

Para pacientes que reciben warfarina con INR variables no atribuible a las causas usuales conocidas de inestabilidad, se recomienda una administración diaria de 100 a 200 µg de vitamina K, con estrecho control del INR y ajuste de la warfarina (grado 2B).

## Manejo de INR en síndrome antifosfolípido

En pacientes con síndrome antifosfolípido el INR recomendado es de 2,5 (rango de INR de 2,0 a 3,0). Si a pesar de esto hay nuevos fenómenos tromboembólicos se recomienda ajustar el INR a 3,0 (rango de INR de 2,5 a 3,5) (grado 2C).

## Manejo óptimo de la terapia con warfarina

Para los médicos que prescriben warfarina, se recomienda hacerlo de una manera sistemática y coordinada, incorporando la educación al paciente y a la familia, monitorización sistemática del INR, seguimiento apropiado y una excelente comunicación con el paciente.

## Indicaciones y controversias de la warfarina en neurología

### Fibrilación auricular

La embolia sistémica es una potencial complicación de cualquier forma de fibrilación auricular (FA). La forma no valvular o no reumática es una arritmia cardíaca frecuente que afecta al 0,7% de la población mundial y aumenta con la edad. La incidencia de ACV asociado a FA se incrementa también con la edad.

El método más usado de estratificación del riesgo en FA es el CHADS2 (Insuficiencia Cardíaca Congestiva [1punto], Hipertensión Arterial [1punto], Age: edad mayor a 65 años [1 punto], Diabetes Mellitus [1 punto], Stroke (ACV) o AIT [2 puntos]). En la tabla 2 se especifica el riesgo anual de ACV para las distintas etiologías cardioembólicas.

Para el tratamiento antitrombótico y con base en el metaanálisis de Hart4 se plantean los siguientes escenarios clínicos:

**TABLA 2. CAUSAS DE ACV CARDIOEMBÓLICO Y RIESGO ANUAL (3).**

<b>Etiología Cardioembólica ACV (95% IC)</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Fibrilación auricular (FA)</b>	
<b>CHADS 2</b>	
0	1,9 (1,2 – 3,0)
1	2,8 (2,0 – 3,8)
2	4,0 (3,1 – 5,1)
3	5,9 (4,6 – 7,3)
4	8,5 (6,3 – 11,1)
5	12,5 (8,2 – 7,5)
6	18,2 (10,5 – 27,4)
<b>Cardiomiopatía</b>	
FEVI > 35%	Sin FA, 2 – 4% Con FA, 2 – 18%.
FEVI < 35%	1,6%
IAM anterior 2 – 6%	1 – 3% cualquier IAM, cara
Trombo VI	15% en tres meses
<b>Enfermedad Valvular</b>	
Mitral reumática	5%
Mitral prolapso	1%
Endocarditis	12 – 40%
<b>Prótesis Valvular</b>	
Mitral biológica	0,4 – 1,9%
Mitral mecánica	22%
Aórtica biológica	-
Aórtica Mecánica	12%
<b>Excrecencias Lambli</b>	1 - 2%
<b>FOP</b>	0 - 4%
<b>FOP + ASA</b>	14%

**FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **IAM:** Infarto Agudo del Miocardio, **VI:** ventrículo izquierdo, **FOP:** Foramen Ovale Persistente, **ASA:** Aneurisma del Septum Inter Auricular

**Dosis ajustadas de warfarina comparadas con placebo o sin tratamiento.** De acuerdo con este estudio integrativo la dosis ajustada de warfarina (INR 2,0 – 2,9) redujo el ACV en un 64% (95%IC 49-74%). La reducción del riesgo absoluto para todo tipo de ACV fue de 2,7% por año (NNT en un año para prevenir un ACV de 37) en prevención primaria y de 8,4% (NNT 12) para prevención secundaria. Si sólo consideramos al ACV isquémico, la dosis ajustada de warfarina redujo el riesgo relativo en un 67% (95%IC 54-67%)

**Terapia antiplaquetaria comparada con placebo o sin tratamiento.** En este grupo de estudios el análisis demostró que la aspirina redujo en un 19% la incidencia de ACV (95% IC 1- 35%) La reducción del riesgo absoluto por año fue de 0,8% (NNT 125) para prevención primaria y de 2,5% por año (NNT 40) para prevención secundaria. Si sólo se considera el ACV isquémico los antiplaquetarios redujeron en un 21% (95% IC 1- 38%). Este estudio informó que la adición de bajas dosis de aspirina o dipiridamol + aspirina no prolongaban de manera significativa el INR, pero se invita a tomar con cautela estos datos no conclusivos.

El estudio ACTIVE A5 comparó la eficacia y seguridad del clopidogrel 75 mg más aspirina 75 a 100 mg día vs. placebo + aspirina 75 a 100 mg día, en aquellos pacientes no aptos para warfarina (interacciones con otros medicamentos, riesgo alto de hemorragia, no adherencia a la monitorización con INR o dificultades con ésta, o deseo del paciente de no tomar warfarina). El ACV se presentó en 2,4% de los pacientes con clopidogrel y en 3,3% de los pacientes que recibieron placebo (riesgo relativo 0.72; 95% CI, 0.62 a 0.83; P<0.001). El sangrado se presentó en 2% de los pacientes con clopidogrel y en 1,3% que tomaron placebo (riesgo relativo 1.55; 95% CI, 1.29 a 1.92; P<0.001). Por lo tanto el uso de clopidogrel con aspirina reduce el riesgo de ACV en pacientes en quienes no se pueda utilizar la warfarina y aumenta la probabilidad de sangrado. Sin embargo, estas cifras no se equiparan con la eficacia de la warfarina.

---

**Dosis ajustadas de warfarina comparadas con antiplaquetarios.** En este escenario la warfarina se comparó con aspirina a distintas dosis, o warfarina con otros antiplaquetarios y warfarina más bajas dosis de aspirina vs. aspirina sola. Si se compara la warfarina en dosis ajustada con antiplaquetarios solos la warfarina reduce el riesgo relativo en un 37% (95% IC 23 – 48%). En el estudio ACTIVE W6 la warfarina fue superior a la combinación de clopidogrel 75 mg más aspirina 75-100 mg día, con una reducción del riesgo relativo del 40% (95% IC 18 – 56%).

### Foramen oval persistente (FOP)

La persistencia de este hallazgo de la circulación fetal tiene bajo poder emboligénico a pesar de ser un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con ACV criptogénico. El estudio PICCS7 no evidenció superioridad de la warfarina sobre la aspirina en este grupo de pacientes aunque sí aumento la probabilidad de sangrado en el grupo de warfarina. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de la aspirina ni de warfarina en la prevención de la recurrencia de ACV en pacientes con defectos en el septum interauricular (8).

### Warfarina en la prevención de recurrencia de ACV isquémico no cardiembólico

En el estudio WARSS se presentó ACV en el 17,8% de los pacientes tratados con warfarina y en el 16% de los pacientes asignados a aspirina (HR 1,13 95%IC 0,92 – 1,38,  $p=0,25$ ) y sangrado en el 2,22% de los pacientes con warfarina y 1,49% con aspirina. Por lo tanto la warfarina no demostró superioridad sobre la aspirina.

### Warfarina en estenosis intracraneal sintomática

La estenosis intracraneal es frecuente en negros, asiáticos y probablemente en nuestra raza, con un alta recurrencia de ACV mayor al 15% año. El uso de la warfarina no fué superior a 1300 mg de aspirina día en el estudio WASID9 y sí se presentaron mayores efectos adversos con la warfarina.

### Enfermedad del arco aórtico

La presencia por ecocardiografía transesofágica de placas grandes (mayores de 4mm) o placas complejas (ulceradas o con componente móvil) se asocia a un mayor riesgo de ACV, especialmente las placas complejas (HR 2,55; 95%IC 1,10 – 5,89). Sin embargo, el uso de warfarina comparado con aspirina no logró reducir el número de ACV (16,4% vs. 15,8%,  $p=0,43$ ) (10).

### Infarto agudo del miocardio (IAM)

El infarto agudo del miocardio de cara anterior tiene un mayor riesgo emboligénico que el de cara inferior (25% vs. 5 %). La presencia de trombos intracavitarios eleva aún más este riesgo. El infarto puede presentarse desde el primer día pero la mitad de ellos sucede en la primera semana y el riesgo se mantiene hasta los tres meses.

En pacientes con IAM de cara anterior y trombo intraventricular se debe iniciar warfarina con INR de 2,0 – 3,0 (11).

### Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

Los pacientes con falla cardíaca tienen un mayor riesgo de ACV y se estima que por cada 5% que baje la FEVI se incrementa un 18% este riesgo. Hay también mayor probabilidad en este grupo de pacientes con fibrilación auricular. Pacientes con FEVI menor del 28% tienen el doble de riesgo que pacientes con FEVI mayor de 35% (11).

Sobre si es más eficaz y segura la warfarina que los antiplaquetarios en la prevención de ACV en pacientes con falla cardíaca permanecen aún sin establecerse.

### Válvulas cardíacas protésicas

Las prótesis valvulares mitrales tienen mayor riesgo emboligénico que las aórticas y a su vez las mecánicas mucho mayor que las biológicas (11). En las bioprótesis se recomienda warfarina en los tres primeros meses posterior a la cirugía y en las mecá-



nicas anticoagulación permanente con warfarina e INR de 2,5 a 3,5 con una media de 3,0. Pacientes con INR entre 2,0 y 2,49 pueden presentar ACV por cardiembolia.

### Warfarina y pacientes ancianos

En pacientes proveya edad con indicación de warfarina se debe sopesar el riesgo beneficio, la condición cognoscitiva y el apoyo familiar del paciente. En el estudio BAFTA (12) se estudiaron 973 pacientes mayor de 75 años (edad promedio 81,5 años SD 4,2) con fibrilación auricular a quienes se aleatorizó a warfarina con INR 2-3 o a aspirina 75 mg día, con un seguimiento de 2,7 años. En los pacientes asignados a warfarina se presentaron 24 eventos (21 ACV isquémico, 2 hemorragias intracraniales y 1 embolismo sistémico) y 48 eventos (44 ACV isquémicos, 1 hemorragia intracranial y 3 embolismos sistémicos) en el grupo asignado a la aspirina (riesgo anual 1.8% vs 3.8%, riesgo relativo 0.48, 95% IC 0.28-0.80,  $p=0.003$ ; reducción del riesgo absoluto anual 2%, (95% IC 0.7-3.2). El riesgo anual de hemorragia extracranial fue de 1,4% para warfarina vs. 1,6 para aspirina (riesgo relativo 0.87, 0.43-1.73; reducción de riesgo absoluto 0.2%, -0.7 a 1.2).

### Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular

Como hemos visto previamente los antagonistas de la Vitamina K, como la warfarina, tienen en muchas ocasiones efectos farmacológicos impredecibles que exigen monitorización permanente y frecuentes ajustes de las dosis. Por lo tanto se requiere de nuevos anticoagulantes que sean más amigables para el paciente y para el neurólogo. La eficacia y seguridad de estos nuevos productos han sido probadas en indicaciones de corto término como la prevención del tromboembolismo venoso y empiezan a estudiarse indicaciones de uso crónico como la prevención de ACV en fibrilación auricular. Los nuevos anticoagulantes inhiben de manera directa en factor Xa (FXa) o la trombina (FIIa). Los inhibidores directos del FXa son rivaroxabán, LY517717, YM150, DU-176b, apixabán, y el betrixabán (13). El dabigatrán es el único inhibidor directo de la trombina (FIIa) disponible en Colombia.

El estudio RE-LY comparó dos dosis de dabigatrán 110 mg y 150 mg dos veces día con dosis ajustadas de warfarina en 18.113 pacientes aleatorizados seguidos durante 2 años y con desenlace primario de ACV o embolismo sistémico (14). Los desenlaces se presentaron en el 1,69% por año de los pacientes asignados a warfarina, en el 1,53% por año de los pacientes con 110 mg (riesgo relativo con dabigatrán, 0.91; 95% IC: 0.74 a 1.11;  $P<0.001$  para no inferioridad) y 1,11% anual en los que recibieron la dosis de 150 mg (riesgo relativo, 0.66; 95% IC 0.53 a 0.82;  $P<0.001$  para superioridad). Los sangrados se presentaron en el 3,36% anual para warfarina, 2,71% anual para los 110 mg ( $p=0.003$ ) y 3,11% para la dosis de 150 mg ( $p=0,31$ ). Los ACV hemorrágicos se presentaron en el 0,38% anual para la warfarina, 0,12% para 110 mg ( $p<0,001$ ) y 0,10% para 150 mg ( $p<0,001$ ). La mortalidad fue de 4,13% anual para warfarina, 3,75% para 110 mg ( $p=0,13$ ) y 3,64 para los 150 mg. La eficacia de los 110 mg fue similar a la warfarina con menores complicaciones hemorrágicas si se comparaban con la warfarina y la dosis de 150 mg. Cómo se comporte la adhesión del paciente a estos nuevos anticoagulantes en programas crónicos de prevención de ACV en fibrilación auricular está por precisarse.

### REFERENCIAS

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M and Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest* 2008; 133: 160S-198S.
2. Opie LH, Gersh BJ. Fármacos en cardiología. 5a Ed. México McGraw-Hill Interamericana 2002.
3. Melmon and Morrelli's. Clinical Pharmacology. Basic Principles in Therapeutics. Fourth Edition. Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW eds. McGraw-Hill 2000.
4. Hart RG, Perace LA and Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-867.
5. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with with Atrial Fibrillation. *N Eng J of Med* 2009; 360: 2066-2078.
6. Connolly S, Yusuf S, Camm J, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.

- 
7. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002; 105: 2625–2631.
8. Messé SR, Silverman IE, Kiser JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasner SE. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042 – 1050.
9. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
10. Di Tullio MR, Russo C, Jim Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic Arch Plaques and risk of recurrent Stroke and Death. *Circulation* 2009; 119: 2376 – 2382.
11. Freeman WD and Aguilar MI. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Other Major Cardiac Sources of Embolism. *Neurol Clin* 2008; 26: 1129 – 1160.
12. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, Roalfe A et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493- 504
13. Turpie A. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2007; 29: 155–165.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.