

## EDITORIAL

# Avances en la prevención de la isquemia cerebral por fibrilación auricular

A. Gil Núñez

Unidad de Ictus, H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 8 de marzo de 2010; aceptado el 19 de marzo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Ictus;  
Fibrilación auricular;  
Prevención;  
Dronedarona;  
Dabigatrán

### KEYWORDS

Stroke;  
Atrial fibrillation;  
Prevention;  
Dronedarone;  
Dabigatran

### Resumen

**Introducción:** El ictus y la fibrilación auricular (FA) son una verdadera epidemia vascular, y sus consecuencias son catastróficas. La complicación más común y devastadora de la FA es el ictus. **Desarrollo:** El diagnóstico etiológico correcto del ictus es esencial para poder realizar una prevención adecuada. El porcentaje de ictus isquémicos criptogénicos es demasiado elevado, y es preciso mejorar la detección de la FA. La isquemia cerebral cardioembólica por FA es prevenible, pero la inercia médica, la falta de adherencia del paciente y los problemas de los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K hacen que muchos pacientes con FA estén en riesgo de sufrir una isquemia cerebral.

**Conclusiones:** Los relevantes avances recientes con fármacos como la dronedarona y el dabigatrán abren una esperanza real para mejorar su prevención y pronto se reflejarán en las guías terapéuticas de prevención y, por lo tanto, los neurólogos debemos conocerlos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Advances in the prevention of cerebral ischaemia due to atrial fibrillation

### Abstract

**Introduction:** Stroke and atrial fibrillation (AF) are a real vascular epidemic, and the consequences are disastrous. The most common complication of AF is stroke.

**Background:** The correct aetiological diagnosis of stroke is essential for adequate prevention. The percentage of cryptogenic ischaemic strokes is far too high and the detection of AF needs to be improved. Cardio-embolic cerebral ischaemia due to AF is preventable, however due to medical inertia, the lack of compliance by the patient, and the problems with oral vitamin K antagonist anticoagulants, means that many patients with AF are at risk of suffering from a stroke.

**Conclusions:** The significant recent advances with drugs such as dronedarone and dabigatran, provide real hope for an improvement in its prevention, and for this reason neurologists must know about them.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: [agiln@meditex.es](mailto:agiln@meditex.es).

Las enfermedades vasculares son una verdadera epidemia. De ellas, el ictus y la fibrilación auricular (FA) son de gran relevancia por sus consecuencias humanas y sociales. Ambas son prevenibles y tratables, y estamos de enhorabuena debido a los importantes avances del último año relacionados con la prevención del ictus cardioembólico debido a la FA.

El ictus continúa siendo la segunda causa de muerte en España, tras la cardiopatía isquémica, y la primera causa en la mujer, según datos del año 2007, con un total de 33.034 defunciones<sup>1</sup>.

Pero quizá esto no sea lo peor; lo peor son los pacientes dependientes o dementes tras un ictus. El ictus es, con diferencia, la causa principal de hospitalización neurológica y una de las que más gasto sanitario consumen (4%)<sup>2</sup>, tanto durante la fase aguda como posteriormente, ya que es la principal causa de discapacidad en el adulto (hasta el 53% de los pacientes quedan con distinto grado de dependencia) y la segunda causa de demencia (un 30-50% de los pacientes presentan deterioro cognitivo)<sup>3</sup>.

Más de 117.000 pacientes ingresaron en 2008 en los hospitales públicos españoles por un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT) como diagnóstico principal al alta<sup>4</sup>.

La FA es una verdadera epidemia mundial. Se estima que en Europa Occidental hay 4,5 millones de pacientes con FA, y esta cifra se puede triplicar o cuadruplicar para 2050<sup>5</sup>. La prevalencia estimada es del 3,8% en mayores de 60 años y del 9% en mayores de 80 años<sup>6</sup>.

Las personas mayores de 40 años tienen un riesgo del 25% (1/4) de sufrir FA a lo largo de la vida<sup>7</sup>.

## La etiología del ictus: importancia de la FA

Tras la hipertensión arterial (HTA), la FA es el factor de riesgo (FR) causal más importante, lo que, junto con diabetes mellitus, sedentarismo y tabaquismo, supone los 2/3 de los primeros ictus<sup>8</sup>. La FA es la enfermedad causal más importante del ictus cardioembólico; el riesgo de ictus es independiente del tipo basal de FA (*de novo*, paroxística, persistente, permanente) o *flutter*<sup>9</sup>.

La FA incrementa el riesgo de ictus de 4 a 5 veces<sup>10</sup>. La tasa media anual de ictus isquémico en pacientes con FA no valvular es del 5%, de 2 a 7 veces más que los que no la padecen, y se incrementa a más del 23% en mayores de 80 años<sup>10</sup>.

Es un FR independiente de mayor gravedad del ictus isquémico, mayor recurrencia y mortalidad, y mayor dependencia<sup>11-13</sup>. Tras un ictus cardioembólico la mortalidad a los 2 años es del 45%<sup>14</sup>, y a los 5 años es del 80%, y con un riesgo de ictus recurrente del 32%<sup>15</sup>.

El ictus asociado a FA tiene un riesgo de dependencia (encamamiento) 2,2 veces más que por otros factores<sup>16</sup>, y el riesgo de ictus persiste incluso cuando la FA es asintomática<sup>17</sup>, así que la complicación más común y devastadora de la FA es el ictus.

Se calcula que la FA es causa del 20% de todos los ictus isquémicos<sup>18</sup>. El problema es que esta cifra muy probablemente sea inferior a la real, porque la etiología del ictus (aterotrombótico, cardioembólico, de pequeño vaso) no se investiga correctamente. En el estudio español DIAPRESIC<sup>19</sup>

se demostró que el 46% de los pacientes con infarto cerebral no tenían diagnóstico etiológico, a sólo el 25% se le realizó estudio con ecocardiograma transtorácico y sólo al 4% estudio Holter, de ahí que la serie den al menos un 30% de ictus criptogénico<sup>9</sup>, por estudio incompleto<sup>19</sup>.

Se puede sospechar un origen cardioembólico de la isquemia cerebral cuando clínicamente es de comienzo súbito con déficit máximo desde el inicio, cuando los déficits son de localización cortical (hemianopsia, negligencia, afasia), en algunos casos disminuye la conciencia al inicio o regresan los síntomas rápidamente. La neuroimagen (TC/RM) es sospechosa cuando se afectan varios territorios de manera simultánea o secuencial o hay transformación hemorrágica. La neurosonología o angiografía cerebral es sospechosa cuando hay un trombo móvil carotídeo, una recanalización precoz de un vaso intracraneal ocluido o se observan microembolias en las dos arterias cerebrales medias<sup>20</sup>.

Pero la sospecha no es suficiente y hay que demostrar una fuente cardioembólica, pues la seguridad del tratamiento con anticoagulación oral, que es claramente superior a la antiagregación plaquetaria, conlleva el riesgo de hemorragia y las guías exigen una fuente cardioembólica definida<sup>21</sup>.

Una investigación rigurosa de las posibles fuentes cardioembólicas con ecocardiografía y detección de arritmias aumenta el porcentaje de pacientes con ictus causados por FA. Por ejemplo, la monitorización Holter de 24 h puede detectar FA *de novo* en el 9,4% de los pacientes con ictus<sup>22</sup>. La telemetría móvil (21 días) detecta rachas de FA asintomáticas en el 23% de los pacientes con infarto cerebral o AIT criptogénico<sup>23</sup>. Un estudio que analiza la detección de FA y *flutter* auricular *de novo* muestra porcentajes diferentes (2,5-7,7%), debido a que los estudios analizados no eran uniformes, tenían diferentes tiempos de inicio de la monitorización tras el ictus y se utilizaban diferentes tipos de monitorización y diferente definición de FA<sup>24</sup>.

De los cerca de 117.000 pacientes que ingresaron en 2008 en los hospitales públicos españoles por ictus o AIT<sup>4</sup>, unos 35.000 son ictus o AIT recurrentes, si extrapolamos la incidencia del estudio IBERICTUS<sup>25</sup>.

Las causas de la recurrencia del ictus son la inercia médica, la adherencia del paciente (cumplimiento y persistencia), lo que conlleva un control inadecuado de la modificación de los estilos de vida y de los factores de riesgo vascular, la indicación o fallo del tratamiento antitrombótico, y el diagnóstico etiológico incorrecto.

El diagnóstico etiológico es fundamental si queremos realizar una prevención secundaria correcta; de lo contrario, puede ser causa de recurrencias<sup>21</sup>.

## Estrategias en el tratamiento de la fibrilación auricular y el ictus

El esquema básico del tratamiento de la FA es la prevención de la cardioembolia con el tratamiento antitrombótico y el tratamiento sintomático con el control de la frecuencia y el control del ritmo<sup>26</sup>.

El tratamiento de elección para reducir el riesgo cardioembólico en la prevención del infarto cerebral o AIT asociado a FA es la anticoagulación oral (ACO), porque muestra un beneficio significativo superior a la aspirina, número

de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un ictus al año —13 para la ACO y 50 para la aspirina<sup>27,28</sup>—; si la ACO está contraindicada, el tratamiento es la aspirina, como marcan las guías terapéuticas actuales<sup>21,29–31</sup>. Una posible alternativa sería el triflusal combinado con dosis bajas de anticoagulación<sup>32</sup>.

Con el tratamiento sintomático de la FA mediante el control de la frecuencia (farmacológico, ablación o marcapasos) y/o el control del ritmo (farmacológico, ablación, marcapasos, desfibriladores o cirugía), se mejora la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida, otros síntomas relacionados con la FA y la función ventricular y se reduce la muerte súbita o de causa cardíaca<sup>26</sup>.

Pero hasta ahora los estudios que comparan control del ritmo y control de la frecuencia no muestran diferencias en cuanto al riesgo cardioembólico, incluidos ictus, mortalidad o hemorragia. Sorprendentemente, hay mayor tendencia a la tromboembolia con terapias del control del ritmo, posiblemente debido a un control temporal y a la retirada de la terapia anticoagulante<sup>33</sup>.

Los estudios AFFIRM<sup>34</sup> y AF-CHF<sup>35</sup> demostraron que la prevención de la FA no es necesariamente beneficiosa: la reducción de la FA no redujo la mortalidad ni el ictus. En el estudio AFFIRM<sup>34</sup> el riesgo de ictus isquémico se relacionó con la ausencia de anticoagulación o anticoagulación a dosis infraterapéuticas. Se necesita algo más que la reducción de las recurrencias de la FA.

## Los problemas de la anticoagulación oral (antagonistas de la vitamina K)

Aunque evidentemente eficaces, los antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos y warfarina) tienen importantes problemas que se evidencian en la práctica clínica, lo que lleva a que estén infrautilizados o se utilicen en dosis terapéuticas inadecuadas debido a un comienzo lento en la actuación y metabolización, una ventana terapéutica estrecha, variación amplia del metabolismo con numerosas interacciones con alimentos y fármacos, polimorfismos genéticos comunes que afectan al requerimiento de dosis, la necesidad de monitorizar la coagulación de una manera regular y con frecuentes ajustes de dosis, con un coste añadido. En consecuencia, la inercia médica (indicación) y la adherencia del paciente (cumplimiento y persistencia) son pobres, lo que, junto con un cociente internacional normalizado (INR) infraterapéutico, lleva a una prevención inadecuada con nuevos ictus o recurrencias, y el intervalo de INR elevado incrementa el riesgo hemorrágico y miedo para indicar la ACO.

El riesgo hemorrágico es otro grave problema de la ACO, sobre todo el riesgo de hemorragia cerebral. Este se puede minimizar conociendo los predictores de hemorragia cerebral con el tratamiento de la hipertensión arterial, y sobre todo la intensidad de la ACO<sup>36</sup>. Si se consigue una ACO adecuada, INR entre 2 y 3, el riesgo de hemorragia cerebral es aceptable, con un riesgo del 0,5% anual con un NNT = 200, sobre todo si se compara con el NNT = 13 para evitar 1 ictus al año<sup>37</sup>.

Pero la dificultad para mantener el intervalo de INR, la accesibilidad de la monitorización, la variabilidad de los

laboratorios y la percepción del riesgo de sangrado, sobre todo en los ancianos, llevan a la infrautilización de los actuales ACO.

Ejemplos de ello en la práctica diaria muestran que sólo el 15% de los pacientes tienen un INR adecuado<sup>38</sup> y, lo que es peor, hasta el 73% de los pacientes con FA no reciben una terapia antitrombótica adecuada de manera injustificada<sup>39</sup>.

Una auditoría canadiense, en que todos los pacientes eran candidatos ideales para ACO por FA no valvular (FANV), mostró que el 60% de los pacientes que ingresaron por un primer ictus isquémico no estaba anticoagulados y, de los que la recibían, el 75% tenía un INR bajo (infraterapéutico). De los pacientes con AIT/ictus isquémico, el 40% no estaba con ACO, y de los que estaban, el 70% tenía dosis infraterapéuticas<sup>40</sup>. También se ha evidenciado una gran variabilidad en el INR entre países y centros<sup>41</sup>. La evidencia disponible indica que la falta de adhesión a la prevención secundaria de la medicación prescrita después del ictus es uno de los principales problemas. En una cohorte sueca, la utilización de warfarina disminuía en un 50% 2 años después del ictus<sup>42</sup> y se suspendía al año en un porcentaje mucho mayor en pacientes mayores de 80 años que en los de menor edad<sup>43</sup>.

Otro mito es no utilizar ACO en el anciano con FA, cuando precisamente a esa edad el riesgo de ictus es muy superior<sup>44–46</sup>, y estudios como el BAFTA demuestran en ancianos con ictus o AIT previo y una media de edad de 82 años que la ACO es superior a la aspirina, con un riesgo hemorrágico similar<sup>47</sup>.

Estos datos y los de otros estudios similares<sup>48–50</sup> reflejan una situación muy grave que acarrea graves consecuencias, por lo que son necesarias alternativas con un nuevo ACO ideal con efectividad similar o mayor, con mejor seguridad o igual, con dosis fija que no precise monitorización, poca interacción con comidas y fármacos, comienzo de acción y metabolización rápida y reversible y coste-efectivo; llevamos demasiados años con una prevención inadecuada del ictus cardioembólico.

## Novedades en las estrategias del tratamiento de la FA y prevención del ictus

Recientemente un fármaco antiarrítmico, la dronedarona, que no sólo controla el ritmo y está libre de riesgo de toxicidad de órganos, ha mostrado un impacto probado en la morbilidad, con una reducción del riesgo significativa en el objetivo primario (primera hospitalización por episodio vascular o muerte) del 24%<sup>51</sup>. Lo sorprendente fue un análisis posterior que demostró que la dronedarona reducía la frecuencia anual de ictus de manera significativa (el 1,19 frente al 1,79%; razón de riesgos [HR] = 0,66; IC del 95%, 0,46–0,94;  $p = 0,027$ ), y de otros episodios combinados vasculares, esta diferencia existía a pesar de la igual proporción de utilización de fármacos en ambos grupos: bloqueadores beta, inhibidores de los canales del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), digoxina, estatinas y anticoagulantes orales o antiagregantes (92%)<sup>52</sup>.

El fármaco dronedarona es el primer antiarrítmico que reduce el ictus, por lo que es una novedad en el manejo del ictus cardioembólico por FA que abre una vía terapéutica distinta en la prevención del ictus cardioembólico, sumando un mayor beneficio a la prevención ya obtenida con fármacos antitrombóticos, y ello probablemente debido a un mejor control del ritmo. Por lo tanto, el neurólogo no sólo debe conocer los datos, sino que además debería aprender su manejo y aplicarlo cuando esté indicado.

Cada vez hay más evidencias, como muestran algunos estudios clínicos, de que la utilización de estatinas puede prevenir la FA y sus recurrencias<sup>53,54</sup>; también el bloqueo del sistema renina-angiotensina muestra en estudios con fármacos IECA o ARA-II una reducción del riesgo de FA *de novo*<sup>55-57</sup>, por lo que estos fármacos, que ya se utilizan en la prevención del ictus isquémico, pueden tener un beneficio añadido al prevenir la aparición de la FA o su recurrencia.

En la mayoría de los pacientes (90%) con FANV, los trombos se localizan en la orejuela<sup>58</sup>, de modo que un posible abordaje del problema es la exclusión de la orejuela. El estudio PROTECT AF<sup>59</sup> (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) muestra que la implantación percutánea de un dispositivo que ocluye la orejuela es posible y que puede reducir el riesgo de ictus. Este estudio de no inferioridad compara, en 707 pacientes con FA, la implantación de dispositivo WATCHMAN (n = 463) frente a dosis ajustadas (INR 2-3) de warfarina (n = 244). El dispositivo se implanta con éxito en el 88% de los casos, y a la mayoría se retira la warfarina 45 días después. El resultado principal (combinado de ictus, muerte inexplicable o vascular o embolia sistémica) es similar en los dos grupos. La tasa anual de ictus isquémico es baja (1,6%), posiblemente debido al bajo riesgo (la mayoría con una puntuación en la escala de riesgo CHADS2 de 1 o 2).

Las complicaciones hemorrágicas o ligadas al procedimiento son más frecuentes en el grupo del dispositivo. La más común fue efusión cardiaca en 22 pacientes (5%), que requirió pericardiocentesis o cirugía.

Los resultados del estudio son prometedores, pero no incluyó a pacientes con alto riesgo de ictus, en los que podría tener un mayor beneficio. Aunque podría ser una alternativa en estos pacientes con contraindicación absoluta a la ACO, son precisos nuevos estudios.

Recientemente el estudio ACTIVE A ha dado un paso importante en pacientes con contraindicación de la ACO. La combinación de aspirina con clopidogrel ha mostrado un claro beneficio frente aspirina en la reducción de episodios vasculares graves, especialmente ictus, con un NNT = 200 para evitar un ictus mortal o discapacitante en 1 año, aunque un incremento del riesgo hemorrágico, NNT = 500 para una hemorragia intracraneal añadida en 1 año<sup>60</sup>. La combinación aspirina más clopidogrel tiene un beneficio neto claro frente a aspirina y estaría indicada en pacientes con contraindicación absoluta para la ACO.

La novedad más importante es el estudio RE-LY<sup>61</sup> (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), lo que puede significar el ACO ideal que esperábamos con anhelo. Se trata de un inhibidor directo de la trombina a dosis fijas, que no precisa monitorización (por lo tanto, de fácil administración) y tiene pocas interacciones (inhibidores de la glucoproteína P como la amiodarona) ni efectos secundarios importantes como la hepatotoxicidad.

Es un estudio aleatorizado y ciego de no inferioridad, que reclutó a 18.113 pacientes con FA (media de edad, 71 años) y al menos otro FR de infarto cerebral, como un infarto cerebral previo o un AIT, FEVI < 40%, insuficiencia cardiaca clase II-IV de la NYHA en los 6 meses previos y edad > 75 años o entre 65 y 74 años con diabetes mellitus, HTA o enfermedad coronaria.

Se compararon dosis fijas de etexilato de dabigatrán, pro-fármaco que se convierte rápidamente a dabigatrán (110 o 150 mg dos veces al día) o en modalidad de estudio no ciego con warfarina ajustada a un INR de 2-3.

Durante un seguimiento medio de 2 años, las tasas anuales de la variable principal (ictus o embolia sistémica) fueron del 1,53% entre quienes tomaban la dosis baja de dabigatrán, el 1,11% con la dosis alta y el 1,69% entre quienes tomaban warfarina.

Los riesgos relativos frente a warfarina fueron 0,91 (0,74-1,11) para la dosis baja ( $p < 0,001$  para no inferioridad) y 0,66 (0,53-0,82) para el grupo que tomaba la dosis alta ( $p < 0,001$  para superioridad).

La mortalidad anual fue del 3,75 y el 3,64% para los grupos en dosis baja y alta, respectivamente, comparado con el 4,13% para warfarina. El riesgo relativo fue 0,91 (0,8-1,03) para la dosis baja ( $p = 0,13$ ) y 0,88 (0,77-1) para la dosis alta ( $p = 0,051$ ).

Las tasas anuales de infarto de miocardio fueron del 0,72, el 0,74 y el 0,53% para la dosis baja de dabigatrán, dosis alta de dabigatrán y warfarina respectivamente. La tendencia del riesgo fue más alta para la dosis baja de dabigatrán, en 1,35 (0,98-1,87;  $p = 0,07$ ) y significativamente más alta en el grupo con dosis alta, en 1,38 (1-1,91;  $p = 0,048$ ).

Las tasas de infarto hemorrágico fueron del 0,12% anual ( $p < 0,001$ ) y el 0,1% anual ( $p < 0,001$ ) para los grupos en las dosis baja y alta respectivamente, y el 0,38% para warfarina.

Las tasas de hemorragia grave fueron 2,71 ( $p = 0,003$  contra warfarina) para la dosis baja, 3,11 (no significativa frente a warfarina) para la dosis alta y 3,36 para warfarina (tabla 1).

El número de pacientes que tuvo que dejar dabigatrán fue significativamente mayor, quizá debido a la dispepsia, el principal efecto secundario que ocurrió más frecuentemente con dabigatrán (el 11,8 y el 11,3% por año, respectivamente) que con warfarina (el 5,8% por año).

En el estudio se incluyó a 3.623 pacientes con historia de ictus o AIT previo (aproximadamente un 20%). Los resultados fueron similares al estudio general para ictus o embolia sistémica (tasa anual para warfarina del 2,74%; dabigatrán 110 mg, del 2,32%; dabigatrán 150 mg, del 2,07%), sin diferencias significativas para los pacientes con o sin historia de ictus/AIT previo ( $p = 0,34$ ), aunque con unos márgenes de confianza amplios. Si hubo una diferencia significativa con menor riesgo de hemorragia intracraneal e ictus hemorrágico para dabigatrán a dosis bajas y altas. El tamaño del subgrupo no tiene poder estadístico para demostrar superioridad frente a warfarina<sup>62</sup>.

Las dudas sobre el estudio son que el diseño era abierto, pero era ciego para los evaluadores del estudio, el seguimiento corto (2 años), la reducción de riesgo absoluto pequeña, la falta de antídoto y el ligero incremento del infarto de miocardio. Estas objeciones potenciales se ven superadas por el perfil de fármaco, sobre todo por elevado número de pacientes con FA que en la actualidad no tienen



Tabla 1 Resultados del estudio RE-LY<sup>61</sup>

	D 110 (n = 6.015), episodios (% anual)	D 150 (n = 6.076), episodios (% anual)	W (n = 6.022), episodios (% anual)	D110 frente a W		D150 frente a W	
				RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Ictus o embolia sistémica	182 (1,53)	134 (1,11)	199 (1,69)	0,91 (0,74-1,11)	< 0,001 <sup>a</sup>	0,66 (0,53-0,82)	< 0,001 <sup>b</sup>
Ictus total	171 (1,44)	122 (1,01)	185 (1,57)	0,92 (0,74-1,13)	0,41	0,64 (0,51-0,81)	< 0,001
Ictus mortal o discapacitante	112 (0,94)	80 (0,66)	118 (1)	0,94 (0,73-1,22)	0,65	0,66 (0,5-0,88)	0,005
Infarto de miocardio	86 (0,72)	89 (0,74)	63 (0,53)	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1-1,91)	0,048
Muerte vascular	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)	0,9 (0,77-1,06)	0,21	0,85 (0,72-0,99)	0,04
Muerte total	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)	0,91 (0,8-1,03)	0,13	0,88 (0,77-1)	0,051
Hemorragia grave	322 (2,71)	375 (3,11)	397 (3,36)	0,8 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
Hemorragia intracraneal	27 (0,23)	36 (0,3)	87 (0,74)	0,31 (0,2-0,47)	< 0,001	0,4 (0,27-0,6)	< 0,001

D 110: dabigatrán 110mg; D 150: dabigatrán 150mg; W: warfarina.

<sup>a</sup> Para no inferioridad, p = 0,34.<sup>b</sup> Para no inferioridad, p < 0,001.

un tratamiento adecuado por los problemas con los antagonistas de la vitamina K.

Las dosis bajas de dabigatrán (eficacia similar con menor riesgo hemorrágico que la warfarina) estarían indicadas en pacientes con mayor riesgo hemorrágico<sup>38</sup> y factores favorecedores como la edad muy avanzada, la HTA mal controlada, la historia de hemorragia cerebral previa, neuroimagen (TC/RM) de leucoaraiosis o microhemorragias cerebrales e INR altos.

Las dosis altas de dabigatrán (eficacia superior con riesgo hemorrágico similar que la warfarina) en pacientes con mayor riesgo cardioembólico, además los pacientes con problemas con INR infraterapéutico o no anticoagulados injustificadamente, o por problemas con los antagonistas de la vitamina K. En el caso de pacientes con isquemia cerebral previa, no existe una dosis definida, aunque se podrían tomar las mismas consideraciones generales.

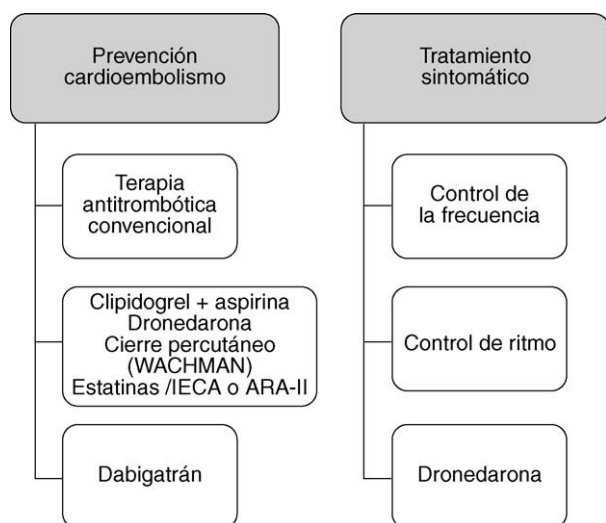
Según estos datos, es muy probable que se apruebe la indicación del dabigatrán para la prevención del ictus, con lo que muchas personas con FA estarán mejor controladas con régimen terapéutico adecuado, los médicos implementaremos mejor las indicaciones y los pacientes mejorarán la adherencia, con lo que se evitarán muchos ictus y sus consecuencias.

Finalmente, los nuevos fármacos anticoagulantes en estudio, como los inhibidores del factor Xa rivaroxaban, apixaban o edoxaban u otros, podrían añadirse al arsenal de la terapia antitrombótica de la FA<sup>63</sup>.

Alarma pensar en las consecuencias de millones de personas con FA con una prevención o diagnóstico del ictus inadecuado, pero los avances descritos abren un panorama de esperanza.

## Puntos Clave

- Es necesario realizar un diagnóstico etiológico adecuado de la isquemia cerebral y aumentar la detección de la fibrilación auricular en el ictus isquémico, con base en una eficacia de prevención con fármacos antitrombóticos muy diferente entre antiagregantes y anticoagulantes.
- Dronedarona es el primer fármaco antiaritmico que reduce la mortalidad vascular y el ictus más allá de la terapia estándar, y los neurólogos debemos implicarnos en su indicación y su manejo.
- Las estatinas y el bloqueo del sistema renina-angiotensina pueden mejorar el manejo de los pacientes con fibrilación auricular e ictus, al reducir la fibrilación auricular *de novo* o sus recurrencias.
- Si la anticoagulación oral está contraindicada, la combinación de clopidogrel y aspirina puede ser una alternativa aceptable. También el dispositivo WATCHMAN puede ser una alternativa en pacientes muy seleccionados con contraindicación absoluta para la anticoagulación oral.
- El dabigatrán, inhibidor directo de la trombina, es un fármaco eficaz y seguro en la prevención del ictus cardioembólico por fibrilación auricular, que además minimiza los problemas de los antagonistas de la vitamina K, a los que muy probablemente desplazará.
- Los neurólogos somos cruciales en la implementación de las recomendaciones de la anticoagulación oral en



**Figura 1** Avances terapéuticos en prevención de la isquemia cerebral cardioembólica por fibrilación auricular.

la prevención de la isquemia cerebral cardioembólica, a cualquier edad, para evitar sufrimiento y dependencia, por lo que tenemos una gran responsabilidad para mejorar el pronóstico de millones de pacientes con isquemia cerebral y fibrilación auricular, en la actualidad con tratamientos preventivos inadecuados.

- Es necesario modificar las guías según estos avances; el panorama sigue abierto (fig. 1).

## Bibliografía

- Defunciones según causa de muerte. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es), 6 de abril de 2009.
- Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol*. 2005;40:406–11.
- Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, et al. Survival and functional status 20 or more years after stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1998;29:793–7.
- Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es), 28 de diciembre de 2009.
- Singh BN. Recent advances in the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J. Suppl*. 2008;10:H2–3.
- Go AS, Hylek EM, Philips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention; the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5.
- 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.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382–90.
- Nieuwlaet R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:1181–9.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–8.
- Penado S, Cano M, Acha O, Hernández JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med*. 2003;114:206–10.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115–9.
- Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med*. 2007;39:371–91.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735–40.
- Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: A population-based study. *Stroke*. 2000;31:1062–8.
- Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22:118–23.
- Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, et al. Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003;107:1141–5.
- Go AS. The epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg. *Am J Geriatr Cardiol*. 2005;14:56–61.
- Gil-Núñez A, Vivancos J, Gabriel R, Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Diagnosis and secondary prevention measures in patients hospitalized for cerebral infarction in Spain. The DIAPRESIC study. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:765–9.
- Ferro J. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2:177–88.
- Rigau Comas D, Alvarez-Sabin J, Gil Núñez A, Abilleira Castell S, Borrás Pérez FX, Armario García P, et al. Primary and secondary prevention of stroke: A guideline. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:754–62.
- Yu EH, Lungu C, Kanner RM, Libman RB. The use of diagnostic tests in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:178–84.
- Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wrigth DG, Singh D, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1696–701.
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke. A systematic review. *Stroke*. 2007;38:2935–40.
- Díaz-Guzmán J, Egidio-Herrero JA, Fuentes B, Fernández-Pérez C, Gabriel-Sánchez R, Barberà G, et al. Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidence of strokes in Spain: the Iberic study. Data from the pilot study. *Rev Neurol*. 2009;48:61–5.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm

- Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257–354.
27. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993; 342:1255–62.
  28. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
  29. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matias Guiu J; por el comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el tratamiento y la prevención del ictus. Barcelona: GEECV-SEN, Prous Science; 2006.
  30. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al., American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke. Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577–617.
  31. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507.
  32. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al., NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1557–66.
  33. Sherman DG. Stroke prevention in atrial fibrillation: pharmacological rate versus rhythm control. *Stroke*. 2007;38:615–7.
  34. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al., Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–33.
  35. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667–77.
  36. Hart RG, Aguilar MI. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25:26–32.
  37. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006;117:493–9.
  38. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160:967–73.
  39. Laguna P, Martín A, Del Arco C, Gargantilla P, Investigators in the Spanish Atrial Fibrillation in Emergency Medicine Study Group (GEFAUR). Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med*. 2004;44:3–11.
  40. Gladstone DJ, Bui E, Fang B, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235–40.
  41. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029–37.
  42. Glader EV, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*. 2010;41:397–401.
  43. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689–96.
  44. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154:1449–57.
  45. Hobbs FDR, Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Jonathan Mant J, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke*. 2009;40:1410–6.
  46. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297–305.
  47. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al., BAFTA investigators. Midland Research Practices Network (MidReC). 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;370:493–503.
  48. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, et al., Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol*. 2006;5:749–54.
  49. Allen LaPointe NM, Governale L, Watkins J, Mulgund J, Anstrom KJ. Outpatient use of anticoagulants, rate-controlling drugs, and antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2007;154:893–8.
  50. Lakshmarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10 year perspective. *Stroke*. 2006;37:1969–74.
  51. Hohnloser SH, Crijns HJGM, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668–78.
  52. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, et al., ATHENA Investigators. Analysis of stroke in ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009;120:1174–80.
  53. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation*. 2006;114:1455–61.
  54. Fauchier L, Pierre B, De Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation — a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828–35.
  55. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1–11.
  56. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:24–9.

57. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident AF in patients who receive antihypertensive drugs. *Ann Intern Med*. 2010;152:78–84.
58. Onalan O, Eugene Cristal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 2007;38:624–30.
59. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al., for the PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–42.
60. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–78.
61. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
62. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Wallentin L, Reilly PA, et al; the RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and prior TIA or stroke: Results of RE-LY. American Stroke Association/International Stroke Conference 2010; February 26, 2010; San Antonio, TX.
63. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol*. 2010;9:273–94.