

APLICACIONES DE DABIGATRÁN EN NEUROLOGÍA

Prevención del ictus cardioembólico

Antonio Gil Núñez

Unidad de Ictus, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Fibrilación auricular;
Prevención;
Dronedarona;
Dabigatrán;
Inhibidores FXa;
Cardioembolia

Resumen

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 cardioembólico, pero esta catástrofe es previsible y prevenible.

El diagnóstico etiológico correcto del ictus es esencial para poder realizar una prevención adecuada. Hay un porcentaje de ictus isquémicos criptogénicos demasiado elevado, y es preciso mejorar la detección de la FA y otras fuentes cardioembólicas.

La isquemia cerebral cardioembólica es prevenible; sin embargo, la inercia médica, la falta de adherencia del paciente y los problemas de los antagonistas de la vitamina K, llevan a que muchos pacientes estén en riesgo de sufrir una isquemia cerebral.

Los relevantes avances recientes con fármacos como la dronedarona y el dabigatrán e inhibidores del FXa, abren una esperanza real para mejorar su prevención, y ya se reflejan en las guías terapéuticas y, por tanto, los neurólogos los debemos conocer. El mundo vascular y la sociedad están de enhorabuena, podemos evitar mucho sufrimiento.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Stroke;
Atrial fibrillation;
Prevention;
Dronedaron;e;
Dabigatran;
Fxa inhibitors;
Cardioembolism

Prevention of cardioembolic stroke

Abstract

Stroke and atrial fibrillation (AF) constitute a true vascular epidemic with catastrophic consequences. The most common and devastating complication of AF is cardioembolic stroke but this catastrophic event can be predicted and prevented.

Accurate etiologic diagnosis of stroke is essential for effective prevention. The percentage of cryptogenic ischemic strokes is too high and detection of AF and other causes of cardioembolic events should be improved.

Cardioembolic cerebral ischemia can be prevented. However, because of physician inertia, lack of patient adherence and the problems of vitamin K antagonists, many patients are at risk of cerebral ischemia.

Recently, major advances with drugs such as dronedarone, dabigatran and FXa inhibitors have opened the way to improving stroke prevention, as reflected in therapeutic guidelines, and neurologists should be familiar with these drugs. There is reason to hope that much suffering can be avoided.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Ictus cardioembólico

El ictus continúa siendo la segunda causa de muerte en España, tras la cardiopatía isquémica, y la primera causa en la mujer. Pero las demás consecuencias son quizás peores, principal causa de discapacidad y dependencia en el adulto, segunda causa de demencia, causa principal de hospitalización neurológica, y con una carga sociosanitaria humana y de coste catastrófica. Más de 117.060 pacientes ingresaron en el año 2008 en los hospitales públicos españoles por un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT) como diagnóstico principal al alta¹.

Dentro de la isquemia cerebral, la de origen cardioembólico supone al menos el 25% del total, aunque las series dan cifras dispares (J. Díaz Guzmán, comunicación personal). La tasa cruda global de incidencia en España es 28,2 por 100.000 habitantes/año, la prevalencia es 8 por 1.000 habitantes/año, la mortalidad hospitalaria es un 60% mayor que por no cardioembólica (el 12,8 frente al 8%), según datos no publicados de los estudios IBERICTUS² y NEDICES³. El coste sociosanitario también es mayor por una mayor discapacidad, estancia hospitalaria y un coste (€) un 40% mayor que la no cardioembólica⁴.

El factor causal más importante del ictus cardioembólico (ICE) es la fibrilación auricular (FA), que 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 el año 2050. La prevalencia estimada es del 3,8% en mayores de 60 años y del 9% en mayores de 80 años. Las personas mayores de 40 años tienen un riesgo del 25% (1 de cada 4) de desarrollar FA a lo largo de la vida¹.

Las enfermedades vasculares son una verdadera epidemia; de ellas, el ictus y la FA son de gran relevancia por sus consecuencias humanas y sociales. Ambas son prevenibles y tratables, y en el caso del ICE es previsible. El mundo vascular y la sociedad estamos de enhorabuena debido a los importantes avances relacionados con la prevención del ICE causado por la FA.

Importancia del proceso diagnóstico de la fibrilación auricular y otras fuentes

La FA es el factor de riesgo (FR) causal más importante del ICE, ya sea asintomática o no, siendo el riesgo de ictus independiente del tipo basal de FA (de novo, paroxística, persistente, permanente) o *flutter* auricular. La tasa media anual de ictus isquémico en pacientes con FA no valvular (FANV) es del 5%, de 2 a 7 veces más que los que no la pa-

decen, y se incrementa a más del 23% en mayores de 80 años¹.

Es un FR independiente que *duplica* la discapacidad, la dependencia, la mortalidad a corto y largo plazo, la recurrencia del ictus y de otros episodios vasculares cuando lo comparamos con ictus de origen no cardioembólico¹; *la complicación más común y devastadora de la FA es el ictus, esta catástrofe es prevenible y previsible*, para ello es necesario un proceso diagnóstico correcto y una prevención adecuada dependiente del riesgo-beneficio calculado con escalas.

Como se ha comentado, la tasa de ICE en las series es muy dispar y la tasa de criptogénicos es muy elevada¹, debido en gran parte a que no se investiga correctamente. En el estudio español DIAPRESIC⁵ se demostró que el 46% de los pacientes con infarto cerebral no tenía diagnóstico etiológico, a sólo el 25% se les realizó estudio con ecocardiograma transtorácico (ETT), al 2,3% ecocardiograma transesofágico (ETE) y al 4% estudio Holter.

Se puede sospechar un origen cardioembólico de la isquemia cerebral cuando clínicamente es de comienzo súbito con déficit máximo desde el inicio, cuando el déficit es 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 existe transformación hemorrágica. La neurosonología o angiografía cerebral es sospechosa cuando hay un trombo móvil carotideo, una recanalización precoz de un vaso intracraneal ocluido, o se observan microembolias en las 2 arterias cerebrales medias⁶.

Pero la sospecha no es suficiente y hay que demostrar una fuente cardioembólica, pues el tratamiento con anticoagulación oral (ACO), que es claramente superior a la antiagregación plaquetaria (AP), conlleva el riesgo de hemorragia y las guías exigen una fuente cardioembólica definida⁷.

Una investigación rigurosa de la posible fuente cardioembólica con ETT, ETE y detección de arritmias aumenta el porcentaje de pacientes con ICE. Por ejemplo, la monitorización Holter-24 h puede detectar FA de novo en el 9,4% de pacientes con ictus⁸. La telemetría móvil (21 días) detecta rachas de FA asintomáticas en el 23% de pacientes con infarto cerebral o AIT criptogénico⁹. Un estudio que analiza la detección de FA y *flutter* auricular de novo muestra porcentajes diferentes (2,5-7,7%) debido a la metodología¹⁰. Estudios más recientes con ECG seriado o monitorización detectan FA de novo o rachas de FA entre el 7 y el 21,3%¹¹⁻¹⁵.

En otro estudio se detectan episodios nuevos de FA/ taquicardia auricular por monitorización continua en el 28%

Tabla 1 Fuentes de la isquemia cardioembólica

Fuentes mayores (alto riesgo)	Fuentes menores (bajo riesgo o incierto)
Fibrilación auricular	Foramen oval permeable
Infarto agudo de miocardio	Aneurisma del septo auricular
Trombo ventricular izquierdo	Contraste (humo) auricular
Aquinesia ventricular/aneurisma	Defectos del septo auricular o ventricular
Cardiomiopatía dilatada/ ICC	Estenosis aórtica calcificada
Estenosis mitral	Calcificación del anillo mitral
Válvulas protésicas	Prolapso válvula mitral
Endocarditis infecciosa	Fibroelastoma
Endocarditis marántica	Excrecencias gigantes de Lambi
Mixoma auricular	Aquinesia/ disquinesia ventricular segmentaria
	Cardiomiopatía hipertrófica subaórtica
	Placa del arco aórtico

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

de pacientes con tromboembolia previa, la mayoría no detectados por técnicas de monitorización intermitente estándar¹⁶.

Otras fuentes cardioembólicas mayores y menores o de riesgo incierto (tabla 1) se diagnostican con imagen cardíaca, fundamentalmente ETT o ETE. El ETE detecta en pacientes sin historia de cardiopatía en ritmo sinusal, fuentes cardioembólicas de alto y medio riesgo en el 17,6% y placas aórticas complejas en el 8,5%, lo que hace modificar el tratamiento en el 3,4% de los pacientes¹⁷.

El diagnóstico etiológico es fundamental si queremos realizar una prevención secundaria correcta (catástrofe prevenible); de lo contrario, puede ser causa de recurrencias¹.

Estrategias en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular e ictus

El esquema básico del tratamiento de la FA es el tratamiento sintomático con el control de la frecuencia y del ritmo, y la prevención de la cardioembolia con el tratamiento anti-trombótico¹⁸.

Con el *tratamiento sintomático* de la FA mediante el control de la frecuencia (farmacológico, cardioversión, ablación o marcapasos) y/ o el control del ritmo (farmacológico, cardioversión, ablación, marcapasos, desfibriladores o cirugía), se mejora la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida, otros síntomas relacionados con la FA, la función ventricular, y se reduce la muerte súbita o de causa cardíaca¹.

Pero hasta ahora, los estudios que comparan control del ritmo frente a control de la frecuencia no muestran diferencias en cuanto al riesgo cardioembólico, incluido ictus, mortalidad o hemorragia, existiendo sorprendentemente una mayor tendencia de la tromboembolia con terapias del

control del ritmo, posiblemente debido a un control temporal, y a la retirada de la terapia anticoagulante¹.

Los estudios AFFIRM y AF-CHF 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, el riesgo de ictus isquémico se relacionó con la ausencia de anticoagulación o a dosis infraterapéuticas¹.

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 morbimortalidad, con una reducción del riesgo significativa en el objetivo primario (primera hospitalización por episodio vascular o muerte) del 24%¹⁹. 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%) (*hazard ratio* [HR]: 0,66; intervalo de confianza [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: anticoagulantes orales o antiagregantes (92%) y otros²⁰.

Sin embargo el estudio posterior PALLAS no demostró estos hallazgos, y mostrando un incremento del riesgo de muerte vascular, ictus e insuficiencia cardíaca en los pacientes con FA permanente, su utilización se limita por tanto a FA paroxística o persistente²¹.

Cada vez hay más evidencias, como muestran algunos estudios clínicos¹, de que la utilización de estatinas puede prevenir la FA y sus recurrencias²²; también el bloqueo del sistema renina angiotensina muestra, en estudios con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o inhibidores de los receptores de la angiotensina II, una reducción del riesgo de FA de novo²³; por lo tanto, 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.

El *tratamiento antitrombótico* de elección para reducir el riesgo cardioembólico en la prevención secundaria del infarto cerebral o AIT asociado a FANV es la ACO, porque muestra un beneficio significativo superior al ácido acetilsalicílico (AAS), número necesario para tratar (NNT) para evitar un ictus al año de 14 para la warfarina y de 50 para el AAS⁴. Si la ACO está contraindicada, el tratamiento es el AAS, como marcan las guías terapéuticas^{7,18,25-29}.

La prevención primaria está basada en escalas de riesgo de ictus (catástrofe previsible), como la escala CHADS₂ o la nueva escala CHA₂DS₂-VASc³⁰ (tabla 2), y en que la reciente guía europea de FA considera la ACO con una puntuación de 1 preferente sobre AAS⁷.

Quando la ACO está contraindicada, una posible alternativa sería el triflusal asociado a dosis bajas de anticoagulación³¹. Recientemente, el estudio ACTIVE ha demostrado el beneficio de la combinación de AAS con clopidogrel frente a AAS en la reducción de episodios vasculares graves, especialmente ictus, con un NNT de 200 para evitar un ictus mortal o discapacitante en 1 año, aunque con un incremento del riesgo hemorrágico, NNT de 500 para una hemorragia intracraneal (HIC) añadida en 1 año³². La combinación AAS más clopidogrel tiene un beneficio neto frente al AAS, y podría estar indicada en pacientes con contraindicación absoluta para la ACO.

Tabla 2 Escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc y riesgo de ictus por puntuación

Factor riesgo	Puntuación	Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Riesgo ictus (% año)
ICC/ disfunción VI ≤ 40%	1	0	0
HTA	1	1	1,3
Edad ≥ 75*	2	2	2,2
Diabetes mellitus	1	3	3,2
Ictus/ AIT/ TE*	2	4	4,0
Enfermedad vascular	1	5	6,7
Edad 65-74 años	1	6	9,8
Género femenino	1	7	9,6
Máxima puntuación	9	8	6,7
* Factor de riesgo mayor		9	15,2

AIT: ataque isquémico transitorio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; HTA: hipertensión arterial; TE: tromboembolia; VI: ventricular izquierda.

Basada en cita 30.

Una alternativa no farmacológica es el cierre percutáneo de orejuela en pacientes seleccionados con contraindicación absoluta de la ACO. En la mayoría de los pacientes (90%) con FANV, los trombos se localizan en la orejuela¹; por lo tanto, un posible abordaje del problema es la exclusión de la orejuela. El estudio PROTECT AF³³ muestra que la implantación percutánea de un dispositivo que ocluye la orejuela es posible y que potencialmente reduce el riesgo de ictus. Este estudio de no inferioridad compara, en 707 pacientes con FA, la implantación del dispositivo WATCHMAN (n = 463) frente a warfarina a dosis ajustadas (*international normalized ratio* [INR]: 2-3) (n = 244). El dispositivo se implanta con éxito en el 88% de los casos y a la mayoría se le retira la warfarina 45 días después. El resultado principal (combinado de ictus, muerte inexplicable o vascular, o embolia sistémica) es similar en los 2 grupos. La tasa anual de ictus isquémico es baja (1,6%) posiblemente debido al bajo riesgo (la mayoría con una puntuación 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 cardíaca en 22 pacientes (5%), que requirió pericardiocentesis o cirugía.

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

Problemas de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K

Aunque claramente eficaces, los antagonistas de la vitamina K (AVK), dicumarínicos y warfarina, tienen importantes problemas que se evidencian en la práctica clínica, lo que lleva a que sean infrutilizados o a un rango terapéutico inadecuado, debido a un comienzo lento en la actuación y metabolización, una ventana terapéutica estrecha, una 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 bajas, lo que junto a un rango de cociente internacional normalizado (INR) infraterapéutico, lleva a una prevención inadecuada con nuevos ictus o recurrencias, y el rango de INR elevado incrementa el riesgo hemorrágico y el miedo para indicar la ACO¹ (fig. 1).

Evidentemente, si los AVK no están en el rango (INR) terapéutico adecuado³⁴, o el tiempo terapéutico en rango (TTR) es bajo, el beneficio será claramente peor, en el caso de TTR < 40% incluso peor que si no se utilizan³⁵.

La dificultad para *mantener el rango* es también evidente; en la práctica clínica diaria muestran que sólo el 15% de los pacientes tiene un rango de INR adecuado³⁶, en otro estudio sólo el 10% en prevención primaria y el 18% en prevención secundaria³⁷.

El *riesgo hemorrágico* es otro grave problema de los AVK, sobre todo el riesgo de hemorragia cerebral. Éste se puede minimizar conociendo los predictores de hemorragia cerebral con el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), y sobre todo el rango³⁸. Si se consigue un rango adecuado (INR 2-3), el riesgo de hemorragia cerebral es aceptable, con un riesgo del 0,5% anual con un NNT de 200, sobre todo si se compara con el NNT de 14 para evitar un ictus al año²⁴. La escala de riesgo de hemorragia grave HAS-BLED es recomendable para valorar el riesgo-beneficio de la ACO, HAS-BLED ≥ 3 tiene un alto riesgo hemorrágico³⁹ (tabla 3).

Otro mito es la no ACO en el *anciano* con FA cuando, precisamente, en esa edad el riesgo de ictus es muy superior¹, aunque hay un incremento del riesgo de hemorragia en ancianos^{39,40}. Estudios como el BAFTA demuestran en ancianos con ictus o AIT previo y una edad media de 82 años, que la warfarina es superior a AAS, con un riesgo hemorrágico similar⁴¹, y una cohorte prospectiva muestra un claro beneficio neto en mayores de 85 años⁴².

Pero la dificultad para mantener el rango, la accesibilidad a la monitorización, la variabilidad de los laboratorios,

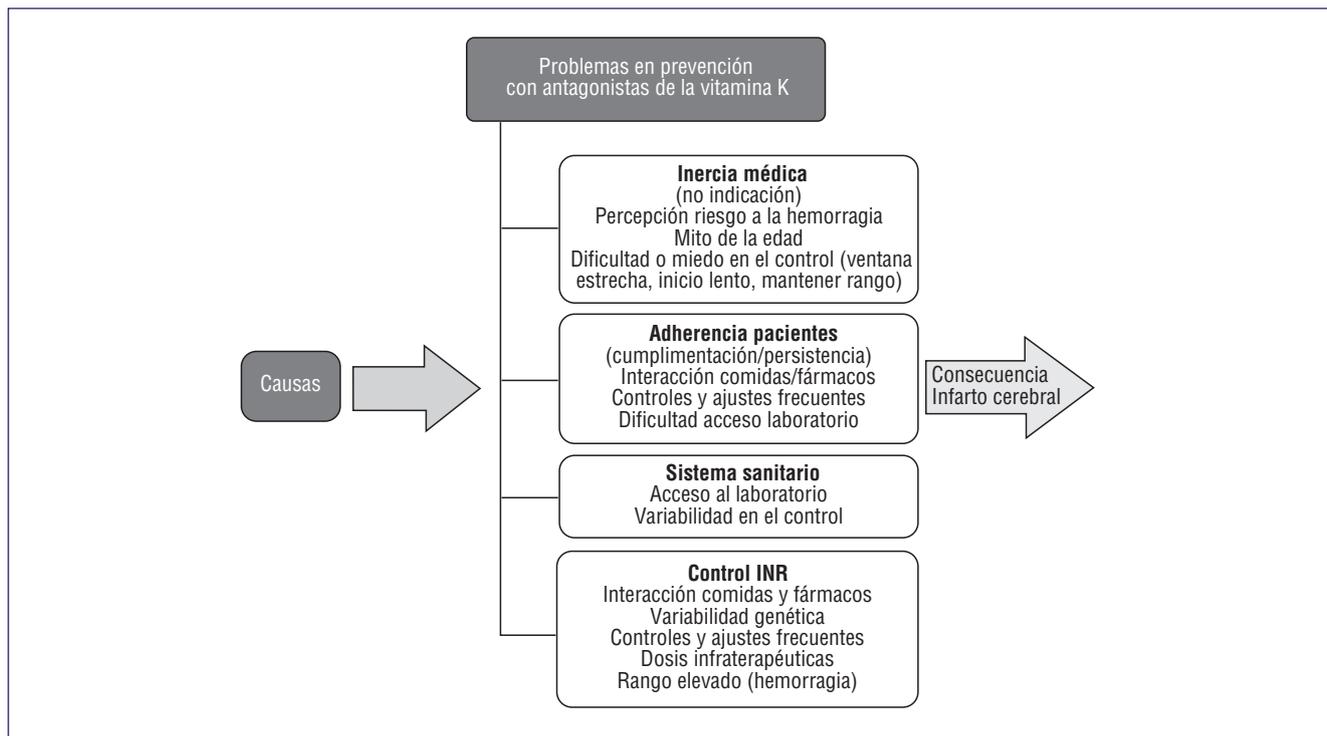


Figura 1 Problemas con los antagonistas de la vitamina K. INR: *international normalized ratio*.

la percepción del riesgo de sangrado, sobre todo en los ancianos, llevan a la infrautilización de los AVK.

Esta *implementación* baja es alarmante, lleva a la no indicación de AVK hasta el 65%³⁶ o el 73%⁴² de los pacientes con FA de manera injustificada⁴⁰. Una auditoría canadiense, en la que todos los pacientes eran candidatos ideales para warfarina por FANV, mostró que en el 58% en prevención primaria y el 40% en prevención secundaria no se indicaba.

La evidencia disponible sugiere que la falta de *adhesión* (pacientes) a la medicación prescrita en la prevención secundaria del ictus es uno de los principales problemas. En una cohorte sueca, la utilización de warfarina disminuye en

un 50% 2 años después del ictus, y se suspende al año, en un porcentaje mucho mayor en mayores de 80 años que en los de menor edad¹.

Estos datos y los de otros estudios similares¹ 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 fijas, que no precise monitorización, poca interacción con comidas y fármacos, comienzo de acción y metabolización rápida, reversible y coste-efectivo, ya que llevamos demasiados años con una prevención inadecuada del ICE.

Tabla 3 Escala de riesgo de hemorragia grave HAS-BLED

Letra	Característica clínica	Puntuación	Puntuación HAS-BLED	Hemorragia (% año)
H	(HTA) PAS > 160 mmHg	1	0	1,13
A	(<i>Abnormal</i>) función renal o hepática alterada (1 punto cada)	1 o 2	1	1,02
S	(<i>Stroke</i>) ictus	1	2	1,88
B	(<i>Bleeding</i>) hemorragia	1	3	3,74
L	(<i>Labile</i>) INR lábil	1	4	8,7
E	(<i>Elderly</i>) edad > 65 años	1	5	12,5
D	Drogas o alcohol (1 punto cada)	1 o 2	HAS-BLED ≥ 3 alto riesgo	
	Puntuación máxima	9		

HTA: hipertensión arterial; INR: *international normalized ratio*; PAS: presión arterial sistólica.
Basada en cita 29.

Nuevos antiacoagulantes orales en la prevención de la cardioembolia por fibrilación auricular no valvular

Los nuevos ACO, como el inhibidor directo de la trombina dabigatrán (estudio RE-LY, publicado), y los inhibidores del factor X activado (FXa) rivaroxabán (estudio ROCKET AF), apixabán (estudios AVERROES frente a aspirina y ARISTOTLE frente a warfarina), edoxabán (estudio ENGAGE-AF, en marcha) y betrixabán, se perfilan como los sustitutos, después de más de 50 años, de los AVK porque minimizan sus problemas.

El estudio RE-LY⁴⁵, con etexilato de dabigatrán, profármaco que se convierte rápidamente a dabigatrán, es un inhibidor directo de la trombina a dosis fijas que no precisa monitorización, por tanto, de fácil administración y que tiene pocas interacciones (inhibidores P-glucoproteína), sin efectos secundarios importantes.

Se trata de un estudio aleatorio ciego, de no inferioridad, que reclutó a 18.113 pacientes con FA (edad media 71 años) y con al menos un FR de ictus, como un infarto cerebral previo o un AIT, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40% insuficiencia cardíaca (clase II-IV NYHA) en los 6 meses previos, y edad \geq 75 años o entre 65-74 años con diabetes mellitus, HTA, o enfermedad coronaria. La mediana de la escala CHADS₂ es de 2, 1.

Se compararon dosis fijas de dabigatrán 110 mg (D110) o dabigatrán 150 mg (D150), 2 veces al día con warfarina ajustada a un INR de 2,0 a 3,0 (en modalidad de estudio no ciego).

En los resultados revisados⁴⁵ de eficacia durante un seguimiento medio de 2 años, la tasa anual de la variable principal (ictus o embolia sistémica) fue D110 del 1,54% D150 del 1,11% y warfarina del 1,71%. El riesgo relativo (RR) frente a warfarina fue D110 de 0,90 (0,74-1,10), $p = 0,29$ ($p < 0,001$ para no inferioridad) y D150 de 0,65 (0,52-0,81) ($p < 0,001$ para superioridad), lo que significa que con D150 se ha demostrado superioridad frente a warfarina con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 35% respecto a la variable de ictus o embolia sistémica. Referente al ictus isquémico, la tasa anual fue D110 del 1,28% D150 del 0,86% y warfarina del 1,14%. El RR frente a warfarina fue D110 de 1,11 (0,89-1,42) ($p = 0,31$) y D150 de 0,75 (0,58-0,97) ($p = 1,13$ para superioridad), lo que significa que con D150 se ha demostrado superioridad frente a warfarina, con una RRR del 25% con respecto a la variable de ictus isquémico. Respecto al ictus hemorrágico, la tasa anual fue D110 del 0,12% D150 del 0,10% y warfarina del 0,38%. El RR frente a warfarina fue D110 de 0,31 (0,17-0,56) ($p < 0,001$ para superioridad) y D150 de 0,26 (0,14-0,49) ($p < 0,001$ para superioridad), lo que significa que con las dosis de D150 y D110 se ha demostrado superioridad frente a warfarina, con una RRR del 74 y el 69% respectivamente, con respecto a la variable de ictus hemorrágico.

La tasa de mortalidad anual fue D110 de 3,75% RR 0,91 (0,80-1,03), $p = 0,13$ y D150 de 3,64% RR 0,88 (0,77-1,00), $p = 0,051$, comparados con una tasa de warfarina del 4,13%.

La tasa anual de infarto de miocardio fue D110 de 0,82% D150 de 0,81% y warfarina de 0,64% sin diferencias significativas. Las tasas de ictus total, ictus mortal o discapacitante y

muerte vascular fueron significativamente mejores para D150.

Respecto a los resultados de seguridad revisados, la tasa anual de hemorragia grave fue D110 del 2,87% ($p = 0,003$) y D150 del 3,32% ($p = 0,31$), comparadas con warfarina, del 3,57%. Las tasas anuales de hemorragia intracraneal fueron D110 del 0,23% D150 del 0,32% y warfarina del 0,75%. El RR frente a warfarina fue D110 de 0,30 (0,19-0,45) ($p < 0,001$ para superioridad) y D150 de 0,41 (0,28-0,60) ($p < 0,001$ para superioridad), lo que significa que con las dosis de D150 y D110 se ha demostrado superioridad frente a warfarina, con una RRR del 59 y el 70% respectivamente, con respecto a la variable de seguridad de hemorragia intracraneal.

Un número significativamente mayor de pacientes dejó dabigatrán, quizás debido a la dispepsia, el principal efecto secundario más frecuente, con una tasa anual D110 del 11,8% D150 del 11,3% y warfarina del 5,8%.

Teniendo en cuenta los datos del ensayo clínico RE-LY, se puede hacer una extrapolación acerca de qué significaría una reducción del riesgo relativo de un 35% de padecer ictus y/o embolia sistémica en condiciones de práctica clínica habitual; por ejemplo, en una población de 100.000 pacientes/año que tomen DAB 150 mg se podrían evitar 3.490 ictus, mientras que con los AVK en esa misma población se podrían evitar 2.920 ictus⁴⁴⁻⁴⁶. Hablando de variables de seguridad, una reducción del riesgo relativo de un 42% de padecer una hemorragia fatal en condiciones de práctica clínica habitual, en una población de 100.000 pacientes/año que toman DAB 110 mg se presentarían 190 sangrados fatales, mientras que con los AVK en esa misma población se presentarían 330 sangrados fatales^{44,45,47}.

Un análisis del subgrupo con isquemia cerebral previa⁴⁸ que incluye 3.623 pacientes con historia de ictus o AIT previo (20% del total), con edad media de 70,5 años y el 90% con CHADS₂ \geq 3, mostró unos resultados similares al estudio global para ictus o embolia sistémica con una tasa anual D110 del 2,32% ($p = 0,37$), D150 del 2,07% ($p = 0,14$), comparadas con warfarina del 2,78% es decir, no hubo diferencias estadísticamente significativas, con una tendencia a la reducción numérica a favor de dabigatrán, pero el tamaño muestral no tiene poder estadístico para demostrarlo. Respecto al ictus hemorrágico, la tasa anual fue D110 del 0,08% D150 del 0,20% y warfarina del 0,77%. El RR frente a warfarina fue D110 de 0,11 (0,03-0,47) ($p < 0,001$ para superioridad) y D150 de 0,27 (0,10-0,72) ($p < 0,001$ para superioridad), lo que significa que con las dosis de D150 y D110 se ha demostrado superioridad frente a warfarina con una RRR del 73 y el 89% respectivamente, con respecto a la variable de ictus hemorrágico. Las tasas anuales de hemorragia intracraneal fueron D110 del 0,25% D150 del 0,53% y warfarina del 1,28%. El RR frente a warfarina fue D110 de 0,20 (0,08-0,47) ($p < 0,001$ para superioridad) y D150 de 0,41 (0,21-0,79) ($p < 0,001$ para superioridad), lo que significa que con las dosis de D150 y D110 se ha demostrado superioridad frente a warfarina, con una RRR del 59 y el 80% respectivamente, con respecto a la variable de seguridad de hemorragia intracraneal (tabla 4).

Las limitaciones sobre el estudio son que el diseño era abierto, pero era ciego para los evaluadores del estudio, y el seguimiento es relativamente corto (2 años). Estas objeciones potenciales se ven claramente superadas por el perfil del

Tabla 4 Resultados del estudio RE-LY: subgrupo con isquemia cerebral previa

Tipo de episodio	D110; n = 1.195 episodios (% año)	D150; n = 1.233 episodios (% año)	W; n = 1.195 episodios (% año)	D110 frente a W; RR (IC del 95%), p	D150 frente a W; RR (IC del 95%), p
Ictus o embolia sistémica	55 (2,32)	51 (2,07)	65 (2,78)	0,84 (0,58-1,20), 0,37	0,75 (0,52-1,08), 0,14
Ictus hemorrágico	2 (0,08)	5 (0,20)	18 (0,77)	0,11 (0,03-0,47), 0,003	0,27 (0,10-0,72), 0,009
Hemorragia intracraneal	6 (0,25)	13 (0,53)	30 (1,28)	0,20 (0,08-0,47), < 0,001	0,41 (0,21-0,79), 0,007

D110: dabigatrán 110 mg; D150: dabigatrán 150 mg; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; W: warfarina.
Basada en cita 48.

fármaco, sobre todo por el elevado número de pacientes con FA que en la actualidad no tienen un tratamiento adecuado por los problemas con los AVK.

Los beneficios de D150 en reducción del ictus, D110 en reducir hemorragia y ambas dosis en reducir HIC se mantienen independientemente de la calidad del control de INR de los centros del estudio RE-LY, aunque el control sea óptimo⁴⁹.

Existen evaluaciones económicas que demuestran que dabigatrán es una alternativa coste-efectiva para la prevención del ictus en pacientes con FANV⁵⁰⁻⁵⁵. Los resultados para España muestran que dabigatrán también es una alternativa de tratamiento eficiente en este tipo de pacientes⁵⁶.

Las dosis D110 (eficacia similar con menor riesgo hemorrágico que la warfarina) está indicada en pacientes con menor riesgo cardioembólico (escala CHA₂DS₂-VASc = 1) o con un mayor riesgo hemorrágico, con factores favorecedores como la edad muy avanzada, la HTA mal controlada, la historia de hemorragia cerebral previa, la presencia en neuroimagen (TC/ RM) de leucoaraiosis, o microhemorragias cerebrales, pacientes con warfarina con INR altos¹ o, lo que es lo mismo, una puntuación de la escala HAS-BLED ≥ 3 .

Las dosis D150 (eficacia superior con riesgo hemorrágico similar a la warfarina) estarían indicadas en pacientes con mayor riesgo cardioembólico (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2), además de los pacientes con warfarina con un rango del INR infraterapéutico (bajo), o los no anticoagulados injustificadamente, o por otros problemas con los AVK¹ (tabla 5).

En prevención secundaria del ICE, D150 con HAS-BLED < 3 o pacientes con recurrencias en tratamiento con warfarina, y D110 con HAS-BLED ≥ 3 ¹ (tabla 5).

Basándonos en estos datos, dabigatrán ha sido aprobado por la FDA y en Canadá, y por la Comisión Europea para todos los estados de la Unión Europea y muchos países alrededor del mundo, y España, en la indicación para la prevención del ictus, con lo que muchas personas con FANV estarán mejor controlados con un régimen terapéutico adecuado, los médicos implementaremos mejor las indicaciones y los pacientes mejorarán la adherencia, con lo que evitaremos muchos ictus y sus consecuencias.

Las recientes guías europeas²⁷, canadiense²⁸, norteamericana y española⁵⁷ de FA equiparan o prefieren dabigatrán a AVK en la prevención del ictus por FANV.

El estudio AVERROES, apixabán frente a AAS en pacientes con FANV con contraindicación para los ACCO, mostró beneficio significativo en la tasa anual de ictus o embolia sistémica (el 1,6 frente al 3,6%), con una tasa de hemorragias similar, por lo que fue interrumpido y comunicado⁵⁸.

El estudio ROCKET AF⁵⁹, doble ciego-doble simulación, con rivaroxabán 20 mg/ día frente a warfarina (INR 2-3), en 14.264 pacientes con FANV, mediana CHADS₂ 3,43, edad media 73 años y seguimiento medio de 19 meses, mostró no inferioridad frente a warfarina: tasa anual de ictus o embolia sistémica (el 1,71 frente al 2,16%) y superioridad en el análisis en tratamiento pero no en el análisis de intención de tratar; beneficio significativo en tasa anual de hemorragia mortal y HIC, y no beneficio en hemorragia grave. Rivaroxabán ha sido recientemente aprobado por la FDA y la agencia europea. El estudio ARISTOTLE, doble ciego-doble simulación, con apixabán 5 mg/ 12 h frente a warfarina (INR 2-3), en 18.201 pacientes con FANV, mediana CHADS₂ 2,1, edad media 70 años y seguimiento medio de 1,8 años, mostró superioridad frente a warfarina respecto a la variable de eficacia combinada de ictus y embolia sistémica; tasa anual de 1,27 frente a 1,60% con warfarina (HR: 0,79 [0,66-0,95]; p = 0,011). También mostró superioridad frente a warfarina respecto a la variable de seguridad de sangrados graves; tasa anual de 2,13 frente a 3,09% con warfarina (HR: 0,69 [0,60-0,80]; p < 0,001). Lo mismo sobre mortalidad total; tasa anual de 3,52 frente a 3,94% con warfarina (HR: 0,89 [0,80-0,998]; p < 0,047)⁶⁰.

Por tanto, los inhibidores del FXa podrían añadirse al arsenal de la terapia antitrombótica de la FANV. Sin embargo, y aunque los estudios publicados de los 3 fármacos no son comparables, sólo dabigatrán, con la dosis de 150 mg/ 12 h, tiene la distinción que redujo significativamente el riesgo de ictus isquémico, en comparación con warfarina⁶¹.

Otras fuentes de cardioembolia

Las evidencias en el riesgo y en las recomendaciones en la prevención del ICE por otras fuentes no son tan claras como en la FANV, ni tampoco en situaciones especiales (tabla 6).

Tabla 5 Prevención de la isquemia cerebral cardioembólica en fibrilación auricular no valvular (FANV)

Escenario	Recomendación	Observaciones
FANV prevención primaria	ACO preferible a AAS	Dabigatrán* preferible a AVK D110 CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 o HAS-BLED ≥ 3 D150 CHA ₂ DS ₂ -VASc > 1 y HAS-BLED < 3
FANV prevención secundaria	ACO	Dabigatrán* preferible a AVK D110 HAS-BLED ≥ 3 D150 HAS-BLED < 3 Ictus recurrente +AVK cambiar a dabigatrán
FANV con ACO contraindicada	AP	Apixabán** mejor que AAS Valorar cierre percutáneo orejuela si CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 y HAS-BLED ≥ 3
FANV con ACO después de hemorragia cerebral	Alto riesgo TE (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2) iniciar D110 tras 7-10 días	Si Rankin 4-5 o bajo riesgo TE (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1) tratar con AP. Valorar cierre de orejuela si HAS-BLED ≥ 3 y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2
FANV con ACO después de infarto hemorrágico	ACO	Dabigatrán* preferible a AVK D110 HAS-BLED ≥ 3 D150 HAS-BLED < 3 Ictus recurrente +AVK cambiar a dabigatrán
FANV con control del ritmo	ACO preferible a AAS si CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	Tras ablación o fármacos, si alto riesgo TE (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2) = prevención secundaria

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AP: antiagregantes plaquetarios; AVK: antagonistas de la vitamina K; D110: dabigatrán 110 mg; D150: dabigatrán 150 mg; TE: tromboembolia.
*La indicación de dabigatrán en la prevención del ictus por FANV está aprobada por la EMA, y en España por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
Basada en citas 25, 27-29, 63, 72 y 73.
**La indicación de apixabán no está aprobada.

Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) está asociado con un riesgo absoluto de ictus del 2% en los primeros 30 días. La mayoría de los trombos murales ocurre en las 3 primeras semanas del IAM anterior (incidencia del 12%), y casi todos asentados en infartos extensos que reducen la función ventricular izquierda y/o disquinesia/aquinesia apical, aunque cualquier localización del IAM puede ser la causa de formación de trombos. La incidencia de embolia precoz es alta, por encima del 22% sobre todo cuando el trombo es móvil o protruye dentro del ventrículo. Algunos estudios muestran que el riesgo de embolia es raro después de 4 meses, aunque otros no^{25,29,62,63}.

Estos datos son previos al tratamiento actual precoz del síndrome coronario agudo con estrategias agresivas de antiagregación, anticoagulación y angioplastia percutánea con el objetivo de minimizar el área de necrosis y reducir la incidencia de episodios isquémicos posteriores.

Estudios con ACO reducen el riesgo de IC del 3 al 1% y en más de un 50% la presencia de trombos. Estas evidencias sugieren el tratamiento con ACO en IAM anterior con trombo detectado por imagen; la duración no está aclarada pero al menos debe ser de 3 meses porque después se reduce el riesgo de formación de trombos^{29,64}.

En un metaanálisis que compara ACO asociado o no a AAS, AAS o placebo, la warfarina no reduce la mortalidad o reinfarcto, reduce el ictus (*odds ratio* [OR]: 0,75; IC del 95% 0,63-0,89; $p = 0,001$), pero con incremento de hemorragias (OR: 1,83; IC del 95% 1,50-2,23; $p < 0,001$)⁶⁵ (tabla 6).

Cardiomiopatía

La cardiomiopatía dilatada y otras situaciones con FEVI reducida, como la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), incrementan el riesgo de episodios tromboembólicos debido a la estasis de sangre en el ventrículo izquierdo. Este riesgo es relativamente bajo (del 1 al 3% por año), con FEVI muy deprimida y evidencia ecocardiográfica de trombos intracamerales^{7,62}. La ICC estable (clase II/III NYHA) está asociada con un 1% de riesgo absoluto anual de ictus. El riesgo relativo de ictus se incrementa en un 18% cada 5% de decremento de la FEVI. En grados más graves (clase IV NYHA), el riesgo anual es de un 4%⁶⁰. Alrededor del 10% de los pacientes con isquémica cerebral tiene una FEVI ≤ 30²⁹.

En el estudio WATCH⁶⁶, la warfarina se asociaba a menos ictus (0,6%) que el AAS o el clopidogrel (2,3%), $p < 0,02$ para ambos. Los resultados del objetivo primario y mortalidad no apoyan la hipótesis primaria de que la warfarina es superior y el estudio no tiene el poder para aclarar qué tratamiento es mejor; esperemos que el estudio WARCEF lo consiga y así evitar la discrepancia de las recomendaciones en las guías^{7,25,29,63} (tabla 6).

Foramen oval permeable

El foramen oval permeable (FOP) es muy prevalente (15-25%), la prevalencia del aneurisma del septo auricular (ASA) es del 2,3%²⁹. En estudios iniciales y en un metaanálisis se objetivaron altas tasas de riesgo de ictus, sobre todo en

Tabla 6 Prevencción secundaria de la isquemia cardioembólica en otras fuentes o situaciones

Fuente o situación	Recomendación	Comentarios
IM agudo y trombo VI	ACO al menos 3 meses	INR 2-3
Cardiomiopatías FEVI \leq 35%	ACO o AP	INR 2-3, sin otro origen ACO
Enfermedad mitral reumática	ACO	Con o sin FA
Enfermedad aórtica reumática o mitral no reumática	AP	Si recurrencia ACO
Calcificación anillo mitral	AP	Aórtica aislada AAS 100 mg/ día
Prolapso válvula mitral	AAS 100 mg/ día	Recurrencia ACO (INR 2-3)
Válvulas cardíacas protésicas	ACO	INR 2,5-3,5 Recurrencia e INR en rango + AAS 100 mg/ día con HAS-BLED < 3 tiene mayor riesgo de hemorragia
Bioprótesis	ACO	Si otra etiología ACO
Foramen oval permeable	AP	No evidencias de ACO mejor, el cierre percutáneo no se aconseja. Asociado a TVP ACO (INR 2-3)
Supresión ACO por cirugía ACO durante el embarazo	Terapia puente HBPM s.c. o heparina	
ACO segundo trimestre	Alto riesgo TE, HBPM s.c. primer y tercer trimestres Bajo riesgo TE, HPBM s.c. primer trimestre seguir con AAS	

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AP: antiagregación plaquetaria; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IM: infarto de miocardio; s.c.: subcutánea; TE: tromboembolia; TVP: trombosis venosa profunda; VI: ventrículo izquierdo.

Basada en citas 25, 29, 55 y 61.

menores de 55 años y más cuando se juntaban ambos defectos del septo auricular²⁹.

Si embargo, estudios posteriores mostraron discrepancias: el estudio PICCS³⁷ no mostró incremento del riesgo de ictus con FOP ni FOP+ASA frente a los que no tenían, ni tampoco diferencias entre warfarina frente a AAS, al contrario que el estudio European PFO-ASA⁶⁸, que mostró alto riesgo, y el estudio español CODICIA⁶⁹, que mostró un riesgo bajo. En un metaanálisis no se sustenta que la presencia de FOP incremente el riesgo de ictus recurrente⁷⁰. Por tanto, es controvertido el riesgo real de ictus del FOP asociado o no a ASA, y su tratamiento antitrombótico.

El beneficio del cierre percutáneo del FOP también es controvertido. Se han comunicado los resultados del estudio CLOSURE I⁷¹, que no mostraron diferencias en el objetivo primario (ictus/ AIT) a 2 años, mortalidad a 30 días y mortalidad neurológica posterior. La tasa de complicaciones periprocedimiento en el cierre (3,2%) fue mayor frente a tratamiento médico (0%). Continúan en marcha los estudios RESPECT y REDUCE; por tanto, no se recomienda el cierre percutáneo de FOP, salvo en ensayos clínicos^{29,72} (tabla 6).

Anticoagulación oral tras control del ritmo

Tras la ablación, la tasa de recurrencia de FA es del 13% a 2 años, del 21,8% a 3 años, del 35% a 4 años, del 46,8 a 5

años y del 54,6% a 6 años; incluso pacientes que no recurren en 1 año no se pueden considerar curados, pues en el seguimiento recurre un 40%³. Tras control del ritmo en pacientes con alto riesgo cardioembólico ($CHADS_2 \geq 2$) se debe mantener los ACO, ya que no se sabe cuándo ocurrirá la FA^{28,74} (tabla 6).

Alarma pensar en las consecuencias de innumerables personas con FANV u otras fuentes cardioembólicas con una prevención o diagnóstico del ictus inadecuado, pero los avances descritos abren un panorama de esperanza y ya están o estarán reflejados en las guías de recomendaciones.

Conclusiones

- Es necesario mejorar la detección de la FANV y otras fuentes cardioembólicas, basándonos en una eficacia mayor de prevención con ACO, reduciendo el porcentaje de ictus criptogénico.
- Las estatinas y el bloqueo del sistema renina-angiotensina pueden mejorar el manejo de los pacientes con FANV e ictus.
- Si la ACO está contraindicada, el cierre percutáneo de orejuela puede ser una alternativa en pacientes muy seleccionados.
- El dabigatrán es un fármaco eficaz y seguro que minimiza los problemas de los AVK, y en la actualidad es el de elec-

ción en la prevención del ictus por FANV, al que se sumarán los inhibidores FXa.

- Los neurólogos somos cruciales en la implementación de las recomendaciones de la ACO, a cualquier edad, para evitar sufrimiento y dependencia, por lo que tenemos una gran responsabilidad para mejorar el pronóstico de innumerables pacientes en riesgo.
- Es necesario modificar las guías basándonos en estos avances.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gil Núñez A. Advances in the prevention of cerebral ischaemia due to atrial fibrillation. *Neurología*. 2010;25:401-8.
2. Díaz-Guzmán J, Egido-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 Iberictus study. Data from the pilot study. *Rev Neurol*. 2009;48:61-5.
3. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ; Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Neuroepidemiology*. 2008;30:247-53.
4. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, Reese JP, Oertel WH, Dodel R, et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol*. 2009;256:954-63.
5. 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.
6. Ferro J. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2:177-88.
7. Figau Comas D, Álvarez-Sabín J, Gil Núñez A, Abilleira Castells S, Borrás Pérez FX, Armario García P, et al. Primary and secondary prevention of stroke: A guideline. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:754-62.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Douen AG, Pageau N, Medic S. Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke*. 2008;39:480-2.
12. Vivanco Hidalgo RM, Rodríguez Campello A, Ois Santiago A, Cuadrado Godia E, Pont Sunyer C, Boquer J. Monitorización cardiaca en la unidad de ictus: importancia del diagnóstico de fibrilación auricular en el ictus isquémico agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:564-7.
13. Eijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:185-9.
14. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornych A, Crozier S, Leger A, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with trans-telephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology*. 2010;74:1666-70.
15. Rízos T, Rasch C, Jenetzky E, Hametner C, Kathoefer S, Reinhardt R, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:410-7.
16. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EM, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke*. 2010;41:256-60.
17. Cho H-J, Choi H-J, Kim YD, Nam H-S, Han SW, Ha JW, et al. Transoesophageal echocardiography in patients with acute stroke with sinus rhythm and no cardiac disease history. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:412-5.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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. GEECV-SEN. Barcelona: Prous Science; 2006.
26. 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.

27. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association; European Association of Cardio-Thoracic Surgery. 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.
28. Harrison P. The latest on new developments in atrial fibrillation. Canadian Cardiovascular Congress Clinical Supplement. Based on: CCS Atrial Fibrillation Guidelines & The Evolution of ACS: A Town Hall Discussion Focusing on Practical Considerations in Antiplatelet Therapy [consultado 26-10-2010]. Disponible en: http://www.cardiocongress.org/pdf/infocardio/Clinical_Supplement_07.pdf
29. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-76.
30. 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.
31. 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.
32. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
33. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Severt 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 randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
34. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167:239-45.
35. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thrombosis Research*. 2009;124:37-41
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
40. Snger DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The ATRIA Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:297-304
41. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalve 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, BAF-TA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
42. Snger 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.
43. 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.
44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Peilly PA, Lars Wallentin; for the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 363:1875-6.
46. Atrial fibrillation investigators. 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.
47. Eikelboom J, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation in an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
48. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Peilly PA, Yang S, et al; for the RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:1157-63.
49. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al, on behalf of the RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83.
50. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost*. 2011;105:908-19.
51. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final Appraisal Determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>
52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Dabigatran etexilate. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pradax_June-27-11.pdf
53. Australian Department on Health and ageing. Dabigatran etexilate. 2011. Disponible en: [http://www.health.gov.au/inter-net/main/publishing.nsf/Content/1863CE366CA53443CA2578BE001241DB/\\$File/Dabigatran%20PRADAXA%20Boehringer%20In-gelheim%206-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/inter-net/main/publishing.nsf/Content/1863CE366CA53443CA2578BE001241DB/$File/Dabigatran%20PRADAXA%20Boehringer%20In-gelheim%206-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf)
54. Scottish Medicines Consortium. dabigatran etexilate 110mg and 150mg hard capsules (Pradaxa®) SMC No. (672/11). Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabi>

- gatan_Praxaxa_FINAL_August_2011_Amended_05.09.11_for_website.pdf
55. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154:1-11.
 56. Evaluación económica de dabigatrán etexilato para la prevención de ictus en pacientes con FANV en España. Disponible en: http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/janoes/antiacoagulante/dabigatran/etexilato/disminuye/eventos/sufridos/pacientes/fibrilacion/auricular/_f-11+iditem-15746+idtabla-1. Revisado 1/12/2011.
 57. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Foquer J, et al, en representación del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología*. 2011. doi:10.1016/j.nrl.2011.06.003.
 58. Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
 59. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
 60. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
 61. Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:1052-4.
 62. Weir NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J*. 2008;84:133-42.
 63. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133:71S-109S.
 64. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133 Suppl 6:776S-814S.
 65. Haq SA, Heitner JF, Sacchi TJ, Brener SJ. Long-term effect of chronic oral anticoagulation with warfarin after acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2010;123:250-8.
 66. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009;119:1616-24.
 67. 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;105:2625-31.
 68. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740-6.
 69. Serena J, Martí-Fabregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke*. 2008;39:3131-6.
 70. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis. *Neurology*. 2009;73:89-97.
 71. Furlan A. LBCT II. American Heart Association Scientific Sessions 2010. Chicago. Nov. 13-17 2010. Abstract 21572.
 72. O'Gara PT, Meseck SR, Tuzcu EM, Catha G, Ring JC. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials: a science advisory from the American Heart Association/ American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2009;119:2743-7.
 73. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace*. 2010;12:181-7.
 74. Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haïssaguerre M, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:560-80.