

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis doctoral:

“Caracterización y seguimiento de la población en prevención secundaria por accidente cerebro vascular en contexto de fibrilación auricular, asignados a terapia con: anticoagulantes directos, antiagregación plaquetaria o no tratamiento específico, en la zona del Vallés Occidental”

Doctorando: Mario Ernesto Napoleón Diaz Nuila Alcázar

Director de Tesis: Antonio Martínez Rubio

Tutor de Tesis: Jaume Almirall Daly

**Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina, Universidad
Autònoma de Barcelona**

Año 2023

Dedicatorias:

A Aminta, excelsa mujer, modelo de liderazgo, valentía, esmero, tranquilidad e inteligencia, por su espíritu inquebrantable e inagotable.

A mis padres, fuente de vida, ejemplo y motivación, por guiarme siempre en el camino de lo correcto y su firme objetivo de hacerme un hombre de provecho para la sociedad.

A mis hermanos, por su compañía, cariño y complicidad.

A Ana, por su amor, por ser una inspiración y un orgullo como compañera, por creer en mí.

Agradecimientos:

Al Dr. Antoni Martínez-Rubio, director de esta tesis, por su interminable iniciativa y curiosidad científica, por darme su confianza y tiempo.

Al Dr. Jaume Almirall Daly, tutor de esta tesis, por su orientación, amabilidad y soporte con los trámites administrativos.

A la Dra. Ana Filipa Barradas Pires, por su aporte desde el manejo estadístico y metodológico de esta tesis.

Al Dr. Ricard Mellado Artigas por su amistad, motivación, brillantez médica e inquietud estadística.

A nuestros pacientes, principio y fin de la medicina.

A mis compañeros del servicio de Cardiología del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, porque he aprendido de todos y como Cardiólogo soy un poco de cada uno de ellos.

Listado de abreviaturas:

AAS: Acido Acetil Salicílico.

ACOD: Anti-Coagulantes Orales de acción Directa.

ACV: Accidente Cerebrovascular.

AHA: American Heart Association.

AI: Aurícula Izquierda.

AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

AP: Antiagregantes Plaquetarios.

ASA: American Stroke Association.

AVK: Antagonista de Vitamina K.

CDC: Center Disease Control and Prevention.

CHE: Current Health Expenditure.

Cr: Creatinina.

DE: Desviación Estándar.

DLP: Dislipidemia.

DM: Diabetes Mellitus.

ECG: Electrocardiograma.

EEUU: United States of America.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ESC: European Society of Cardiology.

FA: Fibrilación Auricular.

FANV: Fibrilación Auricular No Valvular.

FDA: Food and Drug Administration.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

FOP: Foramen Oval Permeable.

HR: Hazard Ratio.

HTA: HiperTensión Arterial.

IAM: Infarto Agudo del Miocardio.

IC: Intervalo de Confianza.

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

IMC: Índice de **M**asa **C**orporal.

INE: Instituto **N**acional de **E**stadística.

INR: International **N**ormalized **R**atio.

IRC: Insuficiencia **R**enal **C**rónica

MACCE: Major **A**dverse **C**ardiac and **C**erebrovascular **E**vent.

MACE: Major **A**dverse **C**ardiovascular **E**vents.

NNT: Numero **N**ecesario a **T**ratar.

NTE: No **T**ratamiento **E**specífico.

OD: Odds **R**atio.

OECD: *Economic Co-Operation and Development.*

PET: Positron **E**mission **T**omography

RIC: Rango **I**ntercuartílico.

RMN: Resonancia **M**agnética **N**uclear.

RR: Riesgo **R**elativo.

TAO: Terapia de **A**nticoagulación **O**ral.

TC: Tomografía **C**omputarizada.

TFG: Tasa de **F**iltrado **G**lomerular.

TTR: Time in **T**herapeutic **R**ange.

USD: United **S**tates **D**ollar.

WHO: World **H**ealth **O**rganization.

Índice de tablas e ilustraciones:

Índice de tablas:

Tabla 1 Factores de riesgo tromboembólico en FA/Flutter, tomado de: Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Card	20
Tabla 2 CHADS ₂ y puntuación asignada, tomado de: Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Card.....	69
Tabla 3 ESC 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation, escala CHA ₂ DS ₂ -VASC y sus características.	70
Tabla 4 ESC 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation, escala HAS-BLED y sus características.	72
Tabla 5 Definiciones de los eventos hemorrágicos según “TIMI Bleeding Criteria”, (77).....	73
Tabla 6 Características basales de la población general (en la columna “Total”) y dividido por subgrupo	81
Tabla 7 Reclutamiento de los pacientes a lo largo del seguimiento	83
Tabla 8 Medicación previa al ACV índice para la cohorte general y los subgrupos preestablecidos.	87
Tabla 9 Tabla de la distribución y frecuencia por subgrupos de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASC (el CHA ₂ DS ₂ -VASC aquí se considera como variable continua en la parte superior de la tabla y categórica en la parte inferior).....	91
Tabla 10 CHADS ₂ , distribución y frecuencia por subgrupos (el CHADS ₂ aquí se considera como variable continua en la parte superior de la tabla y categórica en la parte inferior). ...	92
Tabla 11 HAS-BLED Score, distribución y frecuencia en la cohorte general y por subgrupos. .	94
Tabla 12 INR por subgrupos en el momento de ACV índice en pacientes con TAO con AVK. ...	96
Tabla 13 Escala de Charlson para la cohorte general y por subgrupos.....	99
Tabla 14 Distribución por subgrupos del NIHSS inicial (como variable continua).	102
Tabla 15 Distribución por subgrupos del NIHSS al alta y tabla por subgrupos	103

Tabla 16 Distribución por subgrupos del Rankin Score previo al ACV índice tabla por subgrupos.....	105
Tabla 17 Distribución por subgrupos del Rankin Score al alta, tabla por subgrupos.	107
Tabla 18 Distribución por subgrupos del Barthel Score previo.....	108
Tabla 19 Distribución por subgrupos del Barthel Score al alta por subgrupos.	109
Tabla 20 ACV/TIA, Antecedente Clínico Vs Evidencia Radiológica en cuanto a ACVi/AIT.....	110
Tabla 21 Parámetros ecocardiográficos de la cohorte general y subgrupos preestablecidos.	111
Tabla 22 Motivos y actores en la decisión de no iniciar TAO posterior al ACV índice.....	112
Tabla 23 Mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular al final del seguimiento.....	114
Tabla 24 Intervalo de tiempo ACV índice a mortalidad por todas las causas.....	115
Tabla 25 Comparativa características basales supervivientes y fallecidos para mortalidad por todas causas.....	116
Tabla 26 Comparativa por subgrupos para mortalidad por todas causas entre No tratamiento específico vs Antiagregantes plaquetarios.	122
Tabla 27 Análisis Univariante y Multivariante para mortalidad por todas las causas.....	125
Tabla 28 Modelo predictivo mediante “Stepwise Anayisis” para mortalidad por todas causas.	126
Tabla 29 Eventos cardiovasculares agrupados durante el seguimiento, excluido muerte CV.	128
Tabla 30 Objetivo MACCE, comparativa de eventos y descripción por subgrupos.....	130
Tabla 31 Análisis Univariante y Multivariante para objetivo compuesto Mortalidad Cardiovascular y MACCE.	133
Tabla 32 Modelo Predictivo por “Stepwise Analysis” para eventos MACCE	136
Tabla 33 Modelo de Riesgos Competitivos para MACCE y Muerte no cardiovascular.....	138
Tabla 34 Recurrencia ACVi/AIT y tiempo de presentación	139
Tabla 35 Análisis Univariante y Multivariante para recurrencia ACV/AIT.....	140

Tabla 36 Eventos hemorrágicos clasificados por TIMI Bleeding Criteria y subgrupos.	143
Tabla 37 Análisis Univariante y Multivariante para eventos hemorrágicos.	147
Tabla 38 Modelo Stepwise Análisis para Eventos Hemorrágicos.....	149

Índice de ilustraciones:

Ilustración 1 Prevalencia Mundial año 2016. Tomado de: ESC 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation.	10
Ilustración 2 Registro simultaneo de presiones radial y yugular en paciente con FA, Dr. Mackenzie, 1906. Tomado de: Br. Med J. 1905; 1:812-5.....	17
Ilustración 3 Factores en relación con formación de coagulos auriculares en la FA, tomado de: Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. The Lancet. enero de 2009;373(9658):155-66.....	19
Ilustración 4 Mecanismo de Acción de Fármacos AVK, Tomado de: Zafra JT. Uso de la Warfarina en neurología. 2010;26(2):10.....	29
Ilustración 5 Dianas terapéuticas de los ACODs, Tomado de: Schwarb H, Tsakiris D. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. Dent J. 11 de marzo de 2016;4(1).....	37
Ilustración 6 Flujograma de la selección de los pacientes que integraron la cohorte general del estudio.	60
Ilustración 7 ACV isquémico subagudo (área indicada por flecha en rojo), en paciente con FA de ACM derecha y territorio frontera ACA-ACM derechas.	61
Ilustración 8 ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation, Criterios diagnósticos de la FA	64
Ilustración 9 " ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation", Clasificación Cronológica y terminología FA.....	65
Ilustración 10 Comparación entre Ritmo Sinusal y Fibrilación Auricular.....	66
Ilustración 11 ECG de superficie 12 derivaciones de paciente con FA. Se pueden observar la ausencia de onda P y oscilaciones rápidas de la actividad auricular, R-R irregular.....	66
Ilustración 12 ECG de superficie 12 derivaciones de paciente con Flutter Auricular típico. Se pueden observar ondas F y con una distancia R-R regular.....	67

Ilustración 13 Barplots estrategia terapéutica por año de inclusión.	82
Ilustración 14 Barplots con el porcentaje anual de prescripción de cada tipo de ACOD.	85
Ilustración 15 Histograma de frecuencias del CHA ₂ DS ₂ -VASC en la cohorte general y tabla de porcentajes para la población general.	89
Ilustración 16 Histograma de frecuencias del CHADS ₂ score en la cohorte general y tabla de porcentajes para la población general.	90
Ilustración 17 Grafico de la distribución de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASC, por subgrupos.	90
Ilustración 18 Grafico de la distribución y frecuencias por subgrupos de la escala CHADS ₂ , por subgrupos y en la cohorte general.	92
Ilustración 19 HAS-BLED Score en cohorte general, distribución y frecuencias por estratos.	93
Ilustración 20 Histograma de frecuencia por rangos de INR ([1,2), [2,3), [3,4), [4,5]) los pacientes con TAO con AVK previo al ACVi.	96
Ilustración 21 Boxplot distribución INR y distribución por subgrupos en el momento del ACV índice.	97
Ilustración 22 Histograma de distribución escala de Charlson en la Cohorte General.	98
Ilustración 23 Charlson Score, distribución por subgrupos. NA: Datos no disponibles.	99
Ilustración 24 Scatterplots representando la distribución del NIHSS al ingreso y al alta (izquierda). Tendencia del NIHSS intra-paciente (a la derecha).	101
Ilustración 25 Boxplots de la distribución por subgrupos del NIHSS inicial.	102
Ilustración 26 Boxplots de la distribución del NIHSS al alta o posterior a tratamiento.	103
Ilustración 27 Scatterplots con el Ranking Score, distribución y media al ingreso y alta (izquierda). Tendencia del intra-paciente (derecha).	104
Ilustración 28 Boxplots con la distribución por subgrupos del Rankin Score previo al ACV índice.	105
Ilustración 29 Boxplot con la distribución por subgrupos del Rankin Score al alta.	106
Ilustración 30 Scatterplots con el Barthel Score, distribución y media al ingreso y alta (izquierda). Tendencia del intra-paciente (derecha).	107
Ilustración 31 Boxplots con la distribución por subgrupos del Barthel Score previo al ACV índice.	108

Ilustración 32 Boxplots de la distribución por subgrupos del Barthel Score al alta por subgrupos.....	109
Ilustración 33 Kaplan-Meier, de la supervivencia (libre de evento mortalidad por todas las causas) en la cohorte general.....	117
Ilustración 34 Distribución de la Mortalidad durante los años de seguimiento para la población general.....	118
35 Kaplan-Meier para la supervivencia (libre del evento de mortalidad por todas las causas) según la estrategia de tratamiento. ACOD: anticoagulantes orales directos, AP: antiagregantes plaquetarios, M-ACVi: Muerte ACV índice, NTE: no tratamiento específico.....	119
Ilustración 36 Kaplan-Meier de la supervivencia (libre de evento mortalidad por todas causas) excluyendo M-ACVi. ACOD: anticoagulantes orales directos, AP: antiagregantes plaquetarios, NTE: no tratamiento específico	120
Ilustración 37 Histograma de distribución de la mortalidad por todas causas en la cohorte global una vez excluidos los pacientes que fallecieron durante el evento índice.	120
Ilustración 38 Kaplan-Meier de supervivencia (libre de evento mortalidad por todas causas) comparativa entre AP: antiagregantes plaquetarios y NTE: No tratamiento específico.....	121
Ilustración 39 Análisis Multivariante “Forest Plot” para mortalidad por todas causas.....	124
Ilustración 40 Kaplan-Meier de la supervivencia (libre de evento “MACCE”) excluyendo M-ACVi. ACOD: anticoagulantes orales directos, AP: antiagregantes plaquetarios, NTE: no tratamiento específico.....	129
Ilustración 41 Kaplan-Meier de la supervivencia (libre de evento “MACCE”) comparativa entre antiagregados y no tratamiento específico. AP: antiagregantes plaquetarios, NTE: no tratamiento específico.....	131
Ilustración 42 “Forest Plot” del análisis multivariante para el compuesto de “MACCE”.....	135
Ilustración 43 Análisis de Riesgos Competitivos para MACCE y Mortalidad por todas causas en supervivientes al evento índice.....	137
Ilustración 44 Grafico del Modelo de riesgos competitivos entre MACCE y Mortalidad por cualquier origen. Evento 1:” MACCE”, Evento 2: “Mortalidad no Cardiovascular”.....	137
Ilustración 45 Modelo análisis multivariante para recurrencia ACV/AIT.....	141
Ilustración 46 Kaplan-Meier para los eventos hemorrágicos incluyendo los 3 subgrupos de supervivientes al evento índice.....	144
Ilustración 47 Kaplan-Meier para eventos hemorrágicos comparativa entre AP y ACOD	145

Ilustración 48 “Forest Plot” del Análisis Multivariante para Eventos Hemorrágicos.	148
---	-----

Índice de Contenidos:

Resumen	1
Abstract.....	4
1. Introducción.....	7
1.1.1. Antecedentes.....	8
1.1.2. Transición epidemiológica, evolución de los patrones de enfermedad y causas de muerte.....	8
1.1.3. Magnitud de la enfermedad cardiovascular en la sociedad contemporánea	9
1.1.4. Epidemiología del accidente cerebrovascular	9
1.1.5. Epidemiología de la Fibrilación Auricular	10
1.2. Coste económico de la enfermedad cardiovascular	11
1.3. Accidente cerebrovascular y etiología cardioembólica.....	13
1.4. Relación de la FA y el ACV cardioembólico	15
1.5. Fibrilación Auricular (FA)	16
1.6. Conductas médicas en la anticoagulación y antiagregación.....	23
1.7. Características ecocardiográficas de riesgo en FA No valvular.....	27
1.8. Manejo terapéutico FA/Flutter Auricular y riesgo cardioembólico	27
2. Justificación.....	42
3. Hipótesis.....	46
4. Objetivos.....	48
4.1. Objetivo Principal.....	49
4.2. Objetivos Secundarios.....	49
5. Materiales y Metodología	51
5.1.1. Diseño del estudio	52
5.1.2. Ámbito del estudio	52
5.1.3. Forma de reclutamiento	52
5.1.4. Periodo de inclusión	53
5.1.5. Criterios de inclusión	53
5.1.6. Criterios de exclusión.....	54
5.2. Muestra	55
5.2.1 Metodología de obtención de datos.....	55
5.3. Variables del estudio.....	57

5.4. Población del estudio.....	59
5.5. Definiciones empleadas en este estudio.....	60
5.5.1. Accidente cerebrovascular (ACV)	60
5.5.2. Accidente Isquémico Transitorio (AIT)	61
5.5.3. Accidente cerebrovascular cardioembólico	62
5.5.4. Accidente cerebrovascular criptogénico.....	63
5.5.5. Fibrilación Auricular (FA).....	64
5.5.6. Flutter Auricular	67
5.5.7. Valoración del riesgo tromboembólico CHADS ₂ y CHA ₂ DS ₂ -VASC.....	68
5.5.8. Valoración del riesgo hemorrágico escala HAS-BLED.....	71
5.5.9. Evaluación de la severidad de eventos hemorrágicos según “TIMI Bleeding Criteria”	72
5.5.10. Valoración de comorbilidad con la escala de Charlson.....	73
5.5.11. Valoración de severidad del déficit neurológico, escala NIHSS	74
5.5.12. Valoración discapacidad, escala de Rankin Modificada (mRS)	74
5.5.13. Valoración funcionalidad con el índice Barthel	75
5.5.14. Eventos cardiovasculares definición de “MACCE”	76
5.6. Análisis estadístico	76
5.7. Aspectos éticos del proyecto	78
6. Resultados	79
6.1.1. Descripción de la población general	80
6.1.2. Descripción de las subpoblaciones	80
6.1.3. Prescripción a lo largo del seguimiento.....	82
6.2. Medicación en el momento del ingreso del evento índice.....	87
6.3. Distribución escalas de riesgo trombótico y hemorrágico	88
6.4. Distribución del riesgo hemorrágico.....	93
6.4.1. Escala HAS-BLED	93
6.5. Pacientes en TAO con AVK hasta el ACV índice.....	95
6.6. Valoración de comorbilidad escala de Charlson.....	97
6.7. Escalas de severidad y discapacidad.....	100
6.7.2. Rankin score modificado	104
6.7.3. Barthel score.....	107
6.8. Isquemia silente o subclínica	110
6.9. Datos ecocardiográficos.....	110
6.10. Motivos para no iniciar anticoagulación en prevención secundaria	112

6.11. Seguimiento eventos cardiovasculares y mortalidad.....	113
6.12. Mortalidad por todas las causas y mortalidad de origen cardiovascular.....	113
6.12.1. Mortalidad por todas las causas.....	113
6.12.2 Comparación de las características de los pacientes supervivientes vs fallecidos	115
6.12.3. Mortalidad de origen cardiovascular	115
6.13. Análisis de supervivencia	117
6.14. Descriptiva eventos cardiovasculares durante el seguimiento	127
6.15. Todos los eventos cardiovasculares, incluyendo muerte cardiovascular “MACCE”.128	
6.15.3. Análisis de los eventos MACCE por riesgos competitivos	136
6.16. ACV isquémico y AIT recurrentes	138
7. Discusión	150
7.1.1. Prevención secundaria del ACV cardioembólico	151
7.1.2. Perfil clínico de los pacientes y características basales	153
7.1.3. Riesgo hemorrágico y tromboembólico	159
7.1.4. Valoración del grado de comorbilidad.....	161
7.1.5. Escalas de severidad y discapacidad	161
7.2. Motivos y actores determinantes en la decisión de No iniciar TAO	164
7.3. Isquemia silente o subclínica	165
7.4. Rango terapéutico del INR durante el evento índice	166
7.5. Cambio en los patrones de prescripción farmacológica durante el estudio	168
7.6. Características ecocardiográficas diferencias entre subgrupos y posibles predictores	169
7.7. Mortalidad por todas las causas.....	170
7.8. Mortalidad cardiovascular y MACCE.....	173
7.9. Recurrencia de ACV isquémico o AIT	174
7.10. Eventos hemorrágicos	177
7.11. Tratamientos alternativos para disminuir eventos tromboembólico, cierre percutáneo de orejuela	179
7.12. Limitaciones del estudio.....	181
8. Conclusiones.....	184
9. Perspectivas futuras y líneas de investigación.....	191
10. Referencias Bibliográficas.....	194

Resumen

Antecedentes:

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente globalmente y su incidencia aumenta rápidamente. Una de las complicaciones más temidas de la FA y otras taquicardias auriculares (como el Flutter Auricular) son las complicaciones cardioembólicas, principalmente AIT/ACV isquémico. El accidente cerebrovascular es un evento devastador que afecta a pacientes con FA y se asocia con un aumento significativo de la mortalidad y la morbilidad. Por ello, los pacientes que presentan estas arritmias suelen ser considerados para tratamiento anticoagulante como medida preventiva, que se decide en función de su riesgo cardioembólico.

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) se ha utilizado históricamente para prevenir complicaciones cardioembólicas en pacientes con FA, tanto en escenarios de prevención primaria como secundaria, y ha demostrado reducir eficazmente dichas complicaciones. Sin embargo, estos medicamentos conllevan un riesgo de complicaciones hemorrágicas, particularmente en pacientes frágiles, y deben controlarse cuidadosamente. En consecuencia, los AVK se han considerado inadecuados para muchos pacientes, especialmente para aquellos con una alta carga de comorbilidades o antecedentes de hemorragia mayor.

Objetivos:

Este trabajo se centra en las estrategias terapéuticas utilizadas en el grupo de pacientes adultos con FA y un ACV cardioembólico previo considerados no aptos para AVK como estrategia de prevención secundaria de AIT/ACV isquémico. Esta tesis doctoral pretende ofrecer una descripción y análisis exhaustivos de las características demográficas y clínicas de esta población, motivos para desestimar el tratamiento con AVK y análisis de las diferentes alternativas terapéuticas adoptadas (uso de antiagregantes, ausencia de tratamiento o uso de NACO, cuando estuvieran disponibles). Este trabajo también tiene como objetivo describir eventos clínicamente relevantes como la mortalidad por todas las causas, MACCE y episodios hemorrágicos que ocurren durante nuestro extenso seguimiento. Finalmente, un objetivo adicional

es identificar factores de riesgo específicos y predictores de eventos clínicos en esta población, de acuerdo con la estrategia terapéutica adoptada.

Métodos:

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo y prospectivo realizado en el Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell. Se incluyeron todos los pacientes con ACV isquémico cardioembólico asociado a Fibrilación Auricular/Flutter auricular ingresados en el hospital entre el 2 de enero de 2006 y el 21 de junio de 2016, que no fueran candidatos a AVK. Todos los pacientes fueron seguidos hasta su muerte o hasta el 31 de diciembre de 2020 (fecha censurada). Durante el seguimiento, se recopilaban exhaustivamente los eventos clínicos y las causas de muerte. Se analizaron las características clínicas de los pacientes y los eventos de seguimiento de forma global y según la estrategia de prevención secundaria utilizada. Los pacientes que fallecieron durante el ingreso por accidente cerebrovascular también se analizaron como un grupo separado.

Resultados:

Este trabajo incluyó a 403 pacientes, 63.3% mujeres con una mediana de edad de 82 años (Q₁: 77.5, Q₃: 89.0). Los índices de fragilidad y comorbilidad fueron altos en esta población (mediana NIHSS inicial de 12.0 (Q₁:6.0, Q₃: 19.0), puntuación inicial de Barthel 50.0 (Q₁: 30.0, Q₃: 75.0) y puntuación de Charlson Score 6.0 (Q₁: 4.0, Q₃: 7.0)). Entre los incluidos, 124 (30.8%) fallecieron durante el ingreso por el ACV índice. A una mediana de 35.8 meses de seguimiento, la mortalidad global fue del 78.2% (n=315) y el 45,9% (n= 185) falleció por causas cardiovasculares. Se presentaron 67 AIT/ACV isquémicos recurrentes y 47 episodios hemorrágicos.

En la población que sobrevivió al ingreso por el ACV índice, se adoptaron las siguientes terapias de prevención secundaria al alta: 127 (31.5%) recibieron antiagregantes plaquetarios, 18 (4.5%) no tratamiento específico y 134 (33.2%) recibieron ACOD. Globalmente, 145 pacientes (35.9%) no estaban anticoagulados al alta a pesar del evento cardioembólico previo. La decisión de no iniciar anticoagulación fue tomada por el equipo médico tratante en la mayoría

de los casos (89.1%), y entre las motivaciones para adoptar esta estrategia se encontraban la consideración de que los riesgos superaban los beneficios, la preocupación por posibles caídas, una hemorragia mayor previa y el estado neurológico residual después evento índice.

Durante el seguimiento, los ACOD se introdujeron en el Sistema de Salud español, este estudio informa sobre el lento cambio en las estrategias terapéuticas utilizadas para esta población. Los pacientes a los que se les prescribió ACOD al alta eran más jóvenes (77.0, IQR: Q₁: 71.0, Q₃: 81.7)) y tenían menos comorbilidades (puntuación de Charlson: 4.8 ± 1.8). Cuando se analiza por estrategia terapéutica, e incluso después de ajustar por diferentes características basales, el grupo tratado con ACOD tuvo una menor mortalidad por todas las causas (HR: 0.21, IC 95%: 0.14 – 0.32, $p < 0.001$) y MACCE (HR: 0.28, IC 95%: 0.16 – 0.46, $p < 0.001$) en comparación con la estrategia antiplaquetaria.

Los eventos hemorrágicos no aumentaron significativamente en el grupo de ACOD en comparación con el subgrupo de anticoagulantes orales (HR: 1.45, IC 95%: 0.58 – 3.58, $p = 0.418$).

Conclusiones:

Los pacientes ingresados con evento cardioembólico cerebral y FA/Flutter, que no son candidatos a AVK, suelen tener de edad avanzada y con una elevada carga de comorbilidades. Los ACV cardioembólicos tienen una alta mortalidad y, en los supervivientes conllevan importantes secuelas neurológicas residuales, con funcionalidad y autonomía reducidas. Una adecuada estrategia de prevención secundaria es clave para prevenir nuevos episodios cardioembólicos. En esta cohorte, y a pesar de las altas puntuaciones de fragilidad y comorbilidad, los ACOD fueron una estrategia segura para prevenir nuevos eventos cardioembólicos sin un aumento significativo del riesgo hemorrágico en comparación con estrategias más conservadoras. Por tanto, en pacientes en los que los AVK no son una alternativa confiable, los ACOD parecen ser una buena opción para prevenir nuevos eventos.

Abstract

Background:

Atrial Fibrillation (AF) is the more prevalent arrhythmia worldwide and its incidence is increasing rapidly. One of the most feared complications of AF and other atrial tachycardias (such as atrial flutter) are the cardioembolic complications, mainly AIT/stroke. Stroke is a devastating event, affecting patients with AF, and is associated with a significant increase in mortality and morbidity. Therefore, patients presenting these arrhythmias are usually considered for anticoagulation therapy as a preventive measure, which is decided according to their cardioembolic risk.

The treatment with Vitamin K antagonist (VKAs) has been historically used to prevent cardioembolic complications in patients with AF, both in primary and secondary prevention scenarios, and has shown to effectively reduce such complications. Nevertheless, those drugs carry a risk of bleeding complications, particularly in frail patients, and need to be carefully monitored. Consequently, VKAs are considered unsuitable for many patients, especially for those with high burden of comorbidities or previous history of major bleeding.

Objectives:

This work focuses on the therapeutic strategies used on the group of adult patients with AF and a previous cardioembolic stroke considered unsuitable for VKAs as a secondary prevention strategy for AIT/stroke. This doctoral thesis aims to provide a comprehensive description and analysis of the demographics and clinical characteristics of this population, reasons for VKAs dismissal and analysis of the different therapeutic alternatives adopted (use of antiplatelet, no treatment or use of NOACs, when they were available). This work also aims to describe clinically relevant events such as all-cause mortality, MACCE and hemorrhagic episodes occurring during our extensive follow-up. Finally, we aim to identify specific risk factors and predictors of clinical events in this population, according to the therapeutic strategy adopted.

Methods:

This is an unicentric, observational, retrospective and prospective study developed in the University Hospital Parc Taulí of Sabadell. It included all patients with cardioembolic stroke associated with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter admitted in the hospital between 2nd of January 2006 and 21st of June 2016, who were not candidates to AVKs. All patients were followed until their death or until 31st of December 2020 (date censored). During the follow-up, clinical events and causes of death were comprehensively collected. Patient's clinical characteristics and the follow-up events were analyzed globally and according to the secondary prevention strategy used. Patients who died during the stroke admission were also analyzed as a separate group.

Results:

This work included 403 patients, 63.3% female with a median age 82(Q₁: 77.5, Q₃: 89.0). The frailty and comorbidity indexes were high among this population (Initial NIHSS median of 12.0 (Q₁:6.0, Q₃: 19.0), Initial Barthel Score 50.0 (Q₁: 30.0, Q₃: 75.0) and Charlson score 6.0 (Q₁: 4.0, Q₃: 7.0)). Among those included, 124 (30.8%) died during the stroke admission. A median of 35.8 months of follow up, 78.2% (n=315) died of any cause and 45.9% (n= 185) of cardiovascular causes. There were 67 recurrent AIT/strokes and 47 bleeding episodes.

Of the population who survived the stroke admission, the following secondary prevention therapies were adopted at discharge: 127 (31.5%) received antiplatelet, 18 (4.5%) nothing and 134 (33.2%) received NOAC. Overall, 145 (35.9%) were not anticoagulated on discharge despite the previous cardioembolic event. The decision of not starting anticoagulating was taken by the attending medical team in most cases (89.1%), and the reasons behind this strategy included a consideration that risks outbalanced the benefits, the concern regarding potential falls, a previous major bleeding and residual neurological status after index stroke.

During our follow-up, the NOACs were introduced in the Spanish Health System, and this study reports on the slow change in therapeutic strategies used for this population. Patients prescribed NOAC at discharge were younger (77.0, IQR: Q₁:71.0, Q₃: 81.7)) and had less comorbidities (Charlson score: 4.8 ± 1.8). When analysed by therapeutic strategy, and even after adjusting

by different baseline characteristics, the group treated with NOAC had a lower all-cause mortality (HR: 0.21, IC 95%: 0.14 – 0.32, $p < 0.001$) and MACCE (HR: 0.28, IC 95%: 0.16 – 0.46, $p < 0.001$) when compared with antiplatelet strategy.

Hemorrhagic events were not significantly increased at the DOAC group as compared with the oral anticoagulant subgroup (HR: 1.45, IC 95%: 0.58 – 3.58, $p = 0.418$).

Conclusions:

Patients admitted with cardioembolic cerebral event and AF/flutter, who are not candidates to VKAs, tend to be elderly and have an elevated burden of comorbidities. Cardioembolic strokes have a high mortality and, in survivors, carry important residual neurological sequelae, with reduced functionality and autonomy. An appropriate secondary prevention strategy is key to prevent further cardioembolic episodes. In our cohort, and despite the high frailty scores, NOACs were a safe strategy to prevent further cardioembolic events with no significant increase in bleeding risk when compared with more conservative strategies. Therefore, in patients where VKAs is not a reliable alternative, NOACs seem to be a good option to prevent further events.

1. Introducción

1. Introducción

1.1.1. Antecedentes

1.1.2. Transición epidemiológica, evolución de los patrones de enfermedad y causas de muerte

Durante los últimos tres siglos hemos podido ser testigos de impresionantes avances tecnológicos y científicos que han acontecido en la disciplina médica, como por ejemplo, políticas de salud pública, organización de sistemas de salud, desarrollo de antibióticos, vacunas, implementación de técnicas de detección serológica, así como métodos revolucionarios en la biología molecular entre otros. Todos estos avances, han permitido el desarrollo de acciones preventivas y de tratamiento efectivos. Para ejemplificar la transición epidemiológica que deriva de estos avances, podemos observar los datos aportado por el CDC (*Center for Disease Control and prevention*), en uno de sus informes que analiza el comportamiento epidemiológico durante el siglo XX en EEUU (*United States*), especialmente significativa es la disminución de la mortalidad infantil a lo largo del siglo XX, el CDC reportó que el 30.4% de la mortalidad global en el año de 1900 correspondía a población infantil menor de 5 años, dicha cifra para el año 1997 era únicamente del 1.4% (1). El establecimiento y operación de estos avances, se hace indudable cuando la esperanza de vida se incrementa a lo largo del siglo XX aproximadamente 29.2 años (1).

Subsecuentemente a dicha transición epidemiológica, las características poblacionales han cambiado gradualmente, pudiéndose afirmar que, conforme se incrementa la longevidad de los sujetos, la prevalencia e incidencia de las enfermedades de carácter crónico aumenta, posicionándose como un verdadero tema central de la salud pública.

Las enfermedades crónicas se definen como patologías de larga duración y por lo general de progresión lenta, entre las cuales, las afecciones de orden cardiovascular tienen un lugar sobresaliente en la sociedad contemporánea.

1.1.3. Magnitud de la enfermedad cardiovascular en la sociedad contemporánea

La WHO (**World Health Organization**), en su reporte anual “*World Health Statistics 2017*”, da a conocer que, de los 56 millones de muertes en el 2015, 40 millones fueron sido causadas por las llamadas “enfermedades no comunicables”. De estas, las enfermedades cardiovasculares ocuparon la primera posición con 17.7 millones de muertes, lo que es decir un 45% de las muertes por enfermedades “no comunicables”, a manera de ejemplo y en orden descendiente, ocupando posiciones ulteriores a las causas relacionadas al aparato circulatorio se encuentran; el cáncer 8.8 millones (22%), patologías respiratorias crónicas 3.9 millones (10%) y diabetes 1.6 millones (4%) (2).

En España, según el INE (**Instituto Nacional de Estadística**) en su reporte para el año 2017, las enfermedades del aparato circulatorio se posicionaron como la primera causa de muerte en las mujeres y la segunda en hombres (únicamente después de patología oncológica). En total, durante dicho año las patologías cardiovasculares causaron 122.466 muertes de las cuales el 54.1% correspondieron a mujeres (3).

1.1.4. Epidemiología del accidente cerebrovascular

Profundizando en la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares con alta morbimortalidad, podemos posicionar los **Accidentes Cerebro Vasculares (ACV)** como una de las causas líderes de mortalidad a nivel global, como se resalta en las guías **AHA/ASA** (**American Heart Association/American Stroke Association**) para el manejo del ACV isquémico agudo. Según estas guías, a pesar de los esfuerzos de salud pública y la reducción este tipo de eventos, en el 2013 el ACV isquémico continuaba siendo la cuarta causa de muerte más frecuente en los EEUU (4). Unos años después desafortunadamente, la situación no impresiona haber cambiado sustancialmente para el ACV. Datos más recientes presentados en el “*2020 Heart Disease and Stroke Statistical Update*” de la AHA, específicamente el apartado concerniente al ACV, mostraron que esta patología se posicionó en el quinto lugar como causa de muerte de origen cardiovascular en USA en el 2017, causando 146.383 muertes (5).

Focalizándose en el panorama europeo y más específicamente en España, los ACV isquémicos constituyen la segunda causa de mortalidad general y la primera causa de muerte en las mujeres (6).

Adicionalmente a su letalidad, el ACV isquémico encarna una patología generadora de una considerable carga de discapacidad temporal o permanente.

1.1.5. Epidemiología de la Fibrilación Auricular

La **Fibrilación Auricular (FA)**, es una de las arritmias con mayor incidencia y prevalencia a nivel global. En el año 2010 se realizó una estimación de la prevalencia mundial de la FA de 20.9 millones de hombres y 12.6 millones de mujeres, presentando una prevalencia más alta en los países desarrollados. Después de 6 años de esta publicación, en año el 2016 se estimó que la prevalencia a nivel mundial rodeaba los 43.6 millones de personas (7). Algunas proyecciones predicen que, en el año 2030, aproximadamente 14 a 15 millones de personas padecerán de FA exclusivamente en el territorio Europeo (8). Según un reporte publicado por la AHA en el 2019 se estimaba que para población de EEUU el riesgo a lo largo de la vida de padecer FA era de 1 en 3 para personas de raza blanca y 1 en 5 dentro de los afroamericanos (5).

En la [ilustración 1](#) se representa la prevalencia global de la FA para el año 2016 (7).



Ilustración 1: Prevalencia Mundial año 2016. Tomado de: ESC 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation.

En el ámbito local, en un estudio publicado en el 2013, que tenía como objetivo principal determinar la prevalencia de la FA en población española, se encontró que en una población con media de edad de 59.2 años la prevalencia total de FA correspondió a 4.4%. Respecto a la prevalencia por sexos se observó que fue similar para ambos, con 4.4% en varones y 4.5% en mujeres. También como está ampliamente demostrado, a medida que se avanza en los grupos etarios, la prevalencia de la FA aumenta progresivamente, principalmente a partir de los 60 años. Finalmente en este mismo estudio, se concluyó que la prevalencia en mayores de 80 años fue del 17.7% (9).

1.2. Coste económico de la enfermedad cardiovascular

El gran peso sanitario de las enfermedades cardiovasculares no solo impacta a la sociedad actual en cuanto a la morbilidad y la mortalidad, sino que también representa en si misma un coste financiero y económico importante. En el reporte de la **ESC (European Society of Cardiology)** denominado "*Cardiovascular Disease Statistics 2019*", se estimó que el gasto sanitario total (también conocido como **CHE "Current Health Expenditure"**), en dólares estadounidenses (USD) en el 2016 oscilaba entre los países miembros de la ESC entre 240 USD a 7.900 USD per cápita (10).

En un trabajo conjunto de la Eurostat y la **OECD (Economic Co-Operation and Development)** en el 2016, dio a conocer que, patologías cardiovasculares consumen más del 10% del gasto sanitario total, la mayor parte del gasto, está representada por tratamientos farmacológicos y gastos derivados de la hospitalización (11).

Es necesario precisar que el gasto sanitario total se caracteriza por tener una variabilidad considerable entre los países, relacionada con las diferencias entre recursos económicos, diseños de los sistemas sanitarios entre otros factores (10).

1.2.1. Coste económico del ACV

El coste económico de padecer un ACV trasciende al hecho puntual del ACV en sí mismo, ya que, además de los cuidados agudos propios del ACV y sus complicaciones inmediatas, los cuidados posteriores son extensos y consumen una gran parte de los recursos sanitarios. Estos incluyen la puesta en marcha de sistemas asistenciales, tratamientos farmacológicos y la pérdida de la capacidad de generación económica del individuo, siendo todas las anteriores, trascendentales para los sistemas económicos y la sociedad en general.

Una revisión sistemática publicada en el 2015 en los EEUU y que incluyó 42 estudios procedentes de 22 países, tenía por objetivo realizar una descripción del coste de los cuidados de un ACV incluyendo lo concerniente al evento agudo y los cuidados posteriores. Los costes fueron estandarizados USD del año 2015. En dicha revisión, el coste mensual combinado de paciente ingresado y no ingresado se estableció en un rango desde \$845 en Italia hasta \$4.644 en EEUU. Los estudios que específicamente aportaron datos sobre el cuidado no hospitalario posterior al ACV, indicaron un coste mensual que oscilaba entre los 192 USD (Malasia) a 1.039 USD (EEUU). Es interesante precisar que, dentro de las 15 categorías de servicios prestados, las que más generaron costos se identificaron como prestaciones de rehabilitación y enfermería (12).

1.2.2. Coste económico de la FA

Dentro de las afecciones cardiacas de carácter arrítmico, la FA es una de las arritmias más incidentes y prevalentes a nivel mundial, generando anualmente costes relacionados con la atención tanto ambulatoria como intrahospitalaria, gastos derivados de su diagnóstico, tratamiento, manejo de sus complicaciones y, finalmente, del deterioro de la capacidad productiva de los pacientes y posiblemente de sus cuidadores.

Analizando la literatura respecto al coste generado por la FA, podemos detenernos en un estudio que recopiló información de 5 países europeos, y que tuvo como objetivo determinar el coste de una admisión por FA y del seguimiento y tratamiento anual posterior. Los costes de un ingreso hospitalario en España para el año del 2004 fueron en promedio 2.322€, derivados

mayoritariamente de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En el mismo estudio, en lo referente al año de tratamiento/seguimiento posterior al ingreso, la estimación de costes fue de 1.010€. Adicionalmente, también se pudo comprobar como la FA causa el detrimento de la productividad laboral en los pacientes afectos (13).

Explorando los motivos de ingreso y atenciones hospitalarias en el ámbito de la Cardiología, la FA es la arritmia que mayor cuantía de ingresos e intervenciones médicas genera, constituyendo el 10% de los ingresos por patología cardiovascular (14).

Debido a su alta incidencia y prevalencia, es natural identificar a la FA como un problema de la salud pública contemporánea, el cual se encuentra en franco crecimiento.

1.3. Accidente cerebrovascular y etiología cardioembólica

El ACV es un síndrome clínico en el que se evidencia el desarrollo rápido de una perturbación focal de la función cerebral de origen vascular (15).

Clásicamente los ACV se han dividido en dos grandes categorías, los ACV hemorrágicos y los ACV isquémicos. El lograr determinar el mecanismo por el que se produce el ACV tiene implicaciones directas en la estrategia a seguir en cuanto al tratamiento y la prevención secundaria del evento (16). La FA y el Flutter Auricular son dos de las causas más frecuente de ACV isquémico. En virtud de la fisiopatología y la relación de ACV y la FA nos focalizaremos en el ACV isquémico.

1.3.1. Etiologías del ACV isquémico

En cuanto a la etiología de los ACV isquémicos encontramos una gran variedad de causas, como por ejemplo: estados pro coagulantes, aterosclerosis de árbol vascular cerebral, enfermedades inflamatorias del tipo vasculitis, malformaciones vasculares, disecciones y eventos cardioembólicos entre otras (17). Es importante mencionar que, dentro de los ACV isquémicos,

también se encuentran aquellos de los que, a pesar del estudio minucioso del evento, no es posible determinar su etiología exacta, llamados de ACV de origen criptogénico. Estos pueden llegar a constituir hasta un tercio de todos los ACV isquémicos (18).

Este trabajo se focaliza en los ACV isquémicos de origen cardioembólico. Por esta razón, se dejan aparte las otras etiologías y mecanismos fisiopatológicos para focalizar en el ACV isquémicos cardioembólicos causados por FA o Flutter Auricular.

1.3.2. ACV isquémico de etiología cardioembólica

La etiología cardioembólica es una de las principales causas del ACV isquémico, y causa aproximadamente entre el 14 al 30 % de todos los ACV isquémicos según diferentes series (18). Así mismo, la etiología cardioembólica puede también ser responsable de una parte significativa de los ACV criptogénicos. Investigaciones de años recientes señalan que lo más probable es que el mecanismo de estos sea la embolización desde una posición anatómica distal, más que la patología “*in situ*” del vaso responsable del territorio cerebral (19).

1.3.3. ACV isquémico cardioembólico, prevenible pero más recurrente y discapacitante

La relevancia del ACV cardioembólico, es causada no solo por su alta prevalencia e incidencia, si no por también por diferentes razones entre estas:

La primera, es que podría tener causas susceptibles de prevención por medio de la detección precoz del factor de riesgo y la instauración de terapia apropiada, como por ejemplo, tratamiento anticoagulante (ej. Flutter Auricular, FA), o también, causas corregibles desde el punto de vista mecánico (ej. **FOP Foramen Ovale Permeable**, endocarditis o valvulopatías), y finalmente el óptimo control de los factores de riesgo cardiovascular (ej. Hipertensión Arterial, Diabetes, Hipercolesterolemia). La segunda razón, es el significativo riesgo de recurrencia de los eventos cardioembólico en términos de corto, mediano y largo plazo(18). Estudios previos han demostrado que haber sufrido un ACV/AIT previamente es el más potente predictor de

recurrencia (RR: 2.5, IC 95%: 1.4 a 3.5), con un riesgo anual de recurrencia mayor del 5% y situándose en promedio en 10% (20). El tercer argumento, es que los ACV isquémicos de etiología cardioembólica tienen la particularidad de tener mayor severidad. En un estudio retrospectivo derivado la primera cohorte del estudio de Framingham y donde se incluyeron 5.070 pacientes con un seguimiento de 40 años, se analizaron 501 ACV isquémicos. De estos, 103 fueron registrados en pacientes con FA concomitante, por lo que se consideraron como de probable origen cardioembólico. La mortalidad a 30 días de los pacientes con ACV y FA fue del 35% vs 14% de los pacientes sin FA. Asimismo, respecto al grado de discapacidad residual, se evaluó a los 3, 6 y 12 meses con la escala de Barthel, constatando que los ACVs de posible etiología cardioembólica tenían peor funcionalidad durante el seguimiento. Por último, también se ratificó una mayor tasa de recurrencia en los pacientes con ACV y FA (21). En otra serie más reciente, se pudo identificar que en un primer episodio de ACV isquémico cardioembólico la mortalidad durante el evento índice puede ascender al 20%, siendo el 32% en los primeros 30 días y al año se encuentra próxima al 50%. Finalmente, también se confirmó que se genera en el 60% de los pacientes algún grado de discapacidad residual (22) (23).

1.4. Relación de la FA y el ACV cardioembólico

A lo largo de los años, mediante la investigación se ha podido determinar la fuerte asociación que existe entre el Flutter Auricular y la FA. Estas arritmias se han identificado como una de las causas principales del ACV isquémico de etiología cardioembólica, incrementándose 5 veces el riesgo de ACV isquémico en comparación con individuos sin Flutter o FA. De igual forma, dicha asociación persiste a pesar del ajuste por otros factores de riesgo como hipertensión, dislipidemia, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y edad (21). Estudios que incluyen técnicas de imagen, hallazgos intraoperatorios y necropsias, también aportan información que refuerza dicha asociación. Un estudio reporta que, en una cohorte 1.288 pacientes de pacientes con FA no valvular, se logró identificar la presencia de trombos intraauriculares en 222 pacientes, el 91% de los trombos fueron localizados en la orejuela izquierda (24).

La relación entre ACV y FA también puede analizarse de manera inversa, teniendo en cuenta que los eventos cardioembólicos son una de las complicaciones más importantes de la FA y un marcador pronóstico de estos pacientes.

Por fortuna, actualmente disponemos en nuestro arsenal médico de diversas opciones farmacológicas e intervencionistas con el fin de disminuir el riesgo de embolismo derivado de la FA, prolongado la expectativa de vida y disminuyendo la morbilidad de los pacientes que la padecen.

1.5. Fibrilación Auricular (FA)

La FA es una arritmia que tiene por característica una actividad eléctrica auricular desorganizada, caótica y rápida, lo que subsecuentemente se traduce en una actividad mecánica asincrónica de las aurículas. En dichas circunstancias se producen una pérdida de la capacidad de la sístole auricular (contracción), lo que conlleva a alteraciones hemodinámicas y a la estasis sanguínea, circunstancias que en conjunto favorecen la formación de coágulos.

Los criterios diagnósticos y características electrocardiográficas se encuentran detalladas en el apartado de definiciones.

1.5.1. Breve reseña histórica de la FA

El patólogo clínico Jean Baptist de Sénac (1693-1770), fue el primero que asoció la presencia de lo que determinó como “palpitaciones rebeldes” en correlación con la estenosis mitral.

Teniendo en cuenta la suprema importancia de la semiología médica y más aún en tiempos en los que no se disponía de las ayudas diagnósticas actuales, la evaluación del pulso y sus variaciones capturaron la atención y despertaron curiosidad científica de los médicos. A partir su observación surgen descripciones como “*ataxia del pulso*”, “*delirium cordis*” y “*pulsus irregularis perpetuus*”, todas las anteriores mayoritariamente para describir la FA como actualmente la conocemos.

Años después de la deducción de Sénac, mediante un elegante estudio fisiológico en el que se registraron de manera simultánea las curvas de presión venosa yugular y arterial, Sir James Mackenzie (1853-1925) logró evidenciar la ausencia de “onda pre-sistólica” en el trazado venoso durante la presencia de “*pulsus irregularis perpetuus*” (25).

En la [ilustración 2](#) se pueden evidenciar los trazados de presiones comparativos de dicho estudio fisiológico.

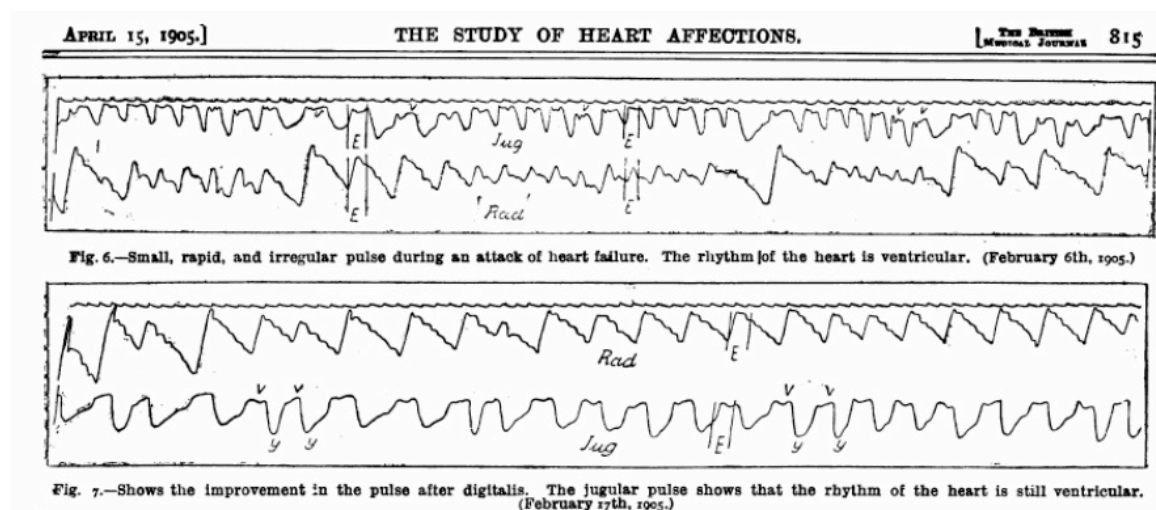


Ilustración 2: Registro simultáneo de presiones radial y yugular en paciente con FA, Dr. Mackenzie, 1906. Tomado de: Br. Med J. 1905; 1:812-5.

El primer registro electrocardiográfico conocido de la FA fue publicado por el célebre Willem Einthoven (1860-1927) en 1906 (26). El establecimiento de la correlación entre la FA y la “arritmia absoluta” fue establecido por Rothberger y Winterberg. Durante el siglo XX múltiples grandes exponentes científicos participaron en la investigación de la FA, como por ejemplo Karel Frederik Wenckebach, Sir. Thomas Lewis, Gordon Moe y Maurits Allessie, colaborando al gran avance del conocimiento científico sobre esta área.

1.5.2. Riesgo trombótico y potencial embolígeno de la FA/FLUTTER

Los mecanismos mediante los cuales la FA y el Flutter son capaces de generar un estado protrombótico pueden ser analizados desde el punto de vista de la triada clásica de Virchow, compuesta por:

1. Estasis sanguínea: Contracción auricular inefectiva.
2. Lesión endotelial: Remodelación auricular y lesión endotelial.
3. Hipercoagulabilidad: Cambios hemostáticos y de la cascada de coagulación.

A continuación, se consideran brevemente estos tres aspectos.

1.5.2.1. Contracción auricular inefectiva y estasis sanguínea

La FA, tiene como una de sus características principales la actividad eléctrica desorganizada, lo que se traduce a su vez en una mecánica auricular inefectiva, con la consecuente estasis sanguínea. Ecocardiográficamente es posible evidenciar la perturbación de los flujos sanguíneos en la aurícula por la presencia de ecocontraste espontáneo. El área anatómica típica para la formación de coágulos intraauriculares es la orejuela izquierda, ya que adicionalmente a ser una zona de estasis también es el área prevalente de cambios endoteliales (27).

1.5.2.2. Remodelación auricular/lesión endotelial

Los cambios anatomopatológicos a nivel auricular hacen parte del proceso fisiopatológico del FA/Flutter, entre dichos cambios se encuentran: la dilatación progresiva de las cavidades auriculares, la lesión y denudamiento del endocardio auricular (estudiado mediante microscopía electrónica), el edema de las paredes auriculares y la infiltración fibroelástica de la matriz extracelular (28).

1.5.2.3. Cambios hemostáticos y de la cascada de la coagulación

Las alteraciones presentes en la hemostasia y en los mecanismos de coagulación de los pacientes con FA/Flutter, son ampliamente reconocidos e incluyen la activación plaquetaria, el incremento de citosinas con papel inflamatorio y el incremento de los factores de crecimiento.

En la **ilustración 3** se puede apreciar la interacción de los factores protrombóticos, que en conjunto crean un estado de hipercoagulabilidad en la FA/Flutter (28).

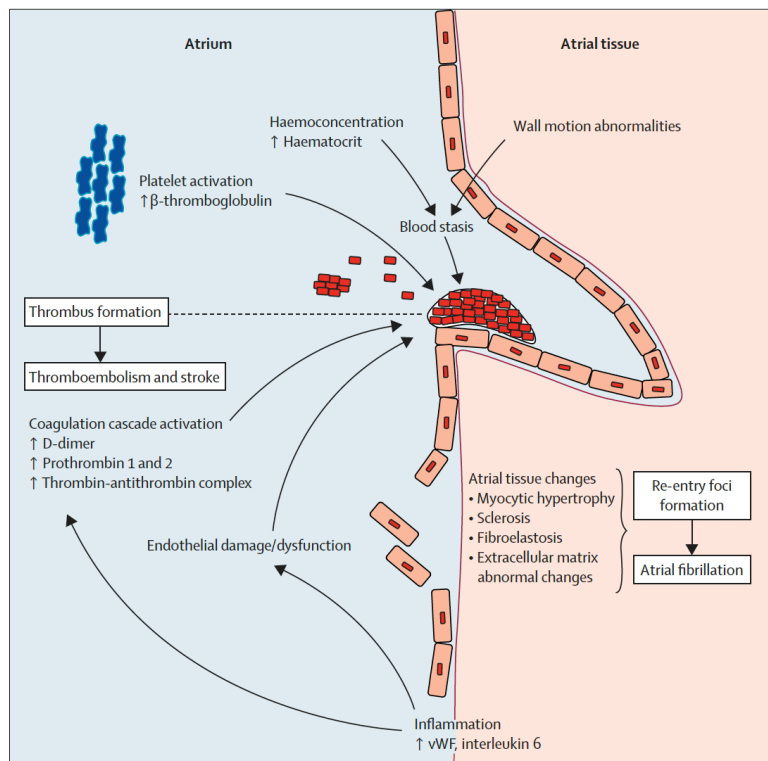


Figure 1: Components of Virchow's triad for thrombogenesis in atrial fibrillation

Ilustración 3: Factores en relación con formación de coágulos auriculares en la FA, tomado de: Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. The Lancet. enero de 2009;373(9658):155-66.

1.5.3. Comorbilidades, factores de riesgo y riesgo cardioembólico en FA/FLUTTER

Diferentes estudios han documentado ampliamente las comorbilidades y rasgos demográficos relacionados con el incremento del riesgo de padecer un evento tromboembólico asociado a FA/Flutter. A partir de dichos factores de riesgo, se han conseguido confeccionar diferentes escalas de riesgo, las cuales son utilizadas en la práctica clínica para determinar el riesgo tromboembólico de cada paciente y decidir las subsecuentes estrategias terapéuticas.

En la [tabla 1](#), se exponen resumidamente los factores de riesgo que se asocian a eventos tromboembólicos en contexto de FA/Flutter (29).

Factores de riesgo de accidente tromboembólico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular

- Edad
- Antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio
- Sexo femenino
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Disfunción ventricular izquierda
- Insuficiencia cardiaca
- Dilatación auricular izquierda
- Infarto de miocardio previo
- Vasculopatía arterial periférica (claudicación intermitente)
- Ateromatosis aórtica o de troncos supraaórticos
- Enfermedad tiroidea

Tabla 1: Factores de riesgo tromboembólico en FA/Flutter, tomado de: Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Card

1.5.4. Pronóstico y mortalidad en Fibrilación Auricular

La FA está íntimamente ligada al pronóstico vital de los pacientes que la padecen, consolidándose como un factor independiente de mortalidad (30). Asimismo, se ha demostrado un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas de 1.5 a 1.9 veces superior en pacientes con FA, posteriormente al ajuste de factores de confusión (31). Su efecto sobre la mortalidad se mantiene a lo largo de la vida, aun después del ajuste por otras comorbilidades. También es destacable que, en presencia de FA, la mortalidad de las mujeres se incrementa en todas las franjas etarias (30).

Conocer las causas de muerte de los pacientes con FA ofrece ventajas en cuanto la adopción de estrategias de prevención y tratamiento. Al respecto, en una revisión sistemática se identificaron 4 ensayos clínicos, que tenían por objetivo determinar las causas de muerte en pacientes con FA. En este trabajo se incluyeron 71.683 pacientes, con una mortalidad al final de seguimiento del 9% (6.206 pacientes). Como causas específicas de mortalidad, se determinó que la mayoría (46%) correspondió a muertes de origen cardiovascular (28% muerte súbita, 15% ICC, 3% Infarto agudo del miocardio), seguidos por neoplasias (11%), los ACVs isquémicos representaron el 5.7 % y finalmente las causas hemorrágicas (ACV hemorrágico en el 5.6% y restantes hemorragias el 6%) (32). Con lo anterior, se concluye que evitar los eventos tromboembólicos y hemorrágicos es primordial en el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes con estas arritmias.

1.5.5. Prevención secundaria del ACV isquémico cardioembólico por FA

Después de valorar detenidamente la relación entre el ACV isquémico de etiología cardioembólica y la FA, es evidente que, ante su frecuencia, severidad, recurrencia y la existencia de estrategias terapéuticas para su tratamiento, la prevención primaria y secundaria de este tipo de eventos clínicos cobra una relevancia fundamental.

La utilidad de la TAO con AVK en prevención primaria y secundaria del ACV isquémico fue evaluada inicialmente en múltiples estudios aleatorizados que se realizaron entre 1989 y 1996.

El estudio EAFT (*European Atrial Fibrillation Trial*), publicado en 1993, fue principal en el análisis comparativo de la efectividad de diferentes estrategias en el tratamiento de pacientes candidatos a prevención secundaria por ACVs previos. En este estudio concluyó que, en pacientes con ACV/AIT recientes, la TAO con AVK era efectiva para la FA no valvular, evitando 90 eventos vasculares (en términos absolutos) por cada 1.000 pacientes tratados al año. A pesar de objetivarse menor efectividad en el brazo de tratamiento antiagregante del mismo estudio, se logró determinar que con 1 año de tratamiento antiagregante era posible evitar 40 eventos cardiovasculares por cada 1.000 pacientes (33).

La TAO ha sido capaz de demostrar un 64% de reducción del ACV isquémico en comparación con pacientes sin tratamiento específico para prevención secundaria (34). Los AVK han confirmado una efectividad en la prevención de ACV incapacitante del 59% y el no incapacitante del 61%. La reducción absoluta del riesgo de todos los ACVs durante el tratamiento con AVK se sitúa en torno al 2.7% por año. Asimismo, se estima un NNT de 37 para un año en pacientes en prevención primaria de ACV, y su efectividad es aún mayor en el terreno de la prevención secundaria con un NNT de 12 (35).

Los fármacos antiagregantes plaquetarios también han sido utilizado y probados para la prevención de eventos cardioembólicos derivados de la FA. Comparados con placebo o no instauración de tratamiento específico, la literatura señala una reducción del riesgo relativo anual absoluto del 0.8% y un NNT de 125. En prevención secundaria, los estudios muestran una reducción absoluta del riesgo relativo de 2.5% con un NNT de 40. En general, se acepta que los tratamientos antiagregantes pueden lograr una reducción de hasta el 22% de los ACVs isquémicos (35).

Lo anterior deja en evidencia que los fármacos AVK son superiores a los antiagregantes plaquetarios tanto en el escenario de la prevención primaria como secundaria del ACV isquémico de causa cardioembólica. Estos datos han posicionado a los AVKs como terapia de elección antitrombótica en la población con FA durante muchos años (36).

Respecto a la población de edad avanzada, los riesgos hemorrágicos derivados de la TAO aumentan con respecto a la población general, situándose entre un 0.3 y un 2.0% al año. En

dicho grupo de edad se ha logrado demostrar una relación entre la intensidad de la anticoagulación y el riesgo hemorrágico. Adicionalmente la irregularidad del control de INR también se ha determinado como un factor de riesgo hemorrágico (37).

Más recientemente, los ACOD también han demostrado su papel en la prevención secundaria de ACV/AIT. En un análisis del subgrupo de pacientes con antecedentes de ACV/AIT previo incluidos en el estudio RE-LY, se realizó una comparación entre pacientes con AVK y ambas dosis estudiadas de Dabigatran, se analizaron 1.195 pacientes con dosis de 110 mg, 1.233 pacientes con dosis de 150 mg y 1.195 pacientes con AVK en los cuales el objetivo terapéutico del INR fue 2-3. Los resultados mostraron que; 65 pacientes del grupo de AVK sufrieron un ACV o evento embólico sistémico (2.78% anual), por su parte, en el grupo asignado a Dabigatran 110mg presentaron 55 eventos (2.07% anual, RR: 0.84, IC 95%: 0.58-1.2), finalmente, en el grupo del Dabigatran 150mg se registraron 51 eventos (2.07%, RR: 0.75, IC 95%: 0.52-1.08). Adicionalmente, se evaluó la seguridad en cuanto a hemorragias mayores, para la dosis de 110mg de Dabigatran dichas hemorragias fueron significativamente menores (RR: 0.66, IC 95%: 0.48-0.9) y similar cuando se compararon AVK Vs Dabigatran 150mg (RR: 1.01, IC 95%: 0.77-1.34). Los resultados expuestos tienen concordancia con la cohorte principal de pacientes de RE-LY(38). Dicho análisis comparativo también se ha realizado para el estudio ARISTOTLE, en el que 3436 pacientes (19%) tenían un ACV o AIT previo, los eventos estimados en la población asignada a Apixaban fue de 2.46 por 100 pacientes/año de seguimiento, en el grupo de AVK fue de 3.24 (RR: 0.82, 95% IC: 0.65-1.03) (39).

1.6. Conductas médicas en la anticoagulación y antiagregación

Las decisiones y enfoque adoptado por el binomio médico-paciente, tanto en el contexto agudo como el crónico de la enfermedad, pueden marcar diferentes aspectos como el diagnóstico, tratamiento y el pronóstico de las enfermedades. Para crear protocolos y estrategias de optimización terapéutica es importante realizar un esfuerzo por comprender los actores, el contexto y las razones detrás de las conductas terapéuticas tomadas tanto por los pacientes como por los médicos

Como se ha expuesto anteriormente, en el contexto de ACV de probable etiología cardioembólica asociada a FA/Flutter, existen acciones terapéuticas claramente efectivas tanto en la prevención primaria como secundaria. Pese a su eficacia y seguridad, su uso en la práctica clínica no es del todo homogéneo. Una de las justificaciones para esta disparidad se relaciona con el hecho de que, en la práctica clínica diaria, los profesionales sanitarios toman decisiones difíciles en pacientes altamente complejos, o bien con complicaciones relacionadas al tratamiento a implementar, algunos de los cuales pueden no encontrarse representados en el cuerpo de evidencia científica actual. Aplicar el tratamiento más adecuado para cada paciente va más allá de decidir únicamente con base en la información obtenida en los ensayos clínicos, e incluye múltiples dimensiones, como por ejemplo las preferencias personales del propio paciente y experiencias previas del equipo médico.

Los motivos de la no aplicación de tratamientos efectivos en la prevención del ACV, en el campo de la FA ha despertado la curiosidad muchos investigadores en los últimos 20 años.

Hacia el año 2000, cuando el cuerpo de evidencia científica ya avalaba ampliamente la TAO con AVK sobre la antiagregación plaquetaria, algunos estudios mostraron que la población tributaria a TAO sin una contraindicación formal, recibía dicho tratamiento únicamente entre el 15% al 44% (40). En el año 2012, una revisión sistemática que incluyó 54 estudios describió que menos del 60% de los pacientes con alto riesgo de ACV isquémico estaban siendo tratados con TAO (41). En el 2015, un estudio retrospectivo del Reino Unido que incluyó 2.259 pacientes con FA, determinó que el 85.6% pertenecía a situación clínica de alto riesgo para ACV (CHA₂DS₂-VASC Score de 2 o más). Sin embargo, únicamente 39.7% recibían TAO y 1/3 de los pacientes estaban tratados de manera subóptima con antiagregación plaquetaria (42).

Es pertinente entonces analizar el fallo de las estrategias de prevención primaria. En un estudio que incluyó 29.043 pacientes con su primer ACV/AIT registrado, se encontró que 3.194 ya tenían un diagnóstico previo de FA, pero que para el momento del ACV el 52% de dichos pacientes no se encontraba bajo TAO a pesar de tener indicación (43). Posterior a la introducción en el mercado mundial de los ACOD y teniendo en cuenta sus ventajas clínicas. En el 2017 se publicó un estudio que tenía como objetivo describir el comportamiento de la baja prescripción de TAO en pacientes geriátricos con indicación de anticoagulación con un CHADS₂ Score mayor

o igual a 2. El estudio seleccionó retrospectivamente dos cohortes de pacientes belgas según el momento del diagnóstico: la primera cohorte incluyó pacientes del 2008 al 2011 (época previa a los ACOD) y la segunda del 2013 al 2015 (posterior). Mediante el uso de análisis de regresión logística y “*propensity match scores*” fue posible determinar que, en el primer periodo pre-ACOD, la infra prescripción de TAO fue del 37.3% en comparación con el 29.7% para periodo donde los ya estaban disponibles en el mercado, con una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Adicionalmente, el mismo estudio describió que la falta de prescripción de los TAO estaba ligada principalmente al uso alternativo de antiagregantes plaquetarios en población geriátrica. Los investigadores concluyeron que, en el momento de la publicación, existía un déficit de prescripción de los ACOD (44).

En un esfuerzo por identificar las barreras para la aplicación de la TAO, se publicó una revisión en la que se hicieron visibles 3 componentes: el paciente, el médico y el sistema de salud (40). A continuación, se analizan brevemente cada uno de estos aspectos.

1.6.1. Factores relacionados con el paciente

Los factores propios del paciente incluyen las autopercepciones de edad avanzada y la minimización del riesgo tromboembólico. La edad avanzada se identificó consistentemente como una barrera para el inicio de anticoagulación por parte del paciente (40).

1.6.2. Factores del médico y personal sanitario

La principal barrera en la instauración de TAO con AVK por parte de los médicos fue la percepción de balance riesgo-beneficio en cada paciente para el inicio de la terapia. Uno de los factores que construye el juicio médico es la experiencia previa con el uso de AVK, ya que se ha demostrado que los médicos con buenas o excelentes experiencias con AVK son más proclives a prescribir dicho tratamiento (45). De manera contraria, las complicaciones graves como la hemorragia intracraneal pueden generar sentimientos de responsabilidad en el 17.6%

de los médicos prescriptores. De la misma forma, un ACV isquémico en pacientes no anticoagulados genera el mismo efecto de responsabilidad en el 31.5% de los médicos (46).

La falta de confianza en la correcta adherencia al tratamiento también se identificó como un motivo importante para no iniciar o continuar TAO, y hasta el 79% de los médicos participantes en este estudio adujeron como válido dicho argumento. También así, el alcoholismo se identificó como otro factor importante para no anticoagular al paciente en el 90% de los médicos interrogados (47).

La percepción del riesgo de caídas por parte del equipo sanitario también es usada como un argumento para la contraindicación de la TAO en las poblaciones más frágiles. Sin embargo, está descrita una tendencia a la sobreestimación de dichos eventos en pacientes con alta comorbilidad. En un modelo analítico de Markov se demostró que, para superar los beneficios de la anticoagulación por riesgo de caídas y subsecuente hemorragia intracraneal, el paciente tendría que caer más de 294 veces por año (48), concluyendo el estudio que el riesgo de caídas no debería ser primordial para tomar la decisión de instaurar TAO (48). Es importante anotar que el estudio se realizó con AVK.

Finalmente, otro de los motivos para no anticoagular fue la percepción por parte de los equipos médicos de la falta de representatividad sus pacientes en los ensayos clínicos que aportan evidencia para la TAO (49).

1.6.3. Barreras inherentes a los sistemas de salud

Los estudios en este aspecto muestran que muchos médicos describen el sistema de monitorización de los AVK como inconveniente e ineficiente, debido principalmente a retrasos en las citas y laboratorios. La necesidad de una clínica de anticoagulación también se hizo patente por parte de los médicos, quienes expresaron que los departamentos dedicados a la TAO deberían ser más efectivos en cuanto al seguimiento y ajuste de las dosis de AVK (40).

Las barreras del sistema de salud constituyen una brecha entre el conocimiento científico y la práctica clínica, y muchas veces dificultan la implementación de las conductas derivadas de la evidencia científica de forma rápida y eficiente

1.7. Características ecocardiográficas de riesgo en FA No valvular

El ecocardiograma, tanto transtorácico como trasesofágico, son parte de las herramientas de uso diario en la práctica de la cardiología actual, y también son fundamentales en el estudio del paciente que ha padecido un ACV. Más allá del diagnóstico de la patología cardíaca que pueda causar los eventos embólicos, dichas técnicas pueden aportar además información relevante en cuantos a las características predictoras que hacen al paciente más susceptible de presentar un ACV isquémico.

Los factores predictores en la ecocardiografía transtorácica de ACV isquémico asociados a la FA fueron estudiados en un análisis multivariado que recogió 3 estudios, todos diseñados para determinar los factores de riesgo del ACV cardioembólico. Dichos estudios contaban con el registro de las características ecocardiográficas de 1.066 pacientes (78% hombres, edad media de 67 años y 7% con AIT/ACV previo). Las únicas características ecocardiográficas que mostraron una asociación estadística fuerte con el desarrollo de ACV cardioembólico fueron la disfunción ventricular izquierda severa (RR: 2.5. 95% IC. 1.5 - 4.4. $p < 0.01$), el grosor del septo interventricular también logró asociación estadística asociación ($p = 0.02$). En el mismo análisis, el estudio del diámetro auricular no fue significativo (50).

1.8. Manejo terapéutico FA/Flutter Auricular y riesgo cardioembólico

Como se ha detallado previamente, tanto la FA como Flutter Auricular, están relacionadas e inducen alteraciones a nivel de dinámica de flujos, con cambios estructurales auriculares y bioquímicos, los cuales en conjunto favorecen las condiciones para la formación de trombos y posible embolización hacia territorios de la circulación sistémica. Dentro de estos se incluye el territorio del sistema nervioso central, por lo que la TAO tiene un papel angular en el manejo del riesgo tromboembólico cerebral causado por FA.

1.8.1. Terapia de anticoagulación oral con AVK

La historia de los AVK se remonta a 1920, cuando se reportó la muerte de ganado vacuno por eventos hemorrágicos después de la ingestión una pastura específica el “Sweet Clover”. En sus investigaciones el bioquímico Karl Paul Link fue el primer científico en identificar la sustancia que provocó el evento, la sustancia fue denominada Coumarin. Posteriormente, el mismo Link fue capaz de aislar el compuesto llamado Warfarina, que posteriormente hacia el año de 1948 fue comercializado como raticida. Después de investigaciones científicas, su aplicación pasó al campo de la medicina con su indicación como terapia de patologías con diátesis trombótica en 1954 (51).

Los fármacos AVK, de los cuales los más utilizados son los 4-Hidroxicumarinicos (Warfarina, Phenprocoumon y Acenocumarol), inactivan a la vitamina K en los microsomas hepáticos. Actúan mediante la inhibición enzimática de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), con la subsecuente interferencia en la producción de factores de la coagulación II (trombina), VI, IX, X, los cuales requieren la vitamina K para modificaciones post transduccionales. La Warfarina inhibe la reducción de la vitamina K con la subsecuente falta de carboxilación del ácido glutámico y bloqueo en la producción de protrombina. Dicho bloqueo también afecta la generación de otras proteínas de la coagulación como las proteínas C, S y Z, lo que explica su efecto procoagulante al inicio del tratamiento (51).

En la [ilustración 4](#) se puede evidenciar el mecanismo de acción de los fármacos AVK.

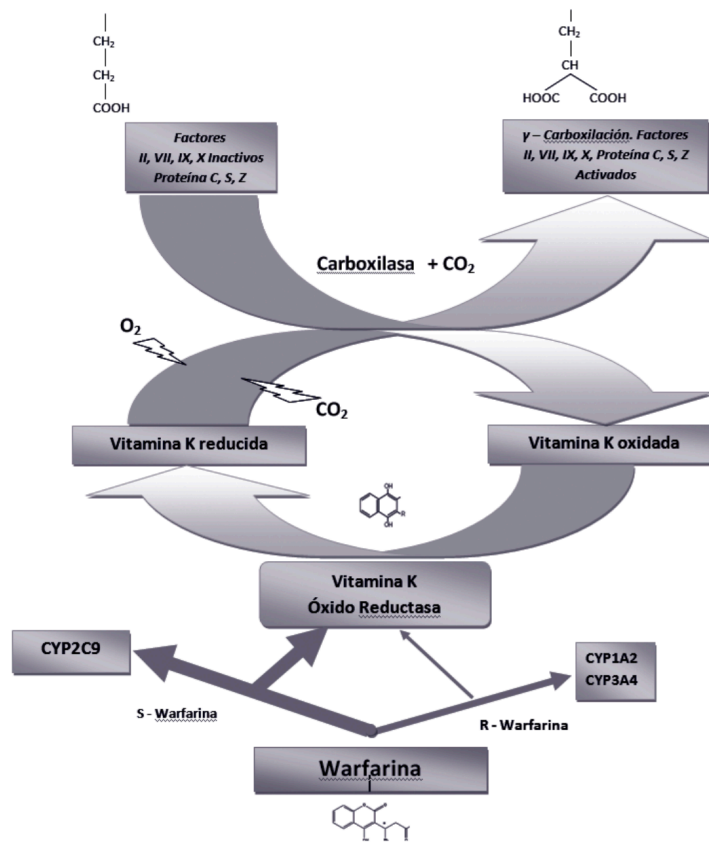


Ilustración 4: Mecanismo de Acción de Fármacos AVK, Tomado de: Zafra JT. Uso de la Warfarina en neurología. 2010;26(2):10.

1.8.1.2. Uso clínico y beneficios de los AVK

Dentro de dicha familia de fármacos, el que más amplia distribución y experiencia clínica aporta es la Warfarina. Se estima que, frente a placebo, la Warfarina disminuye el riesgo de ACV isquémico un 64%, y a su vez, también es posible reducir la mortalidad de la población seleccionada en un 26% (35).

Es importante resaltar que los fármacos AVK son el único tipo de fármacos en los que se ha establecido su efectividad y seguridad en pacientes con FA de origen valvular reumático y portadores de prótesis valvulares mecánicas (7).

En resumen, desde hace más de 50 años la terapia de anticoagulación oral es conocida como efectiva en población seleccionada con base en su riesgo para la prevención de eventos cardioembólicos. Por su efectividad, bajo coste y amplia disponibilidad a nivel global, los fármacos Anti Vitamina K (AVK) han sido ampliamente utilizados, con un balance riesgo-beneficio favorable para la anticoagulación, dado que disminuyen los fenómenos embólicos, morbilidad y mortalidad (35).

1.8.1.3. Desventajas farmacocinéticas, farmacodinámicas y logísticas de los AVK

A pesar de su efectividad demostrada, extensa distribución y accesible coste económico, los AVK poseen una serie de desventajas, las cuales conviene conocer.

Los fármacos AVK tienen la desventaja de interaccionar muy frecuentemente los alimentos y otros fármacos. Estas interacciones, en combinación con un rango terapéutico estrecho, implica la necesidad de un programa de educación del paciente y una monitorización cercana de tratamiento, con el fin de garantizar una anticoagulación eficaz y segura.

Pese a los esfuerzos por un manejo integral, los AVK están identificados a nivel mundial como fármacos con potenciales efectos adversos serios y potencialmente mortales. Como ejemplo, particularmente en Norte América, han sido catalogados entre los 10 fármacos con más alta incidencia de eventos amenazantes para la vida de los pacientes (52).

a) Factores genéticos y polimorfismos

Para entender un poco más a profundidad las interacciones de los AVK con otros fármacos es posible tomar a la Warfarina como ejemplo, está compuesta por una mezcla racémica de isómeros S y R, los cuales son metabolizados por la Citocromo P450 (CYP) a nivel hepático. Esta vía metabólica que también es común con muchos otros fármacos, siendo naturalmente una fuente de interacción. Ambos isómeros son metabolizados por distintas vías metabólicas, pero las interacciones relativas al isómero S son las tienen mayor importancia debido a su mayor potencia anticoagulante. La metabolización del isómero S se lleva a cabo primordialmente en la CYP2C9.

Por su parte, el isómero R es metabolizado por CYP1A2 y CYP3A4. De esta manera según la vía de metabolización de los fármacos coadministrados se da lugar a la predicción de la interacción con los AVK (54).

Respecto al papel que tienen los polimorfismos de las vías de metabolización de los AVK en su farmacocinética y farmacodinamia, se han descrito dos variantes del citocromo P450 con una funcionalidad reducida, llamados CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Dichos polimorfismos son relativamente frecuentes y se ha podido constatar una prevalencia en población Sueca del 11% y 8 % respectivamente (55). Estas alteraciones se asocian a un incremento inicial del riesgo de anticoagulación excesiva, pero a largo plazo no se ha demostrado ningún impacto a nivel de control de INR y TTR (56).

b) Factores nutricionales implicados en la estabilidad del INR

La vitamina K se obtiene fundamentalmente por medio de la ingesta de vegetales verdes, por lo que es importante tener en cuenta que la variabilidad en las dietas a nivel cultural y también entre los sujetos, pueden influenciar los niveles de anticoagulación en el empleo de fármacos AVK. Una forma de obtención de vitamina K particularmente la vitamina K2 es su producción como el resultado de procesos metabólicos a nivel de la flora intestinal del colon.

Se ha demostrado que dietas con escaso contenido de Vitamina K hacen también a los pacientes proclives a inestabilidad de los niveles de INR, por lo que se recomienda un consumo estable de fuentes de Vitamina K en lugar de la restricción de los alimentos que contienen Vitamina K (57).

Otra posible fuente de interacción son los cambios relativos a la flora intestinal productora de vitamina K, como consecuencia del uso de antibiotioterapia, que produzca la alteración de la composición de la flora intestinal.

c) Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas con los AVK se pueden producir de dos maneras fundamentales: la primera y más frecuente son las de carácter farmacocinético. La segunda consiste en las interacciones farmacodinámicas. Ambas interacciones hacen necesario el ajuste de las dosis de AVK para lograr los INR y deseados.

Un ejemplo de interacción farmacodinámica es el uso concomitante de los AVK con antiagregantes plaquetarios, lo que puede incrementar el riesgo de sangrados.

Las interacciones farmacológicas con los AVK son amplias, incluyendo grupos farmacológicos y fármacos tan variados como: antibióticos, anti fúngicos, antiagregantes plaquetarios, Amiodarona, antiinflamatorios, paracetamol e incluso medicinas alternativas (58). Muchos de estos fármacos son primordiales e imprescindibles para el manejo de los pacientes, aún más con implicaciones pronósticas como, por ejemplo: antibióticos, antirretrovirales, estatinas.

1.8.1.4. Monitorización de la TAO con AVK

Los fármacos AVK requieren monitorización precisa en virtud de su estrecho rango terapéutico, amplias interacciones farmacológicas y alimentarias. Para tal fin, el parámetro utilizado por excelencia es el Internacional Normalized Ratio (INR). El INR brinda información sobre el nivel de anticoagulación y guía las conductas terapéuticas a tomar respecto a ajuste de dosis y frecuencia de control de los pacientes.

Los niveles (rango) de INR deseados en la población en prevención de eventos tromboembólico debido a FA/Flutter están situados en valores entre 2-3. Para evaluar la calidad de la anticoagulación, los métodos disponibles son el método de Rosendaal y el porcentaje de INR en rango terapéutico. Ambos han demostrado que se correlacionan con eventos hemorrágicos o trombóticos. Asimismo, se considera que un “*Time in Therapeutic Range*” TTR >70% brinda al paciente un perfil de efectividad y seguridad adecuados (7).

En resumen, los AVK requieren controles frecuentes y estrictos de los niveles de anticoagulación con el INR y el ajuste subsecuente de la dosificación. Estos controles limitan el uso de estos fármacos desde el punto de vista de seguridad, eficacia, confiabilidad y logístico.

1.8.2. Antiagregantes plaquetarios

El uso de antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria y secundaria del ACV cardioembólico asociado a FA/Flutter fue abordado por diferentes estudios. Se ha analizado su eficacia comparativamente con AVK tanto a nivel global como en poblaciones específicas que no eran candidatos a TAO por diversas razones.

Es así como en un metaanálisis referente a las terapias disponibles para 1999 en la prevención del ACV isquémico en pacientes con FA, se dedica parte del análisis a la eficacia y seguridad de los antiagregantes plaquetarios en este contexto. A modo de resumen en dicho metaanálisis, los fármacos AVK lograron una reducción del 62% del ACV isquémico (IC:95%, 48% a 72%), también se determinó que para la prevención primaria y secundaria se logró una reducción anual del ACV isquémico entre el 2.7% y el 8.4% respectivamente. Respecto a la terapia con antiagregación plaquetaria simple, se encontraron 6 ensayos clínicos (3.119 pacientes). Se evidenció que el tratamiento con AAS redujo en 22% el riesgo de ACV isquémico, en cuanto a la prevención primaria y secundaria la reducción anual fue de 1.5% y 2.5 % respectivamente (35).

1.8.3. Antiagregación simple vs doble antiagregación plaquetaria

Como se ha mencionado anteriormente, existe un grupo de pacientes en los que, a pesar de tener indicación clara para TAO, sus características clínicas los hacen candidatos subóptimos o poseedores de una contraindicación formal para dicho tratamiento. En este contexto clínico se han realizado estudios que plantean el uso de doble antiagregación plaquetaria como alternativa terapéutica.

En el estudio ACTIVE (“*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*”), se ha valorado el efecto del Clopidogrel en pacientes con FA en cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares. El ACTIVE-A, en el que se comparó el tratamiento con AAS en monoterapia contra doble terapia (AAS y Clopidogrel), para la prevención de MACE y valoración de seguridad de dicha terapia. También se llevó a cabo el ACTIVE-W en el que se comparó la TAO con Warfarina con la doble terapia AAS y Clopidogrel.

El estudio ACTIVE A reclutó un total de 7.554 pacientes con riesgo elevado de eventos tromboembólicos en contexto de FA y para quienes al mismo tiempo se consideró contraindicada la TAO con AVK. Posteriormente se aleatorizó al uso de AAS como terapia base adicionando placebo o Clopidogrel. El objetivo primario fue un objetivo compuesto de ACV isquémico, IAM, embolismo sistémico diferente al sistema nervioso central y mortalidad por todas las causas. Después de una media 3.6 años de seguimiento, el grupo asignado a AAS y Clopidogrel presentó 832 eventos cardiovasculares mayores, es decir 6.8% anual, respecto al grupo de AAS y placebo, ocurrieron 924 eventos cardiovasculares, es decir 7.6% anuales (RR: 0.89, IC:95%, 0.81 a 0.98, $p=0.01$). La diferencia entre ambos grupos fue marcada principalmente por la disminución del ACV isquémico en los pacientes asignados a Clopidogrel. Profundizando un poco más en dicha diferencia, para el grupo del Clopidogrel se presentaron 296 ACV isquémicos (2.4% anual) versus 408 (3.3% anual) en el grupo asignado a placebo (RR: 0.72, IC:95%, 0.62 a 0.83, $p<0.001$). Sin embargo, las complicaciones hemorrágicas en el grupo de AAS y Clopidogrel fueron más altas, registrándose 251 hemorragias mayores (2% anual) en comparación con 162 eventos hemorrágicos (1.3% anual) en el grupo placebo (RR: 1.57, IC:95%, 1.29 a 1.92, $p<0,001$), También así, se constató un exceso comparativo de 83 evento de hemorrágicos clasificados como mayores, de los cuales 63 se valoraron como severos (59).

1.8.4. TAO con AVK vs doble antiagregación plaquetaria

La TAO con AVK a un rango terapéutico determinado ha demostrado resultados positivos en la prevención de los eventos tromboembólicos en contexto de FA/Flutter en la población de riesgo moderado-alto. Sin embargo, para algunos pacientes no es posible conseguir estabilidad dentro de los rangos terapéuticos deseados pese a la monitorización exhaustiva. Bajo la anterior

premisa se planteó el estudio ACTIVE W, para identificar si la doble antiagregación plaquetaria con AAS y Clopidogrel podría ser una alternativa terapéutica válida y no inferior a la TAO con Warfarina guiada por INR. Se reclutaron pacientes con FA y uno o más factores de riesgo tromboembólico y se aleatorizaron a doble antiagregación plaquetaria versus TAO con rango de INR 2-3. El objetivo primario fue la ocurrencia de ACV isquémico, embolismo sistémico diferente al sistema nervioso central, infarto del miocardio o muerte de origen vascular. El estudio fue suspendido de manera prematura por la evidencia de clara superioridad de la TAO en los análisis intermedios, respecto a los resultados se evidenciaron 165 (3.93% anual) eventos primarios en el grupo con TAO y 234 (5.6% anual) en el grupo correspondiente a doble antiagregación (RR: 1.44, IC:95%, 1.18 a 1.76, $p=0.0003$). De esta forma se concluyó entonces que la TAO era superior a la doble terapia en los pacientes con FA y riesgo tromboembólico alto (59).

Con vista en la evidencia actual, las guías para el manejo de la FA de la ESC hacen una recomendación en contra de la terapia con antiagregantes para prevenir el ACV isquémico en contexto de FA/Flutter (7).

1.8.5. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD) en FA/Flutter

A pesar de la efectividad de los AVK como en la terapéutica antitrombótica, los problemas intrínsecos de dichos fármacos hacen que su utilización sea compleja, y la adherencia terapéutica subóptima. Por esa razón, ha surgido la necesidad de fármacos que superen dichos inconvenientes.

A lo largo de las dos últimas décadas, hemos presenciado el desarrollo y la introducción en el mercado de nuevos fármacos anticoagulantes con una predictibilidad farmacocinética mayor y sin necesidad de control de rango o ajuste de dosis, entre otras ventajas adicionales. De esta forma, los denominados ACOD se han presentado en la práctica clínica como una alternativa terapéutica efectiva, segura y muy atractiva.

Los cuatro estudios pivótales de los ACOD evidenciaron su no inferioridad en comparación con Warfarina en la prevención de ACV isquémico y embolismos sistémicos (61–64). Respecto a la

efectividad y seguridad de los ACOD, un metaanálisis que incluyó los cuatro estudios pivotaes, concluyó que el uso de ACOD se asocia a una reducción significativa (alrededor del 19%) de los ACV isquémicos y embolismo sistémicos, y una reducción del 51% con respecto a los eventos hemorrágicos (65).

En la actualidad y con el soporte de la evidencia científica producida en ensayos clínicos y estudios observacionales (de “vida real”), la gran parte de las sociedades científicas aceptan y recomiendan los ACOD como terapia de elección en la prevención de eventos tromboembólicos producidos por FA/Flutter. A modo de ejemplo, la ESC mediante sus guías para el manejo de FA del 2020 recomienda el uso de ACOD sobre AVK siendo una recomendación clase I y nivel de evidencia A (7).

1.8.5.1. Farmacocinética y farmacodinámica de los ACOD

El grupo de los ACOD en el mercado actual se encuentra integrado por cuatro fármacos: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban nombrados según su orden de aparición en la práctica clínica, desde el punto de vista de acción farmacodinámica tienen la particularidad de actuar como inhibidores directos de factores específicos en la cascada de la coagulación. El Dabigatran actúa como un inhibidor directo de la trombina (factor IIa), los demás, es decir, Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban son inhibidores del factor Xa de la coagulación (66,67).

En la [ilustración 5](#) se aprecian los puntos de acción de los ACOD.

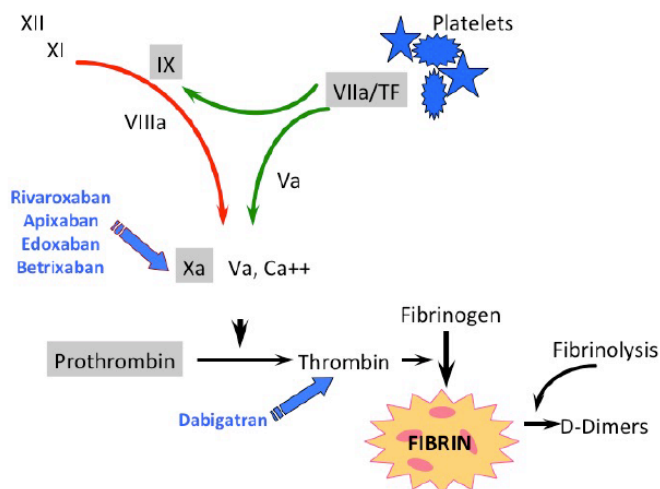


Ilustración 5: Dianas terapéuticas de los ACODs, Tomado de: Schwarb H, Tsakiris D. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. Dent J. 11 de marzo de 2016;4(1)

a) Dabigatran

Como se mencionó previamente el primer fármaco de la familia de los ACOD comercializado y utilizado en la práctica clínica fue el Dabigatran etexilato. Dicha molécula es un profármaco que se transforma mediante hidrólisis de manera rápida a Dabigatran, su pico de concentración plasmática se obtiene a las 4-6 horas, la biodisponibilidad es lenta, a pesar de esto, tiene como característica presentar una variabilidad interindividual reducida. El mecanismo de acción del Dabigatran es la inhibición específica y reversible del factor IIa (trombina), lo que produce su efecto anticoagulante (66,68). Es un fármaco con buena estabilidad farmacodinámica y farmacocinética, así como predictibilidad que permite su uso en regímenes de dosis fijas. Su excreción se produce principalmente a nivel renal, por lo que el ajuste de su dosis está recomendado en pacientes con insuficiencia renal y edad avanzada, no presenta metabolismo a nivel hepático, adicionalmente posee un excelente perfil en cuanto a las interacciones farmacológicas cuando se compara con los AVK (66).

El estudio pivotal del Dabigatran fue el RE-LY publicado en el 2009, el cual es un estudio aleatorizado que incluyó a 18.113 pacientes. Su objetivo principal fue investigar la no inferioridad del Dabigatran frente a Warfarina en la prevención de eventos cardioembólicos, así también, evaluar las condiciones de seguridad del fármaco en la práctica clínica. Los

pacientes fueron asignados a dos dosis del fármaco, 110 mg BID y 150 mg BID. En lo respectivo a los eventos cardioembólicos, las tasas de ocurrencia del objetivo primario anualmente fue de 1.69% contra el 1.53% en el grupo asignado a Dabigatran 110 mg (RR: 0.91; 95% IC 0.74-1.11), con una $p < 0,001$ para no inferioridad, el grupo que recibió 150 mg de Dabigatran como tratamiento presento una tasa anual del evento primario de 1.11% (RR: 0.66; 95% IC 0.53-0.82), con una $p < 0.001$ para superioridad (61).

En lo relativo al perfil de seguridad en el RE-LY, la tasa anual de sangrados mayores, para el grupo que fue asignado a Warfarina fue de 3.36%, comparativamente, con el grupo de Dabigatran 2.71% con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.003$), por su parte, en el grupo asignado a la dosis alta de Dabigatran la tasa anual de hemorragia correspondió a 3.11% ($p = 0,31$) (61). La tasa de ACV hemorrágico fue de 0.38% para Warfarina, 0.12% en el grupo de Dabigatran 110 mg y 0.10% para el grupo de Dabigatran 150 mg, ambas comparaciones con una $p < 0.001$ (61).

Se realizó un análisis por subgrupos en cuanto a eventos hemorrágicos, en dicho análisis se evidenció que los pacientes mayores de 75 años con dosis de 150 mg tenían un incremento de las hemorragias extra-craneales, principalmente debido a hemorragias de tipo gastrointestinal. No se constataron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de mortalidad (61).

b) Rivaroxaban

El Rivaroxaban es el segundo fármaco en la práctica clínica de la familia de los ACOD y el primero comercializado que actúa específicamente en el factor Xa. Dicha inhibición es de carácter específico y también reversible. Dentro de sus características farmacocinéticas se encuentran una rápida biodisponibilidad por vía oral, con una alta unión a proteínas plasmáticas, tiene una vida media aproximada de 8 horas, sin embargo, la vida media es dependiente de la edad del paciente. Su excreción se produce principalmente por vía renal, sin embargo, parte de este fármaco es metabolizado y excretado a nivel hepático y gastrointestinal (66).

En el 2011 se publicó su estudio pivotal, el ROCKET-AF, el cual fue un ensayo clínico internacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego, “Event-Driven” en el que se asignaron aleatoriamente 14.264 pacientes con FA de origen no valvular a tratamiento con Warfarina Vs Rivaroxaban (62). El objetivo primario del estudio consistió en ACV isquémico o embolismo sistémico. El objetivo primario ocurrió en 188 pacientes pertenecientes al grupo de Rivaroxaban (1.7% anualmente) en comparación con 241 pacientes incluidos en el grupo tratado con Warfarina (2.2% anualmente), obteniendo para el subgrupo asignado a Rivaroxaban HR: 0.79 (95% IC, 0.66 - 0.96), con una $p < 0.001$ para no inferioridad (62). En el análisis por intención de tratamiento el objetivo primario ocurrió en 269 pacientes del grupo del Rivaroxaban (2.1% anual) y 206 de los pacientes pertenecientes al grupo de Warfarina (2.4% anual), lo que significó un HR: 0.88 (95% IC, 0.74 - 1.03) con una $p < 0.001$ para no inferioridad pero una $p = 0.12$ para superioridad (62).

Respeto a los objetivos de seguridad, la suma total sangrados en el grupo de Rivaroxaban fue de 1.475 pacientes (14.9% anualmente) y de 1.449 en el grupo de Warfarina (14.5% Anualmente), con HR: 1.03, (95% IC: 0.96 - 1.11, $p = 0.44$), es de anotar que se demostraron reducciones significativas de hemorragias intracraneal (0.5 Vs. 0.7%, $p = 0.02$) y sangrados fatales (0.2 Vs 0.5%, $p = 0.003$) favoreciendo al grupo de pacientes tratados con Rivaroxaban (62).

c) Apixaban

El Apixaban, también es un fármaco que inhibe de manera selectiva y reversible el factor Xa, presenta una rápida absorción por vía oral y se obtienen niveles plasmáticos estables a los tres días de tratamiento con posología de dos veces por día. En cuanto a su eliminación, la mayoría se realiza por la heces y 25% por vía urinaria (69). Su metabolismo se produce por medio de la CYP3A4 y es sustrato de la P-Glicoproteína, se recomienda evitar su uso conjunto con inductores potentes de dichas enzimas. En situación de reducción de la función renal se recomienda el ajuste de la dosis del fármaco.

El estudio pivotal del Apixaban fue el ARISTOTLE, en el que se realizó una comparación entre Apixaban contra Warfarina, en pacientes con FA y riesgo tromboembólico considerado

indicativo de TAO, este estudio multicéntrico e internacional incluyó a 18.201 pacientes. Se determinó un objetivo primario conjunto compuesto por; ACV isquémico, hemorragia intracraneal y embolismo sistémico, se investigaron los objetivos preestablecidos para no inferioridad y superioridad (70). También se propuso un objetivo de seguridad en cuanto a los eventos hemorrágicos presentados durante el estudio (70).

El objetivo primario compuesto se presentó en el 1.27% del grupo de Apixaban comparativamente con el 1.6% del grupo asignado a Warfarina (HR: 0.79; IC: 95%, 0.66 - 0.95, $p < 0.001$ para no inferioridad y $p = 0.01$ para superioridad) (70).

Respecto al objetivo de seguridad por hemorragias la tasa anual de sangrados que se presentó en el grupo asignado a Apixaban fue de 2.13% comparativamente con el 3.09% en el grupo de Warfarina (HR: 0.69; IC: 95%, 0.60 - 0.80; $p < 0.001$).

Se estudió también la mortalidad de ambos grupos con una tasa de 3.52 y 3.94% sin evidenciarse diferencias entre estas.

d) Edoxaban

El Edoxaban fue el último en la familia de los ACOD en ser comercializado e incorporado a la práctica clínica. Su mecanismo de acción es la inhibición competitiva y reversible del factor Xa. Su posología esta preestablecida como 30 o 60 mg al día, por vía oral presenta una absorción rápida inhibiendo el factor Xa dependiendo de las concentraciones obtenidas. Su metabolismo por hidrolisis genera varios metabolitos. Respecto a su eliminación el 50% se realiza por vía renal y el resto en las heces (67).

El estudio pivotal que dio lugar a su aprobación fue el ENGAGE AF-TIMI 48, este fue un estudio multicentrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se reclutaron 21.105 pacientes, se compararon dos dosis preestablecidas de Edoxaban frente a Warfarina. El objetivo primario fueron los ACV isquémicos y los embolismos sistémicos, se realizó una evaluación para no inferioridad de ambas dosis, se investigó también el comportamiento de los eventos hemorrágicos (64).

Respecto a los resultados los eventos del objetivo primario presentaron una tasa anual de 1.5% en el grupo de Warfarina con un TTR del 68%, lo anterior en comparación con 1.18% en el grupo de dosis alta de Edoxaban (HR: 0.79; IC: 97.5%, 0.63 – 0.99), logrando significación para no inferioridad ($p < 0.001$), en la dosis baja se presentaron 1.6% (HR: 0.79; IC: 97.5%, 0.63 – 0.99), también logrando una significación estadística para no inferioridad (64).

La tasa anual de hemorragias mayores fue del 3.43% para el grupo asignado a Warfarina en comparación con 2.75% y 1.61% con dosis alta y baja de Edoxaban respectivamente ambas cumpliendo significación estadística para no inferioridad (64)

2. Justificación

2. Justificación

En la sociedad moderna y particularmente en los países desarrollados, la enfermedad cardiovascular es una de las causas líderes de mortalidad y morbilidad, implicando para dichas sociedades un coste social y económico transcendental. El ACV tiene un lugar destacado en dicho tipo de enfermedades, ya que es la segunda causa de muerte de origen cardiovascular únicamente superada por la enfermedad coronaria.

Los eventos de origen cardioembólico corresponden del 20 al 25% de total etiológico de los ACV. Adicionalmente, este porcentaje puede ser aún más alto, dado que se acepta cada vez más que una porción no despreciable de los ACV inicialmente categorizados como criptogénicos tienen a los embolismos de origen cardíaco como causa. En la misma línea, es pertinente recordar que los ACV de origen cardioembólico son particularmente preocupantes porque han demostrado superior letalidad, elevado riesgo de recurrencia y mayor discapacidad respecto a otros mecanismos fisiopatológicos del ACV isquémico.

Pese a que actualmente contamos con estrategias de diagnóstico precoz de la FA, fármacos e intervenciones, que minimizan el riesgo de tromboembolismo, esta arritmia auricular continúa siendo ampliamente reconocida como la causa más frecuente de eventos cardioembólicos.

Uno de los pilares en el manejo del paciente con FA con riesgo cardioembólico es la instauración precoz de terapia de anticoagulación oral (TAO). Clásicamente la TAO se ha llevado a cabo con fármacos antagonistas de la Vitamina K (Ej. Warfarina, Acenocumarol), siendo estos fármacos los más utilizados en la actualidad, tanto por los extensos años de experiencia clínica como por su perfil de efectividad-precio. Desafortunadamente, estos fármacos tienen desventajas ampliamente descritas desde el punto de vista logístico, farmacocinético y farmacodinámico. Asimismo, en la práctica clínica, una de las preocupaciones principales está en relación con los eventos hemorrágicos relacionados con este tratamiento. Por todos estos motivos, en algunos escenarios clínicos complejos donde el riesgo hemorrágico es elevado o existen otras contraindicaciones para el uso de los AVK, han sido globalmente empleadas estrategias alternativas como el uso de antiagregación plaquetaria doble o simple, o finalmente, la no

instauración de tratamiento específico. Sin embargo, estas estrategias tienen una utilidad limitada en la prevención de los eventos cardioembólicos.

En los últimos 10 años, un nuevo tipo de TAO que emplea los ACOD ha sido introducida en el mercado mundial, y se han destacado como fármacos alternativos a los AVK. Tanto en sus estudios pivótales como en registros de práctica clínica diaria, su efectividad ha sido avalada, mostrándose como no inferiores y que en algunos casos llegando a ser superiores frente a los AVK. En dichos estudios, es posible identificar claras ventajas desde diferentes puntos de vista como seguridad, efectividad y menor riesgo de interacciones con otros fármacos o alimentos. Adicionalmente, también existen ventajas logísticas, que se traducen en una mejoría en la calidad de vida del paciente y una mejor adherencia al tratamiento.

Pese a esto, tanto en nuestro entorno como a nivel más global, no es infrecuente encontrar pacientes que, después de un evento cerebral cardioembólico, y pese a tener una indicación fehaciente de TAO, se encuentran bajo terapias alternativa de menor eficacia.

Este trabajo se basa en el estudio detallado de las características del grupo de pacientes de nuestro entorno que se encuentran en situación de prevención secundaria de ACV asociado a fenómenos cardioembólicos, y que fueron incluidos en estrategias de anticoagulación distintas a los AVK. El objetivo es conocer sus características clínicas, factores pronósticos, investigar las estrategias terapéuticas adoptadas por sus médicos y las complicaciones asociada con estas decisiones terapéuticas.

Entender las características clínicas por las cuales los médicos consideraron a estos pacientes como candidatos subóptimos o con una contraindicación para la instauración de TAO con AVK, nos permitirá evaluar esas decisiones terapéuticas de forma objetiva y proponer estrategias futuras más seguras y efectivas para el paciente. Finalmente, se pretende reflexionar sobre puntos a optimizar el tratamiento a ofrecer en nuestra población.

Hasta la fecha, ni en la revisión de la literatura actual ni en el conocimiento del autor, se encuentra un registro similar en el que se recopilen las características poblacionales pormenorizadas de los pacientes que han sufrido un evento cerebrovascular de posible origen

cardioembólico causado por FA, ni de las estrategias en prevención secundarias adoptadas con posterioridad a tal evento, en la población del Vallès Occidental.

3. Hipótesis

3. Hipótesis

1. En los pacientes que han sufrido un ACV isquémico de probable origen cardioembólico, las decisiones terapéuticas de prevención secundaria son implementadas en base al perfil clínico de los pacientes, mediante un análisis individualizado del riesgo-beneficio. Pese a que el tratamiento anticoagulante con ACOD en los estudios clínicos muestra mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con otros tratamientos, estos solo han sido introducidos en nuestro entorno en 2010. Con anterioridad a esta fecha, pacientes con alto riesgo hemorrágico o con otra contraindicación para AVK eran candidatos a estrategias como antiagregación o ausencia de tratamiento específico. Se propone investigar la frecuencia y eficacia de todas las estrategias diferentes a TAO con AVK utilizadas en prevención secundaria de ACV de origen cardioembólico en nuestro medio desde 2006.
2. Se hipotetiza que los ACOD, como terapia en prevención secundaria del ACV isquémico de etiología cardioembólica, particularmente en esta población con características demográficas específicas, muestran un perfil de seguridad y eficacia similares a los datos publicados en los diferentes estudios y registros a nivel global. Asimismo, se hipotetiza que los ACOD son superiores a las otras alternativas terapéuticas como: antiagregantes o ausencia tratamiento específico.
3. Se prevé que, después de la introducción de los ACOD, su uso ha aumentado exponencialmente en nuestro entorno, pero su implantación ha sido más lenta en pacientes con altos niveles de fragilidad.

4. Objetivos

4. Objetivos

4.1. Objetivo Principal

1. Analizar las características clínicas, ecocardiográficas y pronóstico de la población residente en el Vallès Occidental (área de referencia del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell), que ha padecido un ACV de probable etiología cardioembólica en el contexto de FA/Flutter concomitante, considerados como no tributarios de TAO con AVK, en la que se ha escogido alguna de las siguientes estrategias terapéuticas: a) anticoagulantes de acción directa (una vez disponibles en el mercado español), b) antiagregación plaquetaria, o c) no uso de terapia específica antiagregante o anticoagulante.

4.2. Objetivos Secundarios

1. Estudiar y recopilar las características demográficas, clínicas y pronósticas de los pacientes que recibieron ACOD como tratamiento farmacológico después de un ACV isquémico de probable etiología cardioembólica en el contexto de FA/Flutter en nuestro entorno.
2. Estudiar y recopilar las características demográficas, clínicas y pronósticas de los pacientes que se consideraron como no candidatos a anticoagulación posteriormente a un ACV isquémico de probable etiología cardioembólica en el contexto de FA en nuestro entorno.
3. Recopilar y analizar los diferentes actores y motivaciones que hicieron que se considerara a parte de la población estudiada como no tributaria de TAO.

4. En pacientes que sobreviven al evento índice, identificar las variables que explican un alto riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares, eventos hemorrágicos y mortalidad global durante el seguimiento y según la estrategia terapéutica adoptad

5. Materiales y Metodología

5.1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo y prospectivo con reclutamiento consecutivo de pacientes que han sufrido un ACV isquémico de posible origen cardioembólico que tengan como probable etiología FA o Flutter Auricular.

5.1.2. Ámbito del estudio

Se trata de un estudio realizado en el Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, centro de referencia para el Valles occidental que brinda cobertura a una población de 442.914 ciudadanos residentes. El estudio se enfoca en los pacientes del Hospital Parc Taulí que han ingresado con diagnóstico de ACV isquémico de probable causa cardioembólica debido a FA/Flutter Auricular. Dichos pacientes en fase aguda y subaguda han sido ingresados y manejados en los servicios de Urgencias, Neurología, Medicina interna, Medicina intensiva, Cardiología, Geriátrica, unidades de rehabilitación y unidad de larga estancia. En una fase posterior, después del alta hospitalaria, el acompañamiento ha sido realizado en las consultas externas del Hospital y redes de atención primaria dependientes de Hospital Parc Taulí.

5.1.3. Forma de reclutamiento

Se solicitó al departamento de codificación del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, que efectuara una búsqueda extensa de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico índice al ingreso de ACV de probable etiología cardioembólica y que tengan simultáneamente diagnóstico de FA o Flutter Auricular. Dichos pacientes han de haber ingresado en el centro de referencia dentro del periodo de inclusión preestablecido. Una vez obtenido el listado consecutivo de pacientes se procedió a realizar una revisión pormenorizada de la historia clínica para excluir pacientes con otras causas evidentes de ACV (considerados como de fuente no cardioembólica). Posteriormente, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

5.1.4. Periodo de inclusión

Se seleccionaron los pacientes con eventos índice ocurridos en el intervalo de tiempo comprendido entre el 2 de enero de 2006 hasta el 21 de junio de 2016, que cumplieron criterios de inclusión y que no presentaran criterios de exclusión. Este periodo de inclusión fue seleccionado porque en ese intervalo específico ya existían historias clínicas informáticas bien desarrolladas desde cuales obtener información. Así también, para obtener una recolección más completa de la información clínica, se han usado diferentes fuentes, particularmente la historia clínica (en formatos digital y física) del Hospital Parc Taulí, la historia clínica compartida de Cataluña (HCCC) y la historia clínica de centros de atención primaria.

5.1.5. Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos con edad igual o superior a 18 años.
2. Pacientes que han ingresado en el Hospital Parc Taulí desde el 02/01/2006 hasta el 21/06/2016, con diagnóstico principal de ACV isquémico de probable origen cardioembólico y FA (bien sea: paroxística, persistente o permanente) y/o Flutter Auricular.
3. Confirmación del diagnóstico de FA/Flutter objetivados al menos con uno de los siguientes: un ECG de 12 derivaciones, o un registro Holter en el que se diagnostique FA/Flutter Auricular con un tiempo de duración mayor o igual a 30 segundos.
4. Confirmación clínica y radiológica de ACV isquémico.
5. Que se descarte durante el estudio practicado al paciente en el ACV índice otras etiologías diferentes del ACV a la etiología cardioembólica (ej. enfermedad aterotrombótica de grandes vasos, enfermedad oclusiva de pequeños vasos, vasculitis u origen indeterminado).

6. Pacientes con ACV de probable etiología cardioembólica, con contraindicación para TAO con AVK o en los que se haya escogido alguna de las siguientes estrategias terapéuticas en prevención secundaria:
 - a. Uso de anticoagulantes de acción directa.
 - b. Uso de antiagregación plaquetaria.
 - c. No uso de medidas farmacológicas específicas para la prevención de eventos tromboembólicos.

5.1.6. Criterios de exclusión

1. Pacientes en los que, posteriormente al ACV índice, se escoge como estrategia terapéutica de prevención secundaria anticoagulación con AVK o con alguna patología concomitante que requiera uso de AVK (ej. trombosis venosa profunda, trombo embolismo pulmonar y alteraciones de la coagulación con estados pro-trombóticos).
2. Portadores de prótesis valvulares mecánicas, tanto en posición aortica, mitral, tricúspide o pulmonar.
3. Pacientes con FA de etiología valvular, entendida como: estenosis mitral de origen reumático y/o con severidad mayor o igual a moderada.
4. Pacientes con patologías graves no cardiovasculares, con una esperanza de vida al momento del ACV isquémico menor de 1 año.
5. Estado de gestación al momento del ACV índice o durante el seguimiento.
6. Paciente sin posibilidad de realizar seguimiento en Historia Clínica de Hospital Universitario Parc Taulí, historia clínica compartida de Cataluña o registros clínicos de atención primaria.

7. Pacientes sin diagnóstico de ACV o FA/Flutter Auricular.
8. ACV índice hemorrágico.

5.2. Muestra

Con la intención de analizar la mayor cantidad de población posible y por la naturaleza del diseño observacional del estudio, el tamaño de la muestra poblacional no fue calculado mediante técnicas estadísticas. La muestra final está compuesta por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión.

5.2.1 Metodología de obtención de datos

1. **Obtención de la muestra:** Se solicitó al departamento de codificación del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, realizara una búsqueda exhaustiva y consecutiva de los pacientes ingresados en dicho centro con el diagnóstico de ACV probable etiología cardioembólica y que tuvieran simultáneamente diagnóstico de FA/Flutter Auricular, en el periodo comprendido entre 2 de enero de 2006 hasta el 21 de junio de 2016.
2. **Revisión de muestra inicial:** Inicialmente se incluyeron a todos los pacientes aportados por el departamento de codificación, y una vez incluidos en la base de datos se procedió a la revisión minuciosa de la historia clínica para la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.
3. **Obtención y registro de las variables:** Una vez determinados los sujetos a estudio a través de los criterios de inclusión y exclusión, amparados en los instrumentos diseñados para la homogenización de conceptos, definiciones y recolección de la información clínica, se procedió al registro sobre la base de datos, utilizando para la recolección de dichos datos los siguientes elementos:

- a. Historia clínica electrónica del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell (HP-HCIS TAULI_v234, ® Hewlett-Packard Development Company, L.P. hp-hcis – Healthcare Information System).
- b. Historia clínica física hospitalaria, Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell.
- c. Historia clínica en Xarxa de la Generalitat de Catalunya, “Historial Electrònic de Salut” (HES).
- d. Historia clínica electrónica de los centros de atención primaria, “Estació Clínica d’Atenció Primària” (ECAP).
- e. EcocardioPlus V2.0, ® Neodata Business, S.L, Barcelona, España.

Con el fin de preservar la confidencialidad, los datos consignados en la base de datos fueron anonimizados en todas las fases del proyecto.

- 4. Formación de subgrupos para análisis según la estrategia de tratamiento instaurado, en la prevención secundaria del ACV cardioembólico:** Desde su registro en la base de datos se clasificó los pacientes según el tratamiento específico (incluyendo ausencia de tratamiento) para disminuir el riesgo tromboembólico en relación con FA/Flutter Auricular. Dicha clasificación se realizó en los siguientes subgrupos:
 - a. Pacientes que reciben únicamente antiagregación plaquetaria.
 - b. Pacientes que a pesar de ACV y FA/Flutter no reciben tratamiento antiagregante ni anticoagulante.
 - c. Pacientes que fallecieron durante el evento índice.
 - d. Pacientes que fueron tratados con ACOD.
- 5. Análisis estadístico y resultados:** Se procedió a realizar el análisis estadístico.

5.3. Variables del estudio

A continuación, se detallan las variables recopiladas durante el estudio:

1. **Variables demográficas:** Nombre (encriptado), sexo, fecha de nacimiento, edad en el momento del evento índice.
2. **Variables antropométricas:** Peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
3. **Variables clínicas y antecedentes personales:**
 - a. **Asociadas a riesgo cardiovascular:** Tabaquismo, ex tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), uso de insulina, dislipemia (DLP).
 - b. **Asociadas a riesgo hemorrágico:** Historia previa de cirrosis, INR lábil, alcoholismo, antecedentes hemorrágicos de cualquier índole.
 - c. **Variables relacionadas con FA/Flutter Auricular y evento índice:** Fecha de primer diagnóstico de FA, estrategia de manejo de la FA/Flutter Auricular (control de ritmo versus frecuencia cardiaca), fecha de ACV (evento índice a partir del cual el paciente ingresará en el registro de la base de datos), INR durante el evento índice (si existía TAO previa con AVK), tipo de ACV en el evento índice (Isquémico, Hemorrágico o AIT).
 - d. **Otras comorbilidades:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), vasculopatía periférica, creatinina sérica (Cr), insuficiencia renal crónica (IRC), tasa de filtrado glomerular (TFG), antecedente de ACV isquémico/AIT, antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).
 - e. **Escalas de riesgo trombótico:** CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC.

- f. **Escala de riesgo hemorrágico:** HAS-BLED Score.
 - g. **Escala de comorbilidad:** Charlson Score.
 - h. **Escalas neurológicas:** NIHSS.
 - i. **Escalas de valoración funcional y discapacidad:** Barthel Score, Ranking Score modificado.
4. **Variables de tratamiento farmacológico específico al alta del evento índice:** Uso de antiagregantes: Acido Acetil Salicílico (AAS), Clopidogrel, inhibidores P2Y12, ACOD: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban.
5. **Variables Ecocardiografías:** Realización de Ecocardiograma transtorácico (ECO TT), fecha de realización del ecocardiograma, FEVI, diámetro anteroposterior de aurícula izquierda (AI), área de AI, volúmenes de AI, volumen indexado de AI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DIVI), grosor parietal del tabique interventricular (TIV), grosor parietal de la pared posterior (PP), onda E, onda A, onda E', presencia y grado de insuficiencia mitral (IM), presencia y grado de estenosis mitral (EM).
6. **Variables de eventos clínicos cardiovasculares en el seguimiento:** Presencia de eventos durante el seguimiento, tipo de evento, clasificación con "*TIMI Bleeding criteria*", diagnóstico, fecha en la que se produce el evento, secuelas o muerte identificadas durante evento.
7. **Variables relacionadas con supervivencia y mortalidad:** Muerte de origen cardiovascular, muerte de causas no cardiovasculares, fecha de la muerte, fecha de último seguimiento.

5.4. Población del estudio

La búsqueda del departamento de codificación proporcionó un total de 956 casos que concordaron con los criterios de preestablecidos. De estos, se encontraron 124 pacientes duplicados, por lo que fueron asignados a un único número de participante en el estudio. Para los que pacientes tenían dos o más episodios de ACV isquémico de probable origen cardioembólico documentado, la fecha de inclusión fue el primer evento cardiovascular registrado en el centro, recopilándose además todos de los eventos cardiovasculares subsecuentes durante su seguimiento. Posteriormente, se procedió a la valoración pormenorizada de las historias clínicas de los 832 pacientes con la correspondiente aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Después de aplicados los criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron 429 pacientes (51.4%), entre los cuales había 236 pacientes (28.3%) que eran usuarios de AVK por FA/Flutter u otra patología con indicación de anticoagulación y 193 pacientes (23.1%) por otros criterios de exclusión. El número final de pacientes que se incluyó para análisis de sus características basales y seguimiento fue de 403 pacientes (48.6% de la población inicial considerada para el estudio).

En la [ilustración 6](#) se puede observar el flujograma para la selección de la población que finalmente fue incluida en el estudio.

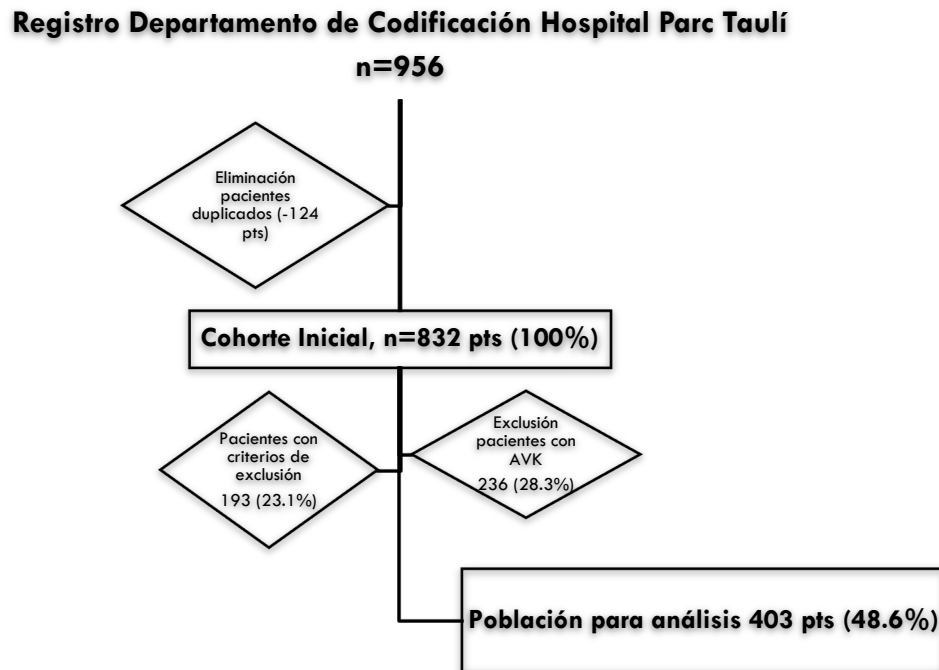


Ilustración 6: Flujo de selección de los pacientes que integraron la cohorte general del estudio.

5.5. Definiciones empleadas en este estudio

5.5.1. Accidente cerebrovascular (ACV)

En este estudio se seleccionó la definición propuesta por la **World Health Organization (WHO)**, la cual define al ACV como: “Una alteración de la función cerebral en la que se desarrollan rápidamente signos clínicos focales o globales, con síntomas que duran 24 horas o que produzcan la muerte, sin otra causa aparente al origen vascular” (71).

En la [ilustración 7](#) se puede apreciar un ejemplo de TC en paciente que ha padecido un ACV isquémico en fase subaguda.



Ilustración 7: ACV isquémico subagudo (área indicada por flecha en rojo), en paciente con FA de ACM derecha y territorio frontera ACA-ACM derechas.

5.5.2. Accidente Isquémico Transitorio (AIT)

La definición clásica del **Accidente Isquémico Transitorio (AIT)**, adoptada en 1975 a partir del “*National Institutes of Health (NIH) Classification Document*”, delimitaba al AIT como: “episodios de disfunción neurológica temporal y focal, con rápida instauración, los cuales tiene duración variable, comúnmente entre 2 a 15 minutos, pero ocasionalmente durando hasta 24 horas”. Sin embargo, dicha definición ha sido cuestionada, dado que estudios de múltiples grupos han demostrado que el periodo de 24 horas es excesivamente amplio y que es posible encontrar a través de la neuroimagen avanzada como TC, PET o RMN lesión entre el 30% al 50%, con el uso de esta definición (72).

Por esta razón, se seleccionó la definición propuesta en el 2002 por el “*TIA Working Group*”, la cual tiene en cuenta las evidencias aportadas por neuroimagenes y supone posibles ventajas logísticas. Se define al AIT como: “un breve episodio de disfunción neurológica causada por isquemia focal cerebral o retiniana, con síntomas clínicos con una duración típica de menos de 1

hora y sin evidencia de infarto agudo” (73). Adicionalmente, dicha definición, podría tener implicaciones en cuanto a las conductas adoptadas por los diferentes médicos tratantes.

5.5.3. Accidente cerebrovascular cardioembólico

Los ACV isquémicos cardioembólicos son eventos en los que el material embólico alojado en el sistema nervioso central proviene de las cavidades cardiacas. Existen diferentes condiciones cardiológicas que tienen la capacidad de generación de émbolos. Entre las más reconocidas se encuentran la FA, el Flutter Auricular, ICC con FEVI deprimida y/o alteraciones segmentarias de la contractilidad, IAM reciente, foramen oval permeable (FOP), cardiopatías congénitas complejas, trombosis protésicas, complicaciones de procedimientos cardiológicos, endocarditis y finalmente, tumores cardiacos.

El origen cardioembólico del ACV puede concurrir con otras etiologías, como por ejemplo aterosclerosis con trombosis *in-situ*, enfermedad de pequeños vasos, entre otras. Al no existir un “gold standart” para su diagnóstico y se debe recurrir a la combinación de la presentación clínica, imágenes diagnósticas y exclusión de otras posibles causas (19).

5.5.3.1. Presentación clínica

Como parte de las características clínicas más específicas del ACV cardioembólico destacan la rápida instauración de los síntomas neurológicos, en contraste con otros mecanismos fisiopatológicos como los causados por patología de pequeños vasos (ACV isquémicos lacunares) o ateroscleróticos de vasos mayores, en los que el curso de la instauración de los síntomas es más progresivo (19).

El material embolizado desde las cavidades cardiacas tiene tendencia a depositarse en las arterias distales de la circulación cerebral, particularmente en la corteza cerebral, lo que clínicamente se traduce en la presencia de sintomatología correspondiente a déficits de orden cortical (ej. alteración visual y afasia) (74).

También se ha documentado que la presencia de arritmias con potencial embólico aumenta de manera clara la posibilidad de etiología cardioembólica.

5.5.3.2. Imágenes diagnósticas, hallazgos sugestivos de origen cardioembólico

En concordancia con lo comentado en el párrafo anterior, la distribución de predominio cortical (en lugar de localizaciones subcorticales), es sugestiva de mecanismo cardioembólico. Así mismo, la presencia de lesiones isquémicas en múltiples territorios también va a favor de dicha etiología (75).

Adicionalmente, durante la evaluación en fase aguda de los ACV cardioembólicos, en la angiografía por TC o RMN, es posible evidenciar una oclusión brusca de la arteria sin evidencia de aterosclerosis subyacente, dicha característica radiológica sugiere una etiología embólica.

5.5.3.3. Exclusión de otras posibles causas

Dentro de los estudios rutinarios del paciente con ACV, la evaluación y diagnóstico de otros mecanismos fisiopatológicos, como el estudio de los troncos supra-aórticos o estudio ecocardiográfico con contraste para el descarte de un PFO, también pueden orientar a otras etiologías del ACV distintas al cardioembolismo de naturaleza arrítmica.

5.5.4. Accidente cerebrovascular criptogénico

Pese a que en la mayoría de los ACV la etiología puede ser detectada, existe un grupo en la etiología del evento o el grado de certeza etiológica permanecen indeterminados, por lo que son denominados ACV criptogénicos.

Actualmente no existe un consenso universal para la definición del ACV criptogénico, y las diferentes definiciones poseen rangos más o menos amplios.

Para el presente estudio seguimos la definición postulada en el estudio TOAST (“*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*”), que define al ACV criptogénico como: “un ACV no causado por aterosclerosis de vasos principales, causas cardioembólicas u oclusiones de pequeños vasos identificables en el momento del estudio del paciente, también está definido como un ACV de una etiología indeterminada por la presencia de dos o más causas que han sido identificadas durante el estudio, una evaluación sin identificación de la causa o un estudio etiológicos incompleto” (74).

5.5.5. Fibrilación Auricular (FA)

Se definió la FA de acuerdo lo propuesto por la ESC en su guía de práctica clínica “*ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation*”, donde se define esta arritmia como: “una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica incoordinada y con la consecuente contracción auricular inefectiva. Dicha arritmia posee tres características electrocardiográficas distintivas, en primer lugar, intervalos R-R irregulares (en ausencia de alteraciones de la conducción atrioventricular), la segunda característica viene dada por la ausencia de ondas P y finalmente la tercera característica es la irregularidad de la actividad auricular, que la hace inefectiva para expulsar la sangre de la aurícula”.

En la [ilustración 8](#) podemos observar la tabla las guías ESC que resumen la definición.

Definición de la FA

	Definición
FA	Taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y consecuentemente contracción auricular ineficiente <i>Características electrocardiográficas de la FA:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Intervalos R-R completamente irregulares (cuando la conducción auriculoventricular no está afectada) • Ausencia de ondas P identificables y repetidas, y • Activación auricular irregular
	Términos usados actualmente
FA clínica	<i>FA sintomática o asintomática documentada por ECG de superficie</i> El registro de ECG mínimo requerido para establecer el diagnóstico de FA clínica es ≥ 30 s o el trazado completo del ECG de 12 derivaciones ^{1,2}
AHRE, FA subclínica	<i>Se refiere a individuos sin síntomas atribuibles a FA, cuya FA clínica NO se ha detectado previamente (es decir, no hay trazado de ECG de superficie de FA); véase también la sección 3.3</i> AHRE: episodios que cumplen los criterios programados o preespecificados de AHRE, detectados por un dispositivo implantado con un electrodo auricular que permite monitorizar de forma automática y continua el ritmo auricular y almacenar los trazados. Es necesario inspeccionar visualmente estos trazados de AHRE, ya que algunos pueden ser artefactos eléctricos o falsos positivos FA subclínica: incluye AHRE confirmado como FA, <i>flutter</i> auricular o taquicardia auricular o episodios de FA detectados por un dispositivo cardíaco insertado o portátil y confirmados por la inspección visual de los electrocardiogramas intracardiacos o los registros de ritmo en el ECG

Ilustración 8: ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation, Criterios diagnósticos de la FA

El diagnóstico de la FA requiere la documentación electrocardiográfica de un episodio de FA con una duración mínima de 30 segundos.

También en las guías anteriormente mencionadas se describe la clasificación cronológica de la FA y se nos sugieren algunos términos que habrían de ser abandonados en la literatura y clínica actual.

En la [ilustración 9](#) encontramos resumida dicha información.

Clasificación de la FA

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella
FA paroxística	La FA se revierte espontáneamente o con una intervención en los primeros 7 días
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica tras más de 7 días
FA persistente de larga duración	FA continua más de 1 año tras adoptar una estrategia para el control del ritmo cardiaco
FA permanente	El paciente y el médico asumen la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal. La FA permanente representa más una actitud terapéutica del paciente y el médico que un atributo fisiopatológico inherente a la FA. Este término no debe emplearse en el contexto de una estrategia para el control del ritmo con fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como «FA persistente de larga duración»
<i>Terminología que no se debe emplear</i>	
FA aislada	Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la FA muestran que en cada paciente existe una causa para la FA. Por lo tanto, este término histórico puede producir confusión y no se debe emplear ¹⁴⁷
FA valvular/no valvular	Diferencia a los pacientes con estenosis mitral moderada/grave o válvulas cardíacas mecánicas de otros pacientes con FA, pero puede ser confuso ¹⁴⁸ y no se debe emplear
FA crónica	Tiene varias definiciones y no se debe emplear para describir a poblaciones de pacientes con FA

FA: fibrilación auricular.

Ilustración 9: "ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation", Clasificación Cronológica y terminología FA.

En la [ilustración 10](#) se observa una gráfica comparativa entre los vectores de despolarización seguidos durante el ritmo sinusal en comparación con la FA.

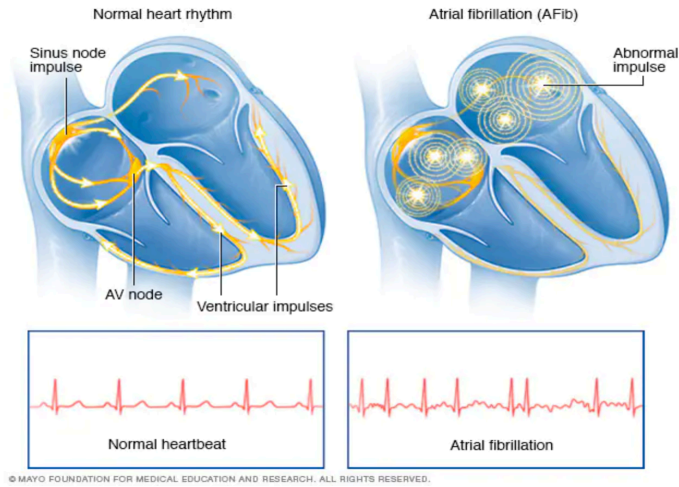


Ilustración 10: Comparación entre Ritmo Sinusal y Fibrilación Auricular.

A modo de ejemplo, se muestra en la [ilustración 11](#) un ECG de 12 derivaciones de un paciente afecto por FA. Aquí se pueden comprobar las características electrocardiográficas comentadas anteriormente.

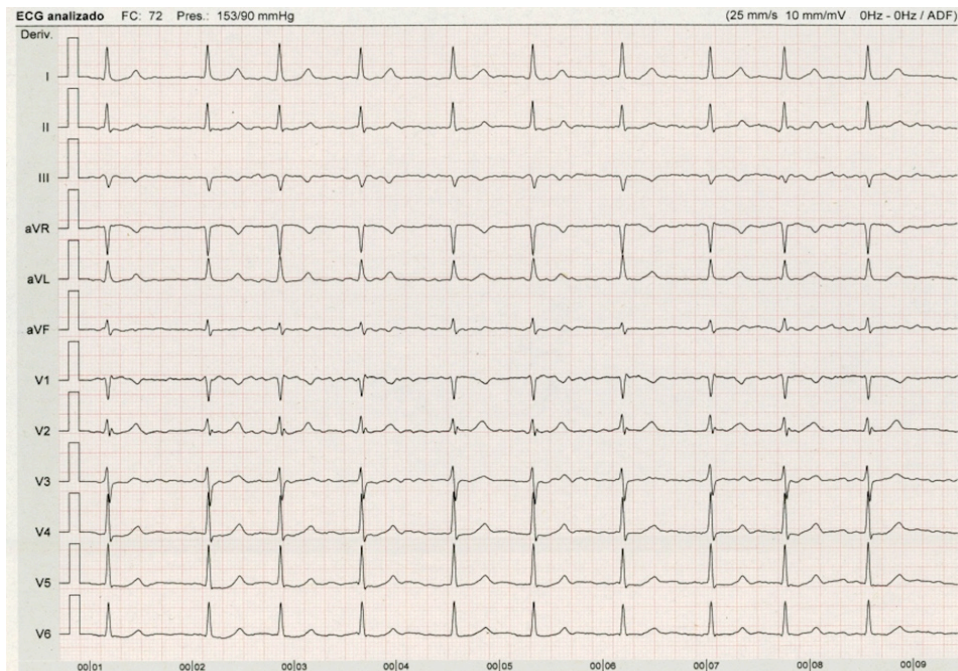


Ilustración 11: ECG de superficie 12 derivaciones de paciente con FA. Se pueden observar la ausencia de onda P y oscilaciones rápidas de la actividad auricular, R-R irregular

5.5.6. Flutter Auricular

El Flutter Auricular está definido como una taquicardia supraventricular, con una frecuencia auricular habitualmente superior a 250 latidos por minuto. Electrocardiográficamente se caracteriza por la actividad auricular organizada que se traduce en el ECG de superficie en ondas con oscilación continua, regulares y muy simétricas, las denominadas ondas F.

Su mecanismo electrofisiológico es la macroreentrada y en la que se encuentra actividad regular en ambas aurículas. Existen dos principales tipos de Flutter Auricular, el más predominante se denomina “típico”, y tiene como substrato las estructuras anatómicas de la aurícula derecha. El Flutter típico es la arritmia con mecanismo de macroreentrada más frecuente. También, existen otros tipos de Flutter, los llamados “no típicos”, que se encuentran asociados a tejido cicatricial como consecuencia de procedimientos de cirugía cardíaca o ablaciones de otras arritmias, entre otras causas.

Los criterios propuestos para el diagnóstico de Flutter Auricular en ECG de superficie consisten en presencia de ondas F en las derivaciones del plano frontal junto con una respuesta ventricular regular o parcialmente regular (76).

En la [ilustración 12](#) se puede apreciar un ECG de superficie de 12 derivaciones correspondiente a un paciente afecto de Flutter Auricular.

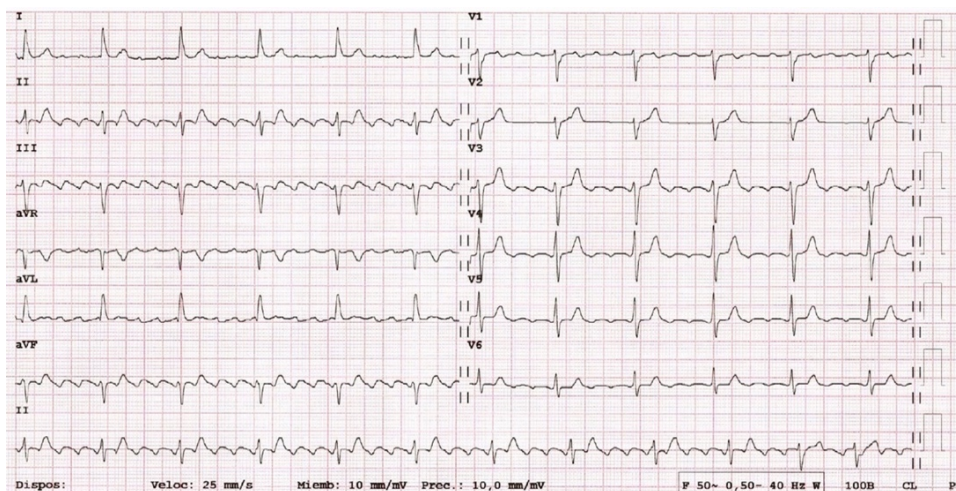


Ilustración 12: ECG de superficie 12 derivaciones de paciente con Flutter Auricular típico. Se pueden observar ondas F y con una distancia R-R regular.

El Flutter Auricular es la segunda arritmia supraventricular más frecuente, únicamente superada por la FA.

En ocasiones la diferenciación entre el Flutter Auricular y la FA por ECG de superficie puede ser un difícil. Además, las dos entidades pueden coexistir en un mismo paciente.

Una de las características clínicas que dan importancia al Flutter es su potencial tromboembólico. Al respecto, en 2015 se publicó una revisión sistemática cuyo objetivo fue investigar la asociación entre el Flutter Auricular y los eventos tromboembólicos, y donde se incluyeron 52 publicaciones. Pese a la heterogeneidad de los artículos incluidos, se pudo constatar que la presencia de Flutter Auricular se asociaba a la elevación del riesgo de ACV isquémico (RR:1.4, 95% CI: 1.35 – 1.46) y al aumento de la mortalidad (HR:1.9, 95% CI: 1.2 a 3.1) (77).

En las guías de práctica clínica se ha afirmado que comparativamente los pacientes con Flutter padecen un riesgo tromboembólico mayor que los pacientes en ritmo sinusal y menor que individuos con FA (7).

Es importante aclarar que, tanto la FA como el Flutter poseen características clínicas, implicaciones pronósticas y estrategias terapéuticas que convergen, por lo que no existen guías específicas para el manejo del Flutter. En las guías para el manejo de la FA de la ESC 2020 se recomienda el uso de algoritmos terapéuticos similares, siguiendo los mismos principios terapéuticos, incluyendo estrategias preventivas de eventos cardioembólicos y también el manejo de los pacientes afectados en el periodo peri-procedimiento (7).

5.5.7. Valoración del riesgo tromboembólico CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC

La valoración del riesgo tromboembólico en los pacientes con FA no valvular es uno de los aspectos principales de su manejo. Actualmente existen varias escalas de riesgo para identificar factores independientes que aumenten el riesgo de fenómenos embólicos.

Para la valoración de dicho riesgo en este trabajo, se seleccionó dos de las escalas más conocidas y ampliamente utilizadas a nivel global: el CHADS₂ y su versión más reciente, el CHA₂DS₂-VASC.

La escala de CHADS₂, es la primera escala que se utilizó para la estimación del riesgo tromboembólico en los pacientes con FA. Tiene la ventaja de ser sencilla y ampliamente utilizada, aunque cada vez menos en la actualidad.

En la [tabla 2](#) se encuentran las características clínicas que componen esta escala y a su vez el valor (puntuación) que se otorga a cada factor de riesgo (78).

Puntuación CHADS ₂	
C: insuficiencia cardiaca congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	
H: Hipertensión	
A: edad (<i>Age</i>)	
D: Diabetes mellitus	
S: episodio previo de accidente cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio) (<i>Stroke</i>)	
Escala de puntuación	
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Episodio previo de ACV	2

Tabla 2: CHADS₂ y puntuación asignada, tomado de: Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Card.

En el CHADS₂, se considera que la puntuación de 0 es equivalente a riesgo “bajo”, el valor de 1 corresponde a un riesgo “moderado” y finalmente valores iguales o superiores a 2 son identificados como “alto riesgo” (78).

El score CHA₂DS₂-VASC es una escala sencilla y rápida de utilizar. Este score brinda información sobre la estimación de riesgo anual de eventos cardioembólicos, la categoría de riesgo a la que pertenece el paciente y orienta sobre la actitud terapéutica respecto a la TAO. Su uso en la práctica clínica está ampliamente difundido y recomendado por la ESC en sus guías de manejo de la FA (7).

En la [tabla 3](#) se describen las variables incluidas en el CHA₂DS₂-VASC Score y sus valores correspondientes.

Escala CHA₂DS₂-VASC³³⁴

Escala CHA ₂ DS ₂ -VASC Factores de riesgo y definiciones		Puntos	Comentarios
C	Insuficiencia cardiaca congestiva IC clínica o evidencia objetiva de disfunción del VI moderada-grave o MCH	1	Descompensación de la IC reciente, independientemente de la FEVI (por lo tanto, incorpora la IC-Fer y la IC-FEc) o disfunción del VI moderada-grave (aunque sea asintomática) en imagen cardiaca ³³⁵ ; la MCH confiere alto riesgo de ictus ³³⁶ y los ACO son beneficiosos para reducir el riesgo de ictus ³³⁷
H	Hipertensión o tratamiento antihipertensivo	1	El antecedente de hipertensión puede producir cambios vasculares que predisponen al ictus, y una PA bien controlada hoy puede no estarlo con el paso del tiempo ³²⁴ . PA no controlada: el objetivo óptimo para la PA que se asocia con el menor riesgo de ictus isquémico, muerte y otras complicaciones cardiovasculares es 120-129/< 80 mmHg ³³⁸
A	Edad ≥ 75 años	2	La edad es un potente factor de riesgo de ictus, que aumenta en la mayoría de las cohortes de población a partir de los 65 años ³³⁹ . Aunque el riesgo relacionado con la edad aumenta continuamente, por cuestiones prácticas se otorga 1 punto a los pacientes de 65-74 años y 2 puntos a los mayores de 75
D	Diabetes mellitus Tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l)	1	La DM es un factor de riesgo de ictus bien establecido; recientemente se han relacionado el riesgo de ictus con la duración de la DM (a mayor duración, mayor riesgo de tromboembolia) ³⁴⁰ y la presencia de daño orgánico relacionado con la DM (p. ej., retinopatía) ³⁴¹ . En términos generales, la DM1 y la DM2 confieren un riesgo tromboembólico similar en pacientes con FA, aunque el riesgo puede aumentar ligeramente en los menores de 65 años con DM2, comparados con los pacientes con DM1 ³⁴²
S	Ictus Antecedente de ictus, AIT o tromboembolia	2	El antecedente de ictus, embolia sistémica o AIT confiere un riesgo particularmente alto de ictus isquémico, y por ello se le otorgan 2 puntos. Normalmente excluidos de los ECA, los pacientes con FA y HIC (incluido el ictus hemorrágico) tienen después un riesgo de ictus isquémico muy alto. Estudios observacionales recientes indican que estos pacientes podrían beneficiarse de los ACO ³⁴³⁻³⁴⁵
V	Enfermedad vascular EC angiográficamente significativa, IM previo, EAP o placa aórtica	1	La enfermedad vascular (EAP o IM) confiere un exceso de riesgo del 17-22%, especialmente en pacientes asiáticos ³⁴⁶⁻³⁴⁸ . La EC angiográficamente significativa también es un factor independiente de riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA (tasa ajustada de incidencia, 1,29; IC95%, 1,08-1,53) ³⁴⁹ . La presencia de placa compleja en la aorta descendente, como un indicador de enfermedad vascular significativa, también es un importante predictor de riesgo de ictus isquémico ³⁵⁰
A	Edad 65-74 años	1	Véase «Edad ≥ 75 años» más arriba. Datos recientes recabados en países asiáticos indican que el riesgo de ictus puede aumentar a partir de los 50-55 años de edad y que en pacientes asiáticos se puede emplear la escala CHA ₂ DS ₂ -VASC modificada ^{351,352}
Sc	Sexo (mujer)	1	Es un modificador del riesgo, más que un factor de riesgo de ictus ³⁵³
Puntuación máxima		9	

ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-Fer: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; HIC: hemorragia intracraneal; IM: infarto de miocardio; MCH: miocardiopatía hipertrófica; PA: presión arterial; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 3: ESC 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation, escala CHA₂DS₂-VASC y sus características.

La escala CHA₂DS₂-VASC consta de 7 variables clínicas, identificadas a lo largo del tiempo y en múltiples estudios mediante análisis de regresión logística como factores independientes para eventos tromboembólicos. Organizadas en un acrónimo, a cada variable se le otorga un valor determinado para finalmente estimar un riesgo anual de padecer un evento cardioembólico. Dicho esquema ha sido comparado con otros esquemas clásicos como por ejemplo el de Framingham y el CHADS₂, aportando ventajas en cuanto a la simplicidad (en comparación con el primero) y demostrando mejor capacidad de identificar más población en riesgo de eventos cardioembólicos en comparación con el segundo, con la subsecuente reclasificación a estratos de riesgos superiores (78).

5.5.8. Valoración del riesgo hemorrágico escala HAS-BLED

La instauración de TAO para la reducción de los eventos tromboembólico en pacientes con FA/Flutter también puede causar efectos deletéreos, siendo el principal el incremento del riesgo de sangrado vinculado al uso de fármacos anticoagulantes. Estas hemorragias pueden ser, en ciertas ocasiones letales, como ejemplo los ACV hemorrágicos o los sangrados gastrointestinales masivos. La incidencia anual de hemorragias intracraneales asociadas a la TAO, cuando se compara con la población general, se incrementa del 0.8 a 44.4 por cada 100.000 habitantes, respectivamente (79). Por lo tanto, establecer el balance riesgo/beneficio en el momento de la prescripción de TAO tiene una importancia primordial. Con la finalidad de estimar el riesgo de sangrado en pacientes bajo TAO se diseñó la escala HAS-BLED, que permite cuantificar el riesgo a 1 año de eventos hemorrágicos mayores. Estos factores de riesgo fueron definidos como: hemorragia intracraneal, sangrados que requieran ingreso hospitalario, hemorragias con descenso de la hemoglobina > 2gr/L y/o requerimiento de transfusiones.

En la [tabla 4](#) se pueden observar las características clínicas que componen el HAS-BLED Score y su puntuación correspondiente.

Factores clínicos de riesgo en la escala HAS-BLED³⁹⁵

Factores de riesgo y definiciones		
H	Hipertensión no controlada PAS > 160 mmHg	1
A	Función renal o hepática anormal Diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l, cirrosis, bilirrubina > 2 veces el LSN, AST/ALT/ALP > 3 veces el LSN	1 punto cada uno
S	Ictus Ictus isquémico o hemorrágico ^a previo	1
B	Antecedente o predisposición al sangrado Hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave	1
L	INR lábil ^b TRT < 60% en pacientes que toman AVK	1
E	Pacientes mayores Edad > 65 años o fragilidad extrema	1
D	Consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE; consumo semanal de alcohol excesivo ^c	1 punto cada uno
Puntuación máxima	9	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: razón internacional normalizada; LSN: límite superior de la normalidad; PAS: presión arterial sistólica; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a El ictus hemorrágico también cuenta 1 punto en el criterio «B».

^b Solo es relevante si el paciente recibe AVK.

^c El exceso o abuso de alcohol se refiere a una gran ingesta (p. ej., > 14 unidades a la semana) y cuando el médico considere que tenga un impacto en la salud o el riesgo hemorrágico.

Tabla 4: ESC 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation, escala HAS-BLED y sus características.

El HAS-BLED score se desarrolló se realizó mediante un análisis de regresión logística basados en 3.978 pacientes pertenecientes al “Euro Heart Survey on AF”. Este estudio logró delimitar las características clínicas principales asociadas a el aumento del riesgo hemorrágico. Una de las características deseadas en la confección del score fue la facilidad de uso clínico y la simplicidad, centrándose específicamente en los pacientes con FA (80).

5.5.9. Evaluación de la severidad de eventos hemorrágicos según “TIMI Bleeding Criteria”

Con el fin de caracterizar los eventos hemorrágicos y su severidad durante el seguimiento, en este estudio se seleccionó la escala llamada “Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) bleeding criteria”. Los criterios TIMI están ampliamente difundidos e instaurados como uno de los principales métodos de clasificación de los eventos hemorrágicos en la práctica clínica e en la investigación científica.

Los criterios TIMI incorporan una combinación de variables clínicas y de laboratorio para establecer la severidad del evento hemorrágico, resultando en cuatro parámetros de graduación del evento: mayor, menor, mínima y no sangrado (81).

En la [tabla 5](#) se pueden observar las diferentes categorías y definiciones de los criterios de la hemorragia utilizando los “TIMI Bleeding criteria”.

TIMI ^{6,37,38}	<p>Non-CABG related bleeding</p> <p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Any intracranial bleeding (excluding microhemorrhages <10 mm evident only on gradient-echo MRI) Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥ 5 g/dL Fatal bleeding (bleeding that directly results in death within 7 d) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinically overt (including imaging), resulting in hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL <p>Requiring medical attention</p> <ul style="list-style-type: none"> Any overt sign of hemorrhage that meets one of the following criteria and does not meet criteria for a major or minor bleeding event, as defined above Requiring intervention (medical practitioner-guided medical or surgical treatment to stop or treat bleeding, including temporarily or permanently discontinuing or changing the dose of a medication or study drug) Leading to or prolonging hospitalization Prompting evaluation (leading to an unscheduled visit to a healthcare professional and diagnostic testing, either laboratory or imaging) <p>Minimal</p> <ul style="list-style-type: none"> Any overt bleeding event that does not meet the criteria above <p>Bleeding in the setting of CABG</p> <ul style="list-style-type: none"> Fatal bleeding (bleeding that directly results in death) Perioperative intracranial bleeding Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding Transfusion of ≥ 5 U PRBCs or whole blood within a 48-h period; cell saver transfusion will not be counted in calculations of blood products. Chest tube output >2 L within a 24-h period
-------------------------	--

Tabla 5: Definiciones de los eventos hemorrágicos según “TIMI Bleeding Criteria”, (77)

5.5.10. Valoración de comorbilidad con la escala de Charlson

Se seleccionó la escala de Charlson para evaluar la comorbilidad de los pacientes incluidos en este trabajo. El score Charlson, es una escala que valora la carga de comorbilidad de los pacientes, y tiene como fin la evaluación prospectiva de su pronóstico, ya que resultado, otorga al paciente una predicción de mortalidad a los 10 años. Esta escala está constituida por 17 variables clínicas a las que se identificó por estar asociadas con la mortalidad a 1 año, con la subsecuente asignación de peso pronóstico (82).

Esta escala ha sido validada en varios estudios, en los que se demuestra su validez pronóstica como indicador de mortalidad. También es ampliamente utilizado a nivel mundial, tanto en áreas investigación médica como en la práctica clínica diaria, por ejemplo, en unidades de Medicina Interna y Geriátrica.

Utilizando el Charlson Score es posible subdividir la población general de acuerdo con el grado de carga de comorbilidad encontrado. Los puntajes de 0 se consideran como pacientes sin comorbilidad relevante, valores entre 1-2 corresponden comorbilidad ligera, en el rango entre 3-4 los que padecían comorbilidad moderada y por último los pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 5 considerado como comorbilidad severa.

5.5.11. Valoración de severidad del déficit neurológico, escala NIHSS

Se seleccionó la escala NIHSS (*“National Institute of Health Stroke Scale”*) como modo de objetivar la severidad del evento ACV índice.

La escala NIHSS es una herramienta largamente utilizada en la práctica clínica habitual, y que tiene como propósito principal la evaluación objetiva de los pacientes que presentan un déficit neurológico originado por un ACV. El NIHSS está compuesto de 15 variantes clínicas que se pueden obtener a través de la exploración neurológica en contexto del ACV. La suma de todas las variables otorga un valor final (entre 0 y 42 puntos), y una mayor severidad del déficit neurológico corresponderá un nivel de score más elevado (83).

El NIHSS puede utilizarse en diferentes momentos clínicos, y tiene utilidad tanto en la valoración inicial del ACV como en fases más posteriores (por ejemplo, después de la instauración de tratamientos fibrinolítico). Es un elemento de juicio crucial en las decisiones terapéuticas en la fase aguda del ACV y también se ha probado útil en la predicción del pronóstico de este grupo de pacientes (84).

5.5.12. Valoración discapacidad, escala de Rankin Modificada (mRS)

Para objetivar el grado de discapacidad y dependencia en las actividades cotidianas de los pacientes se recopilaron los registros disponibles de evaluación del mRS *“Modified Rankin Scale for Neurologic Disability”*.

La escala mRS tiene como objetivo evaluar el grado de discapacidad originado por ACV u otras causas de etiología neurológica. Adicionalmente, tiene utilidad en la estructuración de planes y actividades de rehabilitación.

La escala original de la graduación de la discapacidad fue propuesta en 1957 por J. Rankin (85), e inicialmente estaba constituida por 5 niveles de afección de los pacientes al alta hospitalaria. Con el fin de incluir alteraciones del lenguaje y déficit cognitivos, la escala fue modificada posteriormente por Warlow en el “UK-TIA study” (86).

Esta escala se ha evaluado en múltiples estudios, mostrándose como un instrumento valioso y confiable, con buena reproducibilidad y concordancia entre observadores (87).

En la actualidad la escala mRS cuenta con 6 niveles de discapacidad organizados de 0 a 6, un valor de 0 se corresponde con un paciente sin síntomas y un valor de 6 para los pacientes que fallecen. Se recomienda su realización al alta y a los 90 días post evento.

5.5.13. Valoración funcionalidad con el índice Barthel

Con el propósito de evaluar el grado de funcionalidad de los pacientes, en este estudio se realizó una búsqueda activa del índice del índice Barthel en las historias clínicas de los pacientes, recopilándolo en dos momentos claves: el primero previo al ACV índice y el segundo posteriormente, al alta hospitalaria.

El índice Barthel es una herramienta ampliamente reconocida y utilizada en la evaluación de la capacidad de los pacientes para ejecutar las actividades básicas de la vida diaria, con él se obtiene una estimación cuantitativa de su grado de dependencia. Fue descrita inicialmente en 1955 y a lo largo de los años ha sido modificada, pero sigue siendo un referente de comparación con otras escalas (88).

Sus fortalezas consisten en una fácil aplicación, adaptación a diferentes patologías con una confiabilidad y validación bien establecidas.

La escala consta en la actualidad de la evaluación de 10 actividades básicas de la vida diaria, y a cada una se otorga una puntuación entre 0, 5, 10 o en algunos casos específicos 15 puntos, para finalmente calcular un valor sumatorio total con un máximo de 100 puntos.

5.5.14. Eventos cardiovasculares definición de “MACCE”

El objetivo “MACCE” (**M**ajor **A**dverse **C**ardiac and **C**erebrovascular **E**vent) fue compuesto por muerte de cualquier origen cardiovascular y los siguientes eventos: ACV isquémico, AIT, angina inestable, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, infarto agudo de miocardio con elevación del ST, muerte súbita de presunto origen cardíaco, descompensación o debut ICC, edema agudo de pulmón de origen cardiológico, shock cardiogénico, enfermedad tromboembólica pulmonar, embolismo arterial y enfermedad vascular periférica con isquemia activa. Se excluyeron de MACCE a los eventos hemorrágicos, para realizar un análisis detallado por separado.

5.6. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las variables de carácter cuantitativo se describieron con sus respectivas medidas de tendencia central y dispersión: las variables con una distribución normal fueron detalladas con media y correspondiente desviación estándar (DE), y las restantes fueron presentadas con mediana y su correspondiente rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas se representaron como frecuencias absolutas y relativas en porcentajes.

Las variables cuantitativas se han comparado por subgrupos mediante la prueba de “*t* de Student” (para las variables con distribución normal o con $N > 30$) o “*test* de Wilcoxon” (en variables sin distribución normal). Se realizó una comparación de las variables categóricas dicotómicas mediante las pruebas de “*Chi-cuadrado*” o “*test* exacto de Fisher”, según fuese

apropiado. En el caso de las variables de tipo categóricas politómicas se utilizó el “*Kruskal-Wallis Rank Sum Test*”.

Para el análisis de supervivencia y ocurrencia de eventos durante el seguimiento, se elaboraron las correspondientes curvas de “*Kaplan-Meier*”.

Eventos como mortalidad general, mortalidad de origen cardiovascular, recurrencias de ACV isquémico, MACCE, eventos hemorrágicos, se expresaron como eventos por 100 pacientes/año.

Para la identificación de los factores que se asociaron a los eventos estudiados se realizaron tanto análisis univariable como multivariable, aplicando regresión logística y regresión de Cox según el tipo de evento estudiado. Se obtuvo los correspondientes Odds Ratio (OR) y Hazard Ratio (HR), así como sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

En todos los modelos de regresión se han comprobado las asunciones estadísticas de los modelos. Para los modelos de riesgos proporcionales además se comprobó la no violación de las asunciones de proporcionalidad mediante la prueba de riesgos proporcionales y los correspondientes gráficos de residuos de Schoenfeld.

Para el caso particular del estudio de mortalidad cardiovascular se realizó un modelo de análisis de riesgos competitivos, donde se empleó la mortalidad por causas no cardiovasculares como evento competitivo.

Para analizar las variables predictoras de los eventos seleccionados se construyeron modelos predictivos donde las variables eran seleccionadas usando la técnica “*Backwards Stepwise Analysis*”, basada en la significación estadística del valor de la p y del “*Akaike Information Criterion*” o AIC.

La significación estadística se preestableció por un valor de p bilateral (“*two-sided p value*”) de < 0.05 .

El programa informático empleado para el análisis estadístico fue R Software versión 4.1.1 (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

5.7. Aspectos éticos del proyecto

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell.

El derecho a la privacidad e intimidad de los pacientes, descrito por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, BOE 1999; 298, -14- XII-;43088-99), fue garantizado para la utilización del número de histórica clínica, tanto en la recopilación de los datos como en su análisis.

Se han cumplido las normas de buena práctica clínica, tal como están descritas en la Orden SCO 256/2007, BOE 12-II-2007.

El estudio se sometió a la Declaración de Helsinki en su última revisión de Fortaleza, Brasil, 2013.

Dado que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, el comité ético no consideró necesaria la aportación al paciente de una hoja de información o la firma de consentimiento informado.

6. Resultados

|

6.1.1. Descripción de la población general

Durante el periodo de reclutamiento ingresaron 403 pacientes con eventos índices (ACV isquémico de probable etiología cardioembólica en contexto de FA/Flutter Auricular). La mediana de edad fue de 82.0 años (Q₁: 77.5, Q₃: 89.0) y mayoría eran de sexo femenino (n=255, el 63.3%).

Los principales factores de riesgo para presentar eventos tromboembólicos por FA/Flutter presentes en esta población fueron la edad avanzada y el predominio del sexo femenino. La cohorte general exhibió también una alta carga de otros factores predisponentes: el 79.2% presentaban hipertensión arterial, 29.5% padecían DM, el 28.4% habían tenido un ACV/AIT previamente, 22.1% había sido diagnosticado previamente de insuficiencia cardiaca y, finalmente, el 20.1% presentaba enfermedad vascular periférica concomitante.

6.1.2. Descripción de las subpoblaciones

Los 403 pacientes incluidos en la cohorte general se distribuyeron en cuatro subgrupos definidos por la supervivencia y las conductas terapéuticas adoptadas después del ACV índice:

1. Pacientes que sobrevivieron al ACV índice y que posteriormente se escogió una de las siguientes estrategias de prevención secundaria:
 - a. ACOD
 - b. Antiagregación plaquetaria
 - c. Ausencia de tratamiento específico

2. Pacientes que fallecieron como consecuencia del ACV índice.

En la [tabla 6](#) se encuentran registradas las características basales y comorbilidades correspondientes a la población general según los subgrupos preestablecido

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE GENERAL	ACOD (N=134)	Antiagregación (N=127)	No tratamiento específico (N=18)	Muerte ACV Índice (N=124)	Total (N=403)	Valor de p
Edad, años, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	77.0 (71.0, 81.7)	85.0 (81.0, 89.0)	83.5 (76.2, 88.7)	87.0 (82.0, 90.2)	82.0 (77.5, 89.0)	< 0.001 ¹
Sexo: Mujer (n, %)	72 (53.7%)	86 (67.7%)	11 (61.1%)	86 (69.4%)	255 (63.3%)	0.040 ²
Peso Kg, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	72.0 (63.0, 83.0)	66.0 (60.0, 73.0)	64.0 (47.0, 74.0)	63.0 (57.0, 74.0)	67.0 (60.0, 78.0)	< 0.001 ¹
IMC Kg/m ² , Mediana (Q ₁ , Q ₃)	27.5 (24.6, 31.3)	25.7 (23.2, 29.6)	27.9 (21.4, 30.1)	26.6 (24.2, 29.3)	26.8 (24.2, 30.1)	0.082 ¹
HTA, (n, %)	102 (76.1%)	104 (81.9%)	13 (72.2%)	100 (80.6%)	319 (79.2%)	0.552 ²
DM, (n, %)	46 (34.3%)	32 (25.2%)	4 (22.2%)	37 (29.8%)	119 (29.5%)	0.401 ²
DLP, (n, %)	65 (48.5%)	41 (32.3%)	5 (27.8%)	37 (29.8%)	148 (36.7%)	0.005 ²
ICC Previa, (n, %)	19 (14.2%)	34 (26.8%)	5 (27.8%)	31 (25.2%)	89 (22.1%)	0.041 ²
Tabaquismo, (n, %)	32 (23,9%)	21(16,6%)	5(27,8%)	16(12,9%)	74(18,4%)	< 0.001 ²
EPOC, (n, %)	9 (6.7%)	11 (8.7%)	3 (16.7%)	5 (4.1%)	28 (7.0%)	0.145 ²
ACVi/AIT previo, (n, %)	32 (23.9%)	40 (31.5%)	5 (27.8%)	37 (30.1%)	114 (28.4%)	0.561 ²
SCA Previo, (n, %)	21 (15.7%)	23 (18.1%)	4 (22.2%)	19 (15.6%)	67 (16.7%)	0.796 ²
Hemorragia Previa, (n, %)	16 (11.9%)	27 (21.4%)	5 (27.8%)	16 (12.9%)	64 (15.9%)	0.061 ²
Enf. Vascular Periférica, (n, %)	29 (21.6%)	20 (15.7%)	6 (33.3%)	26 (21.0%)	81 (20.1%)	0.281 ²
IRC, (n, %)	36 (27.1%)	57 (44.9%)	4 (22.2%)	61 (50.8%)	158 (39.7%)	< 0.001 ²
TFG ml/min/1,73m ² · Media (DS)	72.7 (22.5)	63.5 (24.8)	72.1 (18.4)	60.2 (24.3)	66.0 (24.2)	< 0.001 ¹
Ex Alcoholismo, (n, %)	21 (15.7%)	7 (5.6%)	3 (16.7%)	3 (2.4%)	34 (8.5%)	< 0.001 ²
Alcoholismo Activo, (n, %)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	1 (5.6%)	2 (1.6%)	5 (1.2%)	< 0.001 ²

ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACVi: Accidente cerebrovascular isquémico, AIT: Accidente isquémico transitorio, DLP: Dislipemia, DM: Diabetes Mellitus, DS: Desviación standard, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: Hipertensión arterial, ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, IMC: Índice de masa corporal, IRC: Insuficiencia renal crónica, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, SCA: Síndrome coronario agudo, TFG: Tasa de filtrado glomerular. ¹ Kruskal-Wallis rank sum test. ² Fisher's Exact Test.

Tabla 6: Características basales de la población general (en la columna "Total") y dividido por subgrupo

6.1.3. Prescripción a lo largo del seguimiento

Respecto a las conductas terapéuticas y prescripción de fármacos específicos escogidos en prevención secundaria del ACV isquémico cardioembólico. Se puede evidenciar como en los primeros años de reclutamiento, considerando desde el 2006 hasta el 2009, se observó que los pacientes supervivientes al ACV índice no considerados tributario de TAO con AVK eran asignados primordialmente a tratamiento con antiagregantes plaquetarios o a no tratamiento específico.

En los años subsecuentes (a partir del año de 2009) los ACODs aparecen en el mercado español, por lo que se observa el crecimiento progresivo del subgrupo de pacientes con este tratamiento y la reducción de los pacientes asignados a antiagregación plaquetaria. Es de anotar que el subgrupo de los pacientes sin tratamiento específico anticoagulante ha permanecido constante a lo largo de los años (del 1 al 5% del total de los pacientes).

En la [ilustración 13](#) y la [tabla 7](#) se puede observar las tendencias y los datos pormenorizados de la prescripción a lo largo del estudio.

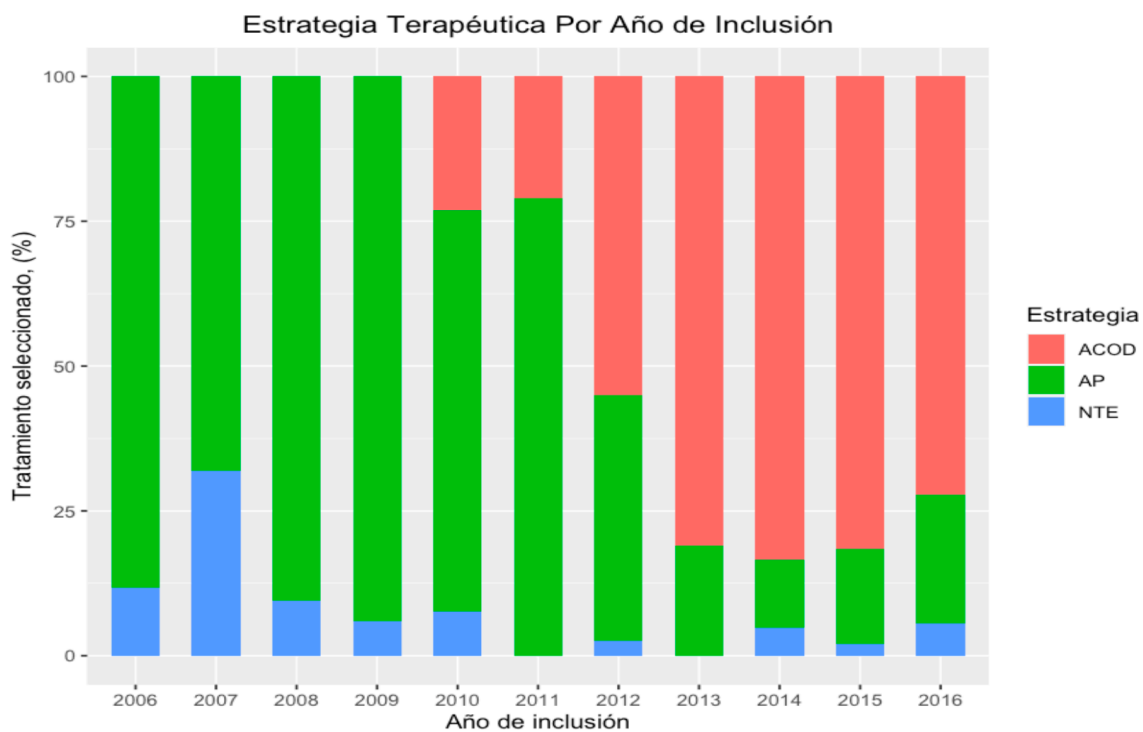


Ilustración 13: Barplots estrategia terapéutica por año de inclusión.

Inclusión por Año/Estrategia	2006 (N=31)	2007 (N=34)	2008 (N=29)	2009 (N=25)	2010 (N=18)	2011 (N=31)	2012 (N=60)	2013 (N=28)	2014 (N=60)	2015 (N=65)	2016 (N=22)	Total (N=403)
AP, NTE y M-ACVi												
N, (%)	31 (100%)	34(100%)	29(100%)	25(100%)	15(83.3%)	27(87.1%)	38(63.3%)	11(39.3%)	25(41.7%)	25(38.5%)	9(40.9%)	269(66.6%)
AP: N, (%)	15 (48.4%)	15 (44.1%)	19 (65.5%)	16 (64.0%)	9 (50.0%)	15 (48.4%)	17 (28.3%)	4 (14.3%)	5 (8.3%)	8 (12.3%)	4 (18.2%)	127 (31.5%)
NTE: N, (%)	2 (6.5%)	7 (20.6%)	2 (6.9%)	1 (4.0%)	1 (5.5%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (4.5%)	18 (4.5%)
M-ACVi: N, (%)	14 (45.2%)	12 (35.3%)	8 (27.6%)	8 (32.0%)	5 (27.8%)	12 (38.7%)	20 (33.3%)	7 (25.0%)	18 (30.0%)	16 (24.6%)	4 (18.2%)	124 (30.8%)
ACOD												
N, (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	4 (12.9%)	22 (36.7%)	17 (60.7%)	35 (58.3%)	40 (61.5%)	13 (59.1%)	134 (33.3%)
Dabigatran:N, (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	20 (90.9%)	10 (58.8%)	12 (34.3%)	13 (32.5%)	3 (23.1%)	64 (47.8%)
Rivaroxaban:N,(%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (9.1%)	6 (35.3%)	14 (40.0%)	6 (15.0%)	1 (7.7%)	30 (22.4%)
Apixaban:N, (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	9 (25.7%)	21 (52.5%)	9 (69.2%)	40 (29.9%)
ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACV: Accidente cerebrovascular, AP: Antiagregantes plaquetarios, M-ACVi: Muerte ACV índice, NTE: No tratamiento específico.												

Tabla 7: Reclutamiento de los pacientes a lo largo del seguimiento

A continuación, se describen las características principales y distintivas de los subgrupos.

6.1.4. Subgrupo asignado a anticoagulantes de acción directa (ACOD)

El subgrupo de pacientes que recibieron ACOD como tratamiento en prevención secundaria, fue conformado por 134 pacientes, es decir 33.2% de la cohorte general, con una mediana de edad de 77.0 años (Q₁: 71.0 – Q₃: 81.7), la mayor parte de los pacientes fueron mujeres (n=72, el 53.7%).

En comparación con los otros subgrupos, los pacientes con ACODs tenían una mejor tasa de filtración glomerular (TFG media de 72.7 ml/min/1.73 m² con una DE ± 22.5). En cuanto a eventos cardiovasculares previos, 32 pacientes (23.9%) habían padecido un ACV/AIT y 21 pacientes (15.7%) un SCA. Es el subgrupo que tiene la mayor prevalencia de DM (n = 46 el 34.3%), pero también una menor cantidad de eventos hemorrágicos previos (únicamente 16 pacientes, el 11.9%).

Después de ACV índice el 47.8% de los pacientes con ACODs fueron asignados a Dabigatran (n= 64), seguido por Apixaban en 40 pacientes (29.9%) y finalmente Rivaroxaban en 30 pacientes (22.4%). En este estudio no se encontró ningún paciente con Edoxaban en el periodo analizado.

En la [ilustración 14](#) se representa el porcentaje anual de prescripción de cada tipo de ACOD desde el 2010 hasta el 2016.

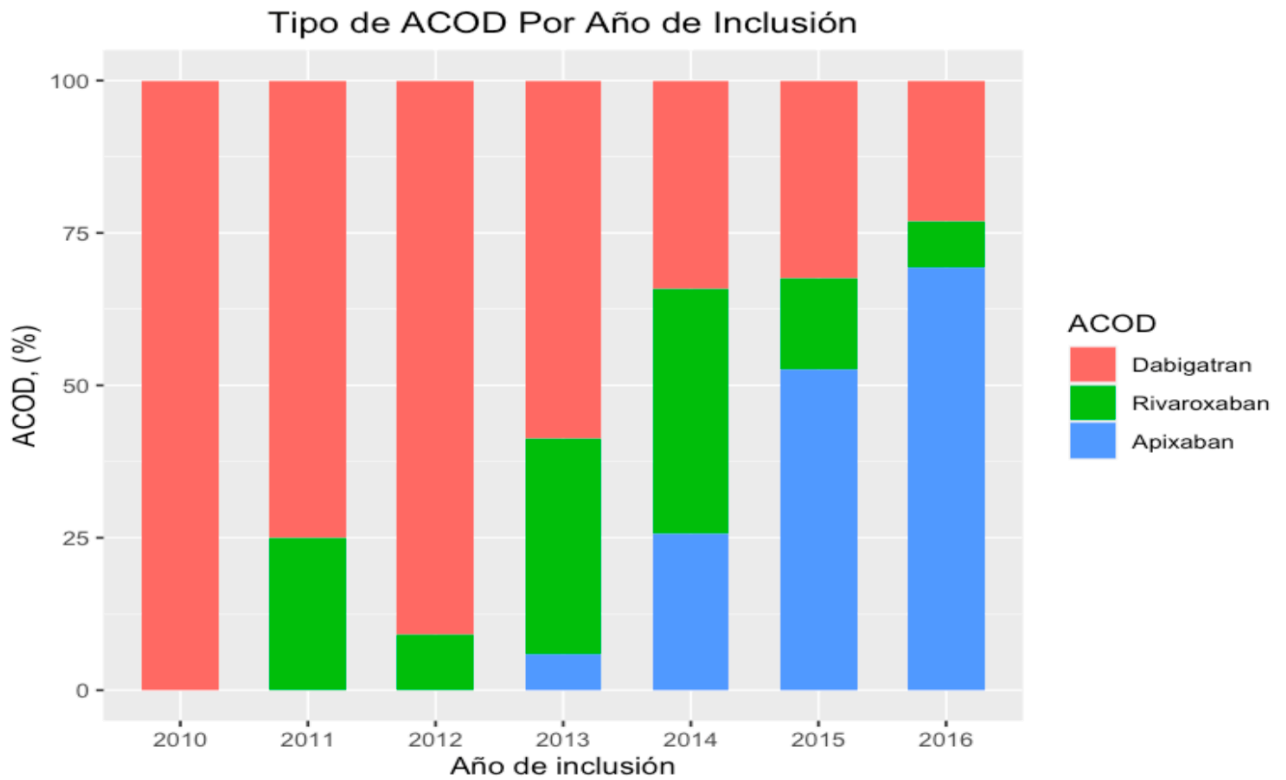


Ilustración 14: Barplots con el porcentaje anual de prescripción de cada tipo de ACOD.

6.1.5. Subgrupo antiagregantes plaquetarios (AP)

El subgrupo de pacientes asignados a antiagregación plaquetaria fue compuesto por 127 pacientes, es decir el 31.5% de la cohorte general. La edad mediana del subgrupo fue de 85.0 años (Q₁: 81.0, Q₃: 89.0), siendo el sexo femenino fue predominante con 86 pacientes (67.7%). Con respecto a los fármacos antiagregantes, 120 pacientes realizaban antiagregación plaquetaria simple y 7 doble antiagregación plaquetaria.

En este subgrupo 40 pacientes (31.5%) habían padecido un ACV/AIT con anterioridad, y 23 pacientes (18.1%) habían tenido un síndrome coronario previamente. La búsqueda de antecedentes hemorrágicos mayores o menores relevantes puso en manifiesto que 27 pacientes

(21.4%) habían sufrido eventos de dichas características. Finalmente, este es el subgrupo con mayor prevalencia de HTA, con el 81.9% de los pacientes afectados.

6.1.6. Subgrupo sin tratamiento específico (NTE)

En la búsqueda de las actitudes terapéuticas escogidas en la prevención secundaria de eventos tromboembólicos, se identificó un subgrupo de pacientes en el que ninguna medida terapéutica farmacológica o no farmacológica (ej. cierre de orejuela) específica fue adoptada, lo anterior, a pesar de situarse en un contexto de prevención secundaria y sus escalas de riesgo tromboembólicos que justificaban el tratamiento anticoagulante.

El subgrupo estaba compuesto por 18 pacientes, lo que es decir el 4.5% de la cohorte total. La edad mediana fue de 83.5 años (Q₁: 76.2, Q₃: 88.7), y estaba mayoritariamente integrado por mujeres (n=11, el 61.1%).

En cuanto sus a comorbilidades, el antecedente de ACV/AIT previo estaba presente en 5 pacientes (27.8%), y los eventos hemorrágicos significativos en 5 pacientes (27.8%). Fue el subgrupo con más antecedentes porcentualmente de vasculopatía periférica, el 33.3% (6 pacientes). Adicionalmente, también fue el subgrupo con mayor tabaquismo y ex tabaquismo porcentual con 5 pacientes (el 27.8%).

6.1.7. Subgrupo de pacientes que fallecen durante el evento índice (M-ACVi)

Se analizó el subgrupo de pacientes que fallecieron en forma aguda y subaguda por causa el ACV índice, es decir, pacientes que nunca fueron dados de alta del hospital, falleciendo en servicios de agudos o en departamentos hospitalarios destinados a rehabilitación o larga estancia. Dicho subgrupo estaba compuesto por 124 pacientes, es decir 30.8% de la cohorte total. Es la población más mayor de estudio, con mediana de edad de 87.0 años (Q₁: 82.0, Q₃: 90.2). Asimismo, estaba también constituido mayoritariamente por mujeres con 86 pacientes (69.4%). Este subgrupo tenía la que mayor incidencia de insuficiencia renal con 61 pacientes

(50.8%), y la TFG media era de 60.2ml/min/1.73m² ± 24.3. En cuanto a otros antecedentes y comorbilidades, 37 pacientes (30.1%) habían padecido un ACV/AIT previo y el antecedente de eventos hemorrágicos estaba presente en 16 pacientes (12.9%).

Finalmente, como se detallará más adelante, fueron el grupo con escalas de riesgo tromboembólico más altas, tanto en CHADS₂ como CHA₂DS₂-VASC y el segundo en riesgo hemorrágico estimado con el HAS-BLED.

6.2. Medicación en el momento del ingreso del evento índice

Mediante las historias clínica de ingreso en los servicios de urgencias y el primer servicio de atención intrahospitalaria, se recopilaron los datos correspondientes a la medicación crónica previa de los pacientes.

En la [tabla 8](#) se exponen los diferentes fármacos con efectos cardiovasculares con los cuales venían siendo manejado los pacientes previamente al ACV índice, por subgrupos.

MEDICACIÓN	ACOD (N=134)	Antiagregación (N=127)	No Tratamiento Específico (N=18)	Muerte ACV Índice (N=124)	Total (N=403)	Valor de p
TAO AVK, N (%)	43 (32.0%)	11 (8.6%)	1 (5.5%)	9 (7.2%)	64 (15.8%)	< 0.001 ¹
AAS, N (%)	13 (9.7%)	104 (81.9%)	1 (5.6%)	57 (50.0%)	175 (44.5%)	< 0.001 ¹
Clopidogrel, N (%)	2 (1.5%)	25 (19.7%)	0 (0.0%)	8 (7.0%)	35 (8.9%)	< 0.001 ¹
Estatinas, N (%)	70 (52.2%)	37 (29.1%)	0 (0.0%)	20 (17.7%)	127 (32.4%)	< 0.001 ¹
B-Bloqueante, N (%)	65 (48.5%)	30 (23.6%)	4 (22.2%)	29 (25.7%)	128 (32.7%)	0.001 ¹
IECAs, N (%)	37 (27.6%)	39 (30.7%)	5 (27.8%)	32 (28.3%)	113 (28.8%)	0.958 ¹
ARA2, N (%)	29 (21.6%)	12 (9.4%)	2 (11.1%)	18 (15.9%)	61 (15.6%)	0.048 ¹
Anti aldosterona, N (%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (5.6%)	2 (1.8%)	9 (2.3%)	0.446 ¹
Diuréticos, N (%)	41 (30.6%)	42 (33.1%)	8 (44.4%)	47 (41.6%)	138 (35.2%)	0.227 ¹
Calcio antagonistas No DHP, N (%)	5 (3.7%)	14 (11.0%)	1 (5.6%)	10 (8.8%)	30 (7.7%)	0.128 ¹
Calcio antagonista DHP, N (%)	20 (14.9%)	19 (15.2%)	1 (5.6%)	12 (10.6%)	52 (13.3%)	0.577 ¹
Amiodarona, N (%)	14 (10.4%)	14 (11.0%)	2 (11.1%)	2 (1.8%)	32 (8.2%)	0.014 ¹
Dronedarona, N (%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0.652 ¹
Flecainida/Propafenona, N (%)	5 (3.7%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	8 (2.0%)	0.483 ¹
Digoxina, N (%)	17 (12.7%)	39 (30.7%)	1 (5.6%)	16 (14.2%)	73 (18.6%)	0.001 ¹

AAS: Acido Acetil Salicílico, ACOD: AntiCoagulantes Orales Directos, ACV: Accidente Cerebro Vascular, ARA2: Antagonistas de receptor de angiotensina 2, DHP: Dihidropiridínicos, IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ND: No Disponible, TAO: Terapia de Anticoagulación Oral. ¹ Fisher's Exact Test.

Tabla 8: Medicación previa al ACV índice para la cohorte general y los subgrupos preestablecidos.

6.3. Distribución escalas de riesgo trombotico y hemorrágico

6.3.1. *CHA₂DS₂-VASC y CHADS₂ en la cohorte general*

Se calcularon las escalas de riesgo tromboembólico en contexto de FA/Flutter Auricular, para la cohorte general y para los subgrupos establecidos previamente. Tanto el CHA₂DS₂-VASC como el CHADS₂ fueron calculados en 402 pacientes con información clínica disponible en el momento del ACV índice, es decir, sin tener en cuenta el evento índice (únicamente 1 pacientes no tenían información disponible).

Para el CHA₂DS₂-VASC los niveles de riesgo de los pacientes se definieron como: bajo (CHA₂DS₂-VASC = 0), bajo-moderado (CHA₂DS₂-VASC = 1) y riesgo moderado-alto (CHA₂DS₂-VASC ≥ 2).

Para la cohorte general, la mediana del CHA₂DS₂-VASC fue de 6.0 (Q₁: 5.0, Q₃: 7.0). Respecto a los niveles de riesgo, ninguno de los pacientes incluidos se encontraba en riesgo bajo; en el grupo de riesgo bajo-moderado se encontraron únicamente 3 pacientes (0.7%). El grupo de riesgo moderado-alto incluyó la mayor parte de la población del estudio, con 399 pacientes (99.1%).

En la [ilustración 15](#) se encuentra el histograma de frecuencias del CHA₂DS₂-VASC y su respectiva tabla con porcentajes para la cohorte total del estudio.

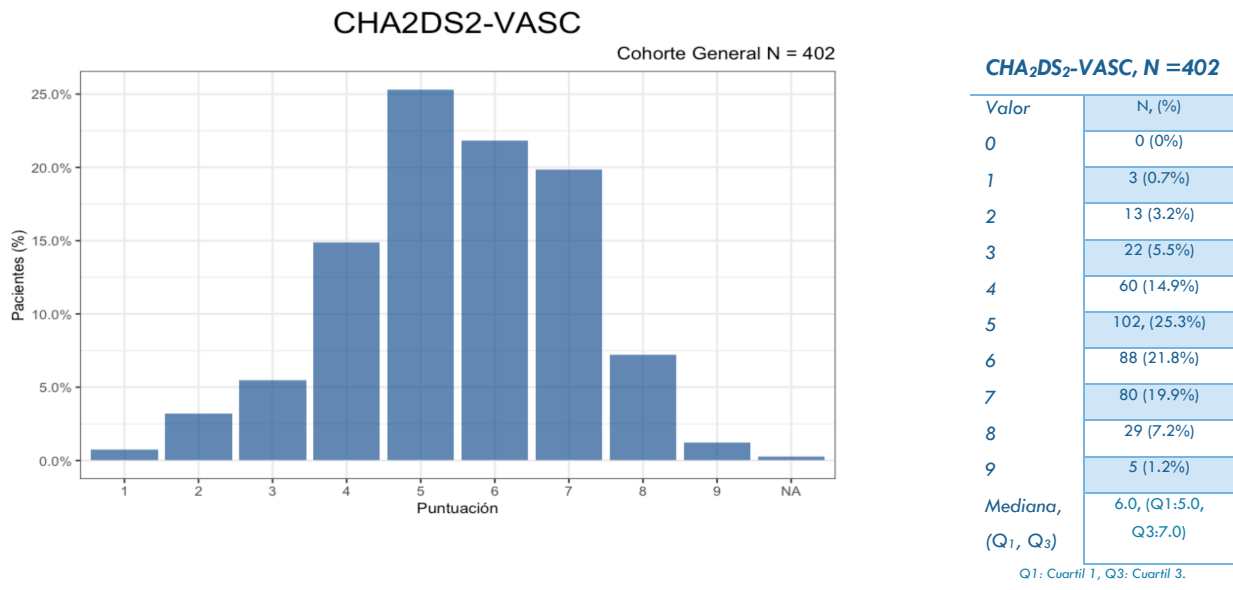


Ilustración 15: Histograma de frecuencias del CHA₂DS₂-VASC en la cohorte general y tabla de porcentajes para la población general.

En cuanto a la escala CHADS₂, se realizó una estratificación del riesgo tromboembólico en los pacientes teniendo en cuenta el puntaje obtenido: 0 se clasificó como bajo riesgo, valores del CHADS₂ de 1-2 riesgo moderado, y finalmente riesgo alto CHADS₂ ≥3. La mediana del CHADS₂ para la cohorte general fue de 4.0 (Q₁: 3.0, Q₃: 4.8).

Con la clasificación anteriormente establecida, se identificaron 3 pacientes (0.7%) en riesgo bajo, en riesgo moderado se encontraron 71 pacientes (17.7%), el último grupo correspondiente a los pacientes de alto riesgo, el cual fue el más numeroso con 328 pacientes (81.5%).

En la [ilustración 16](#) se encuentra el histograma de frecuencias del CHADS₂ y su respectiva tabla con porcentajes para la cohorte general.

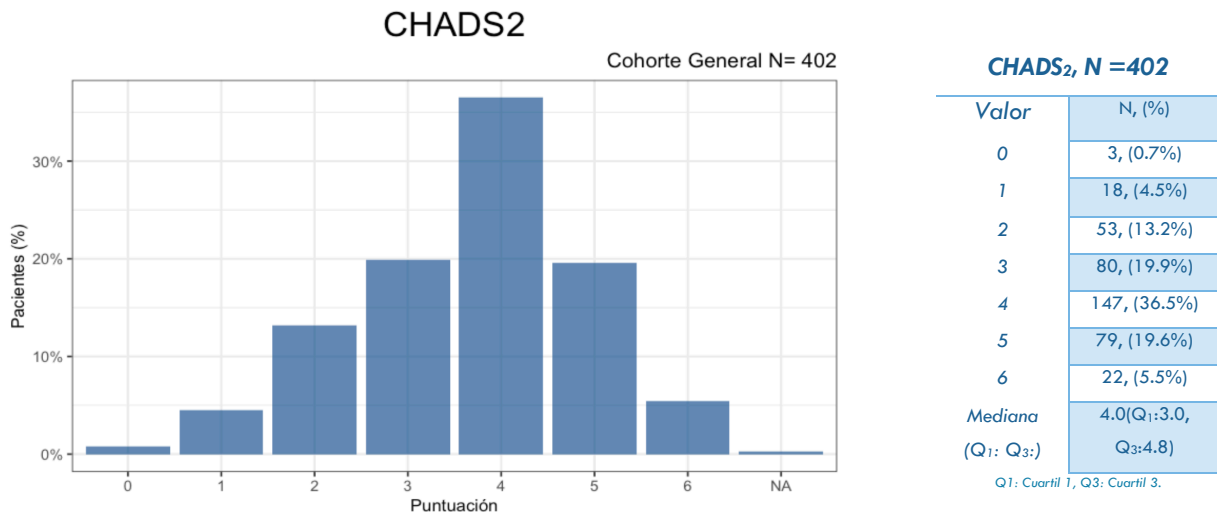


Ilustración 16: Histograma de frecuencias del CHADS₂ score en la cohorte general y tabla de porcentajes para la población general.

6.3.2. Análisis de CHA₂DS₂-VASC Y CHADS₂ por subgrupos

Cuando se analizó la distribución del CHA₂DS₂-VASC por los diferentes subgrupos preestablecidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.143$).

En [ilustración 17](#) y [tabla 9](#) se encuentran representada la distribución de puntajes del CHA₂DS₂-VASC por subgrupos.

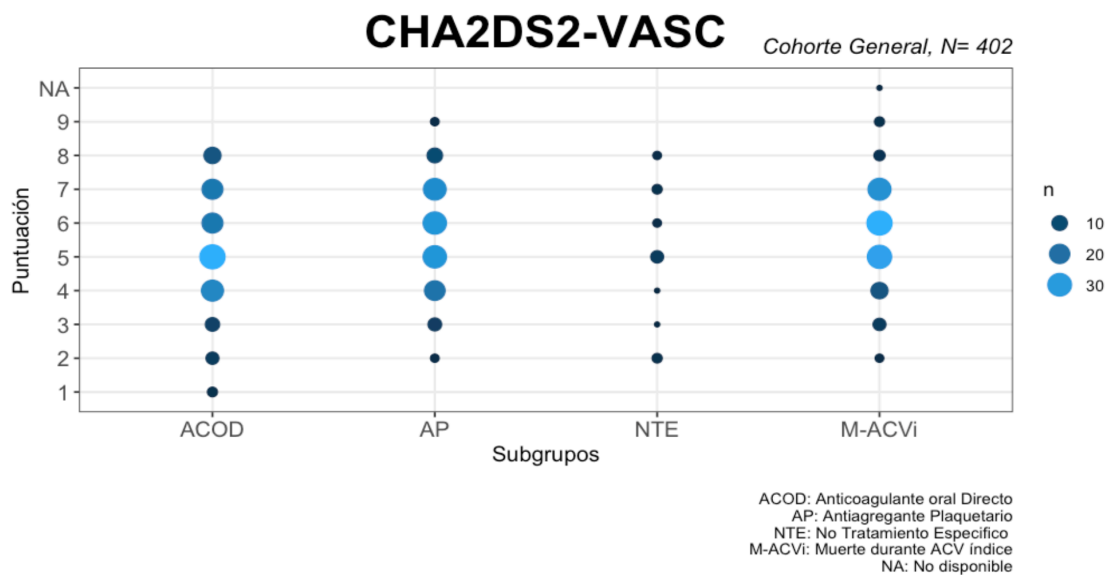


Ilustración 17: Grafico de la distribución de la escala CHA₂DS₂-VASC, por subgrupos

Distribución del CHA ₂ DS ₂ -VASC por subgrupos.	ACOD (N=134)	AP (N=127)	M-ACVi (N=124)	NTE (N=18)	Total (N=403)	Valor de p
CHA ₂ DS ₂ -VASC						0.143 ¹
ND	0	0	1	0	1	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	5.0 (4.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	5.0 (4.2, 6.8)	6.0 (5.0, 7.0)	
N, (%) por puntuación						
1	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)	
2	6 (4.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (16.7%)	13 (3.2%)	
3	8 (6.0%)	7 (5.5%)	6 (4.9%)	1 (5.6%)	22 (5.5%)	
4	25 (18.7%)	21 (16.5%)	13 (10.6%)	1 (5.6%)	60 (14.9%)	
5	35 (26.1%)	29 (22.8%)	32 (26.0%)	6 (33.3%)	102 (25.4%)	
6	22 (16.4%)	29 (22.8%)	35 (28.5%)	2 (11.1%)	88 (21.9%)	
7	22 (16.4%)	27 (21.3%)	28 (22.8%)	3 (16.7%)	80 (19.9%)	
8	13 (9.7%)	10 (7.9%)	4 (3.3%)	2 (11.1%)	29 (7.2%)	
9	0 (0.0%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DS: Desviación standard, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No Disponible, NTE: No tratamiento específico, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, ¹ Kruskal-Wallis rank sum test.

Tabla 9: Tabla de la distribución y frecuencia por subgrupos de la escala CHA₂DS₂-VASC (el CHA₂DS₂-VASC aquí se considera como variable continua en la parte superior de la tabla y categórica en la parte inferior)

La estimación del CHADS₂ en la cohorte general mostró que la gran mayoría se encontraba en el rango de alto riesgo, y al comparar los subgrupos no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.510$).

En [ilustración 18](#) y [tabla 10](#) se encuentran representada la distribución de puntajes del CHA₂DS₂-VASC por subgrupos.

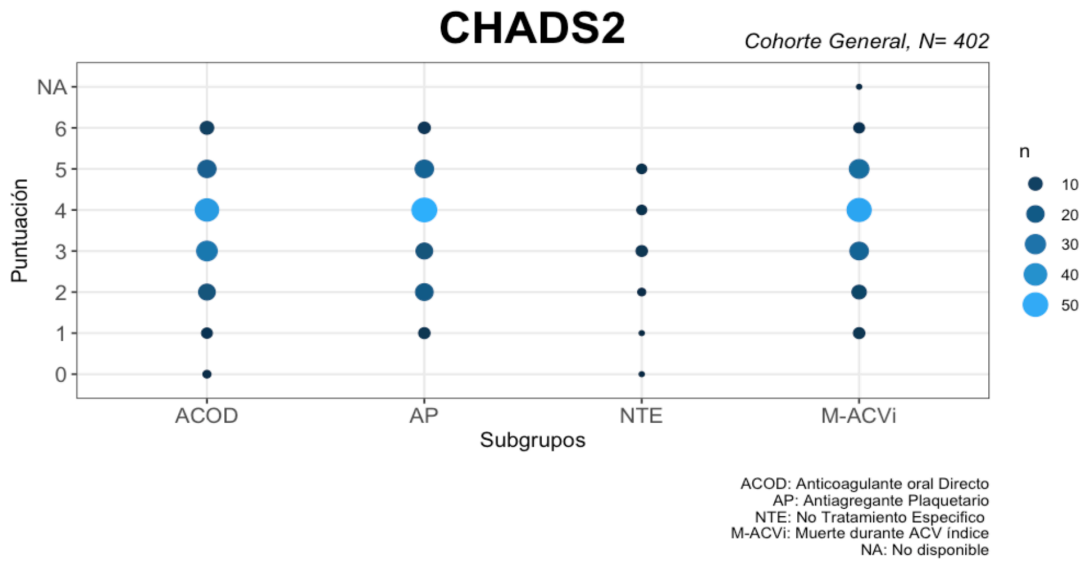


Ilustración 18: Grafico de la distribución y frecuencias por subgrupos de la escala CHADS₂, por subgrupos y en la cohorte general.

Distribución CHADS ₂ por subgrupos.	ACOD (N=134)	AP (N=127)	M-ACVi (N=124)	NTE (N=18)	Total (N=403)	Valor de p
CHADS ₂						0.510 ¹
ND	0	0	1	0	1	
Mediana (Q1, Q3)	4.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 5.0)	3.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 4.8)	
N, (%) por puntuación						
0	2 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	3 (0.7%)	
1	5 (3.7%)	6 (4.7%)	6 (4.9%)	1 (5.6%)	18 (4.5%)	
2	18 (13.4%)	21 (16.5%)	12 (9.8%)	2 (11.1%)	53 (13.2%)	
3	32 (23.9%)	18 (14.2%)	24 (19.5%)	6 (33.3%)	80 (19.9%)	
4	44 (32.8%)	51 (40.2%)	48 (39.0%)	4 (22.2%)	147 (36.6%)	
5	23 (17.2%)	24 (18.9%)	28 (22.8%)	4 (22.2%)	79 (19.7%)	
6	10 (7.5%)	7 (5.5%)	5 (4.1%)	0 (0.0%)	22 (5.5%)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DS: Desviación Standard, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No Disponible, NTE: No tratamiento específico, Q1: Cuartil 1, Q3: Cuartil 3, ¹. Kruskal-Wallis rank sum test.

Tabla 10: CHADS₂, distribución y frecuencia por subgrupos (el CHADS₂ aquí se considera como variable continua en la parte superior de la tabla y categórica en la parte inferior).

En esta población, las variables CHASDS₂ y CHA₂DS₂-VASC se encontraba bien distribuida entre los subgrupos, no se evidenciando diferencias significativas. Sin embargo, ambas escalas mostraron un riesgo tromboembólico elevado en la gran mayoría de la población estudiada.

6.4. Distribución del riesgo hemorrágico

6.4.1. Escala HAS-BLED

En este estudio se seleccionó la escala HAS-BLED como método para evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes incluidos. Por convención, la información tomada para el cálculo de la escala fue retrospectivo desde el evento índice, es decir, que no se incluye el evento por el cual el paciente ingresa al estudio.

Se estratificó a los pacientes con el HAS-BLED según el riesgo hemorrágico en tres grupos: alto, intermedio y bajo riesgo. El grupo de riesgo alto (HAS-BLED Score: ≥ 3) lo integraron 209 pacientes (51.9%), el grupo de riesgo intermedio (HAS-BLED Score: 1 y 2) está conformado por 191 pacientes (47.4%), y finalmente el grupo de bajo riesgo (HAS-BLED Score: 0) en que había únicamente 2 pacientes (0.5%). En la cohorte general de pacientes, la mediana del HAS-BLED fue de 3.0 (Q₁: 2.0, Q₃: 3.0).

En la [ilustración 19](#), se presentan el histograma de frecuencias y porcentajes del HAS-BLED para la población general.

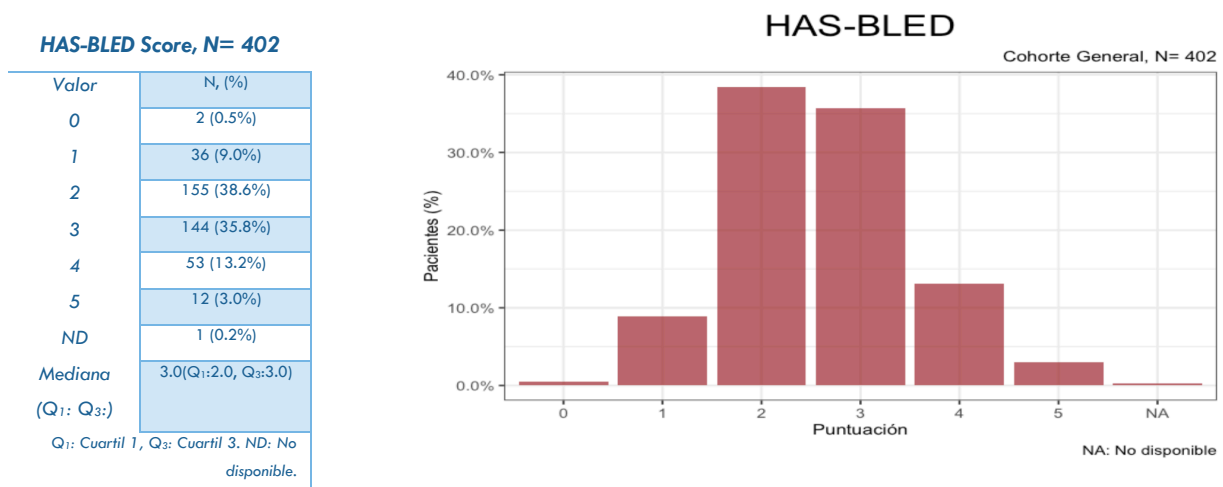


Ilustración 19: HAS-BLED Score en cohorte general, distribución y frecuencias por estratos.

En el análisis por subgrupos, el subgrupo de pacientes con media de puntaje más alta fue el de antiagregantes plaquetarios, con una media de HAS-BLED score 2.8 ± 0.8 , seguido de los pacientes que fallecieron a consecuencia del evento índice 2.7 ± 0.9 . Por el contrario, el subgrupo con la menor puntuación por media fue el de los usuarios de ACOD la cual fue de 2.4 ± 0.9 . Estas diferencias entre los subgrupos fueron estadísticamente significativas ($p=0.007$).

En la [tabla 11](#) se encuentran reflejados los subgrupos y la distribución de puntajes de la escala HAS-BLED.

Distribución HAS-BLED por subgrupos	ACOD (N=134)	AP (N=127)	NTE (N=18)	M-ACVi (N=124)	Total (N=403)	Valor de p
HAS-BLED						0.007 ¹
ND	0	0	0	1	1	
Media (DE)	2.4 (± 0.9)	2.8 (± 0.9)	2.6 (± 1.1)	2.7 (± 1.0)	2.6 (± 0.9)	
Mediana (Q:1, Q:3)	2.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	
HAS-BLED por Estratos						
0	2 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	
1	17 (12.7%)	6 (4.7%)	2 (11.1%)	11 (8.9%)	36 (9.0%)	
2	62 (46.3%)	43 (33.9%)	8 (44.4%)	42 (34.1%)	155 (38.6%)	
3	41 (30.6%)	54 (42.5%)	5 (27.8%)	44 (35.8%)	144 (35.8%)	
4	8 (6.0%)	21 (16.5%)	1 (5.6%)	23 (18.7%)	53 (13.2%)	
5	4 (3.0%)	3 (2.4%)	2 (11.1%)	3 (2.4%)	12 (3.0%)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DS: Desviación Standard, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No disponible, NTE: No tratamientos específicos, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, ¹. Fisher's Exact Test.

Tabla 11: HAS-BLED Score, distribución y frecuencia en la cohorte general y por subgrupos.

6.4.2. Otros factores relacionados con el riesgo hemorrágico

6.4.2.1. Cirrosis hepática y hepatopatía

Atendiendo a que los antecedentes de hepatopatía y cirrosis hepática son factores implicados en el incremento del riesgo hemorrágico, estos antecedentes fueron registrados en este estudio. Se identificaron únicamente 8 pacientes (2%) con antecedente de hepatopatía y cirrosis hepática.

6.4.2.2. Consumo de alcohol y alcoholismo

También se prestó particular interés a los antecedentes de consumo de alcohol y alcoholismo. En este estudio se identificaron 39 pacientes con historia de consumo de alcohol objetivado como importante y/o problemático, de los cuales 34 (8.4%) eran ex consumidores y 5 (1.2%) consumidores activos de alcohol.

6.5. Pacientes en TAO con AVK hasta el ACV índice

Se identificó que 64 pacientes, es decir el 15.9% de la cohorte general, estaban bajo tratamiento con fármacos AVK en el momento del ACV índice. La mediana del INR en el momento del ACV índice correspondió a 1.9 (Q₁: 1.4, Q₃: 2.4), haciendo evidente que la mayoría de la población se encontraba en rango infra-terapéutico.

En la [ilustración 20](#) se presenta el histograma de los rangos de INR en el ACV índice para la cohorte general.

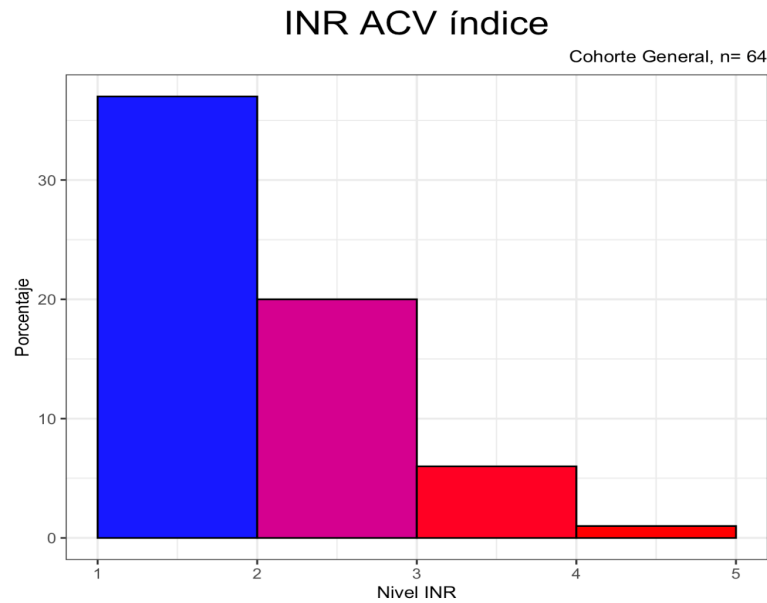


Ilustración 20: Histograma de frecuencia por rangos de INR ([1,2), [2,3), [3,4), [4,5]) los pacientes con TAO con AVK previo al ACVi.

En el momento de entrada en urgencias o en la primera analítica con parámetros de coagulación en el evento índice, 20 (31.2%) pacientes bajo TAO con AVK tenían INR dentro de rango terapéutico apropiado, definido como INR 2 a 3. El grupo de pacientes fuera de este rango fue de 44 pacientes (68.3%), registrándose valores de INR infra terapéuticos en 37 pacientes (57.8%) y supra terapéuticos en 7 (10.9%).

En la [tabla 12](#) y en la [ilustración 21](#) se representa la comparación de INR en el evento índice entre los subgrupos.

TAO con AVK previa ACV índice	ACOD (N=134)	AP (N=127)	NTE (N=18)	M-ACVi (N=124)	Total (N=403)	Valor de p
INR en ACVi						0.106 ¹
N=	43	11	1	9	64	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	1.9 (1.6, 2.4)	1.4 (1.2, 2.5)	1.1 (1.1, 1.1)	1.4 (1.1, 2.1)	1.9 (1.4, 2.4)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DS: Desviación standard, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, NTE: No tratamiento específico, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, 1. Kruskal-Wallis rank sum test.

Tabla 12: INR por subgrupos en el momento de ACV índice en pacientes con TAO con AVK.

En la **ilustración 21** se representa la distribución por subgrupos de los niveles de INR en el momento del ACV índice.

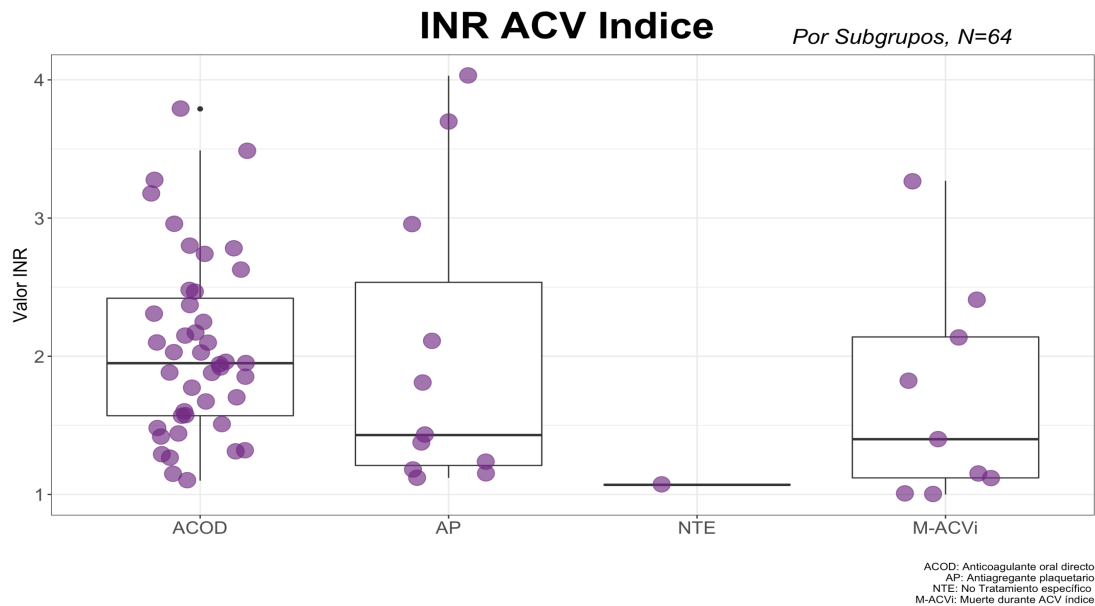


Ilustración 21: Boxplot distribución INR y distribución por subgrupos en el momento del ACV índice.

En el análisis comparativo de los subgrupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el INR en el momento del ACV índice ($p=0.106$).

6.6. Valoración de comorbilidad escala de Charlson

En este estudio se valoró el grado de comorbilidad con la escala Charlson, con base en los registros clínicos disponibles. La información disponible permitió calcular esta escala en 394 pacientes (97.8%).

Para la cohorte general la mediana de la escala Charlson fue de 6.0 (Q₁: 4.0, Q₃: 7.0), es decir grado severo de comorbilidad, por lo que predicción de supervivencia a los 10 años calculada por la escala fue del 2%.

En la [ilustración 22](#) se puede apreciar el histograma de frecuencias de la escala de Charlson y su distribución por estratos según el grado de comorbilidad.

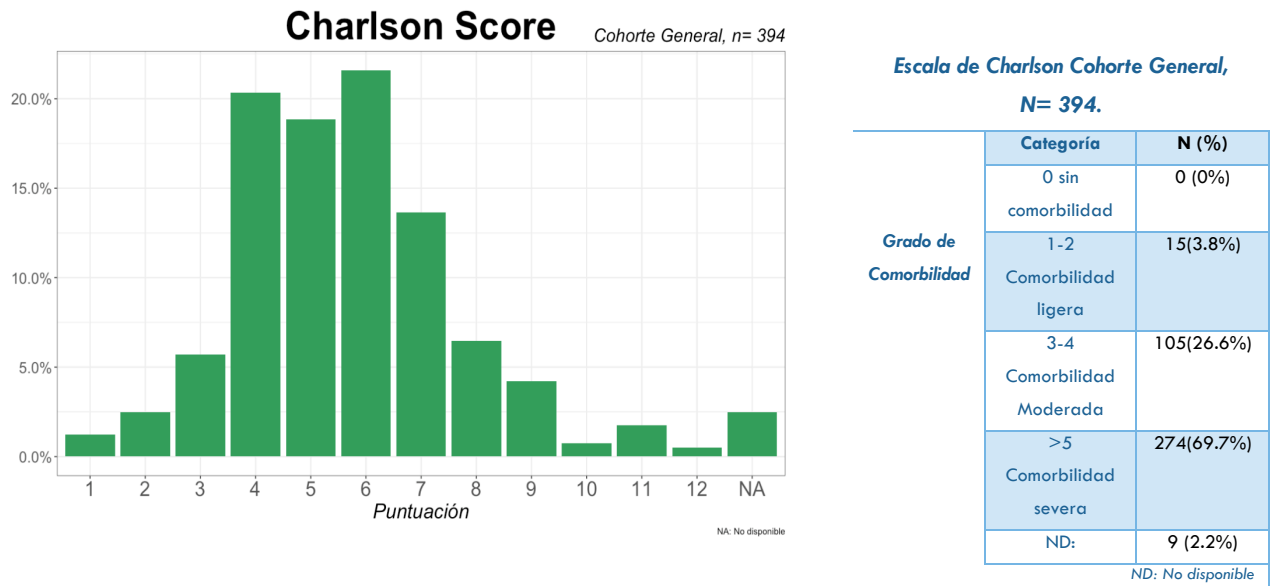


Ilustración 22: Histograma de distribución escala de Charlson en la Cohorte General.

Cuando se subdivide la población con la clasificación expuesta en la tabla de soporte de la [ilustración 22](#), se evidencia comorbilidad severa en el 69.7% y moderada en el 26.6% de los pacientes estudiados. De hecho, no existe ningún paciente registrado como sin comorbilidad.

En el análisis comparativo por subgrupos, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p = < 0.001$) para la escala de Charlson. El subgrupo en el que se registró la media más alta fueron los pacientes con antiagregación plaquetaria, en los cuales la media fue de 6.1 ± 1.9 , seguidos del subgrupo de pacientes que fallecieron durante el evento índice en los que la media fue de 6.0 ± 1.89 . Los subgrupos de pacientes con menores puntuaciones por media fueron los usuarios de ACOD en prevención secundaria con media de 4.8 ± 1.8 .

En la [ilustración 23](#) se representa la distribución de los valores de la escala de Charlson por los subgrupos establecidos.

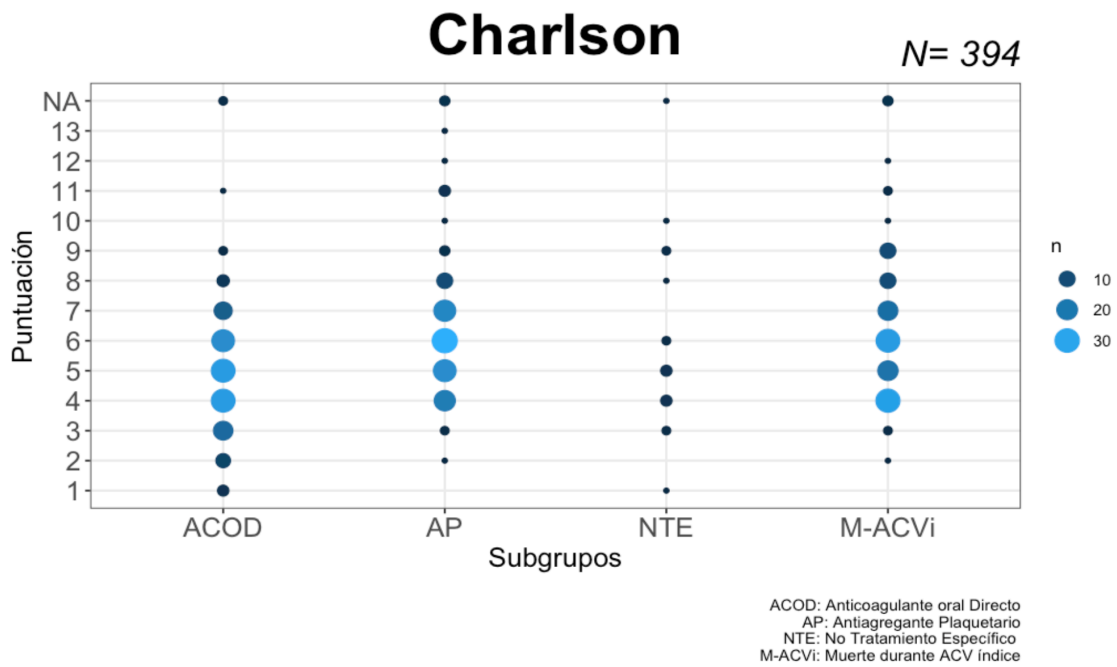


Ilustración 23: Charlson Score, distribución por subgrupos. NA: Datos no disponibles.

En la [tabla 13](#) se presenta la comparativa entre los diferentes subgrupos utilizando la escala de Charlson.

Charlson Score por Subgrupos	ACOD (N=134)	AP (N=127)	M-ACVi (N=124)	NTE (N=18)	Total (N=403)	Valor de p
ND	2	3	3	1	9	< 0.001 ¹
Media (DE)	4.8 (±1.8)	6.1 (±1.9)	6.0 (±1.9)	5.4 (±2.4)	5.6 (±2.0)	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	5.0 (4.0, 6.0)	6.0 (5.0, 7.0)	6.0 (4.0, 7.0)	5.0 (4.0, 6.0)	6.0 (4.0, 7.0)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DE: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No disponible, NTE: No tratamiento específico, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, ¹ Fisher's Exact Test.

Tabla 13: Escala de Charlson para la cohorte general y por subgrupos.

6.7. Escalas de severidad y discapacidad

Como fue anteriormente mencionado, los valores de las escalas de severidad y discapacidad se recogieron directamente en la historia clínica durante la hospitalización por el evento índice, procurando recaudarlas en el momento del ingreso y al alta. En nuestra cohorte, dichas escalas fueron aplicadas por médicos del servicio de Urgencias, Neurólogos, Internistas, Intensivistas, Geriatras y Médicos de las unidades de rehabilitación y larga estancia.

6.7.1. NIHSS score

Para el registro de la escala NIHSS se registraron los datos en dos momentos específicos: el primero durante la evaluación inicial en contexto agudo del evento índice, y el segundo, en la fase posterior al tratamiento.

Se recolectaron 283 registros del NIHSS en la cohorte general, 185 (45.9%) en el momento inicial y 98 (23.3%) que correspondieron a la exploración post tratamiento o en momento del alta.

La mediana de NIHSS inicial en la población fue de 12.0 (Q₁: 6.0, Q₃:19.0) y al alta la mediana de puntuación disminuyó hasta 1.0 (Q₁: 0.0, Q₃: 4.0). Se ha de tener en cuenta que el registro del NIHSS después del tratamiento inicial estaba ausente en la mayoría de los pacientes que fallecieron durante el evento índice, por lo que el menor NIHSS al alta probablemente también refleja el menor el grado de déficit neurológico de los supervivientes.

En la [ilustración 24](#) se representa el NIHSS inicial y al alta junto, observándose una disminución de esta puntuación en los supervivientes del evento índice.

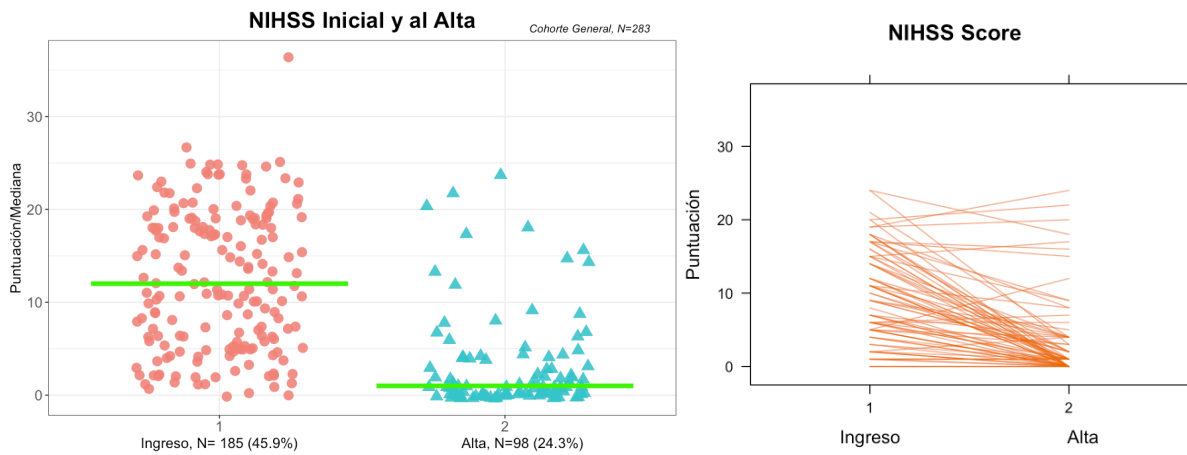


Ilustración 24: Scatterplots representando la distribución del NIHSS al ingreso y al alta (izquierda). Tendencia del NIHSS intra-paciente (a la derecha).

En el análisis comparativo por subgrupos del NIHSS inicial se encontraron diferencias significativas ($p = <0.001$). El subgrupo con la puntuación más alta fue el de pacientes que fallecieron durante el evento índice, con mediana de NIHSS: 19.0 ($Q_1:12.0$, $Q_3:22.0$). Dentro de los pacientes que sobrevivieron al evento índice, el primer subgrupo con mayor puntuación inicial fue el de pacientes sin tratamiento específico, con mediana de 15.0 ($Q_1:11.0$, $Q_3:19.0$). Por el contrario, el grupo con menor NIHSS inicial correspondió a los tratados con ACOD, con mediana 7.0 ($Q_1:4.0$, $Q_3:14.0$).

En la [ilustración 25](#) y la [tabla 14](#) se expone la distribución por subgrupos del NIHSS inicial.

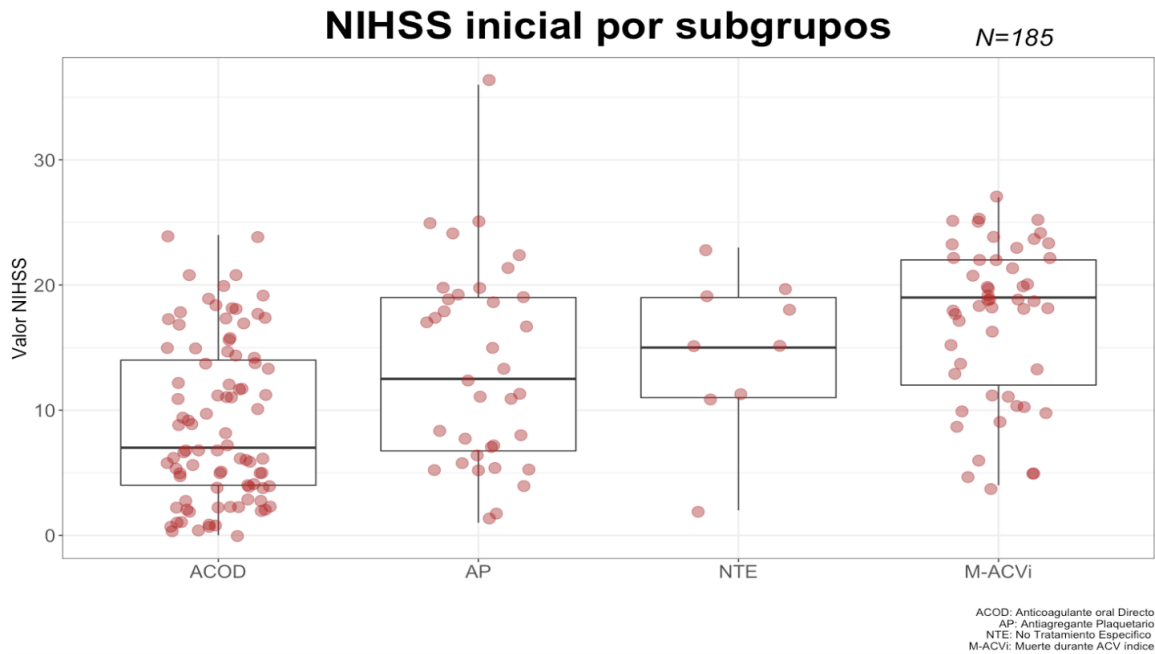


Ilustración 25: Boxplots de la distribución por subgrupos del NIHSS inicial.

NIHSS Inicial	ACOD (N=89)	AP (N=36)	M-ACVi (N=51)	NTE (N=9)	Total (N=185)	Valor de P
Media (DE)	9.0 (± 6.5)	13.6 (± 8)	17.1 (± 6.3)	14.9 (± 6.3)	12.4 (± 7.5)	< 0.001 ¹
Mediana (Q1, Q3)	7.0 (4.0, 14.0)	12.5 (6.8, 19.0)	19 (12.0, 22.0)	15.0 (11.0, 19.0)	12.0 (6.0, 19.0)	
ND	45	91	73	9	218	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DE: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No disponible, NTE: No tratamiento específico, Q1: Cuartil 1, Q3: Cuartil 3, ¹ Fisher's Exact Test.

Tabla 14: Distribución por subgrupos del NIHSS inicial (como variable continua).

Para el segundo momento de estimación del NIHSS, es decir al alta o posterior al tratamiento inicial, dicha valoración estaba presente únicamente en 98 pacientes de la cohorte general, la mayoría, es decir 86 pacientes que pertenecían al subgrupo de ACOD en prevención secundaria. La puntuación de NIHSS mediana para la cohorte general fue de 3.0 (Q₁:0.0, Q₃:4.0). Además, se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos ($p=0.009$), siendo el grupo de menor NIHSS al alta el del subgrupo de pacientes sin tratamiento específico en prevención secundaria, con una mediana de 0.5 (Q₁:0.0, Q₃:1.0). Sin embargo, es de notar que únicamente

en 2 pacientes tenían su NIHSS al alta registrado en este subgrupo. El subgrupo de pacientes en ACOD presentaban el segundo menor NIHSS al alta, con una mediana de 1.0 (Q₁:0.0, Q₃:3.0). Finalmente, el NIHSS más elevado al alta pertenecía a los pacientes con antiagregación plaquetaria, con una mediana de 16.0 (Q₁:0.0, Q₃:24.0).

En la [ilustración 26](#) y la [tabla 15](#) se encuentran representadas la distribución del NIHSS al alta y sus respectivas medidas de distribución en los subgrupos.

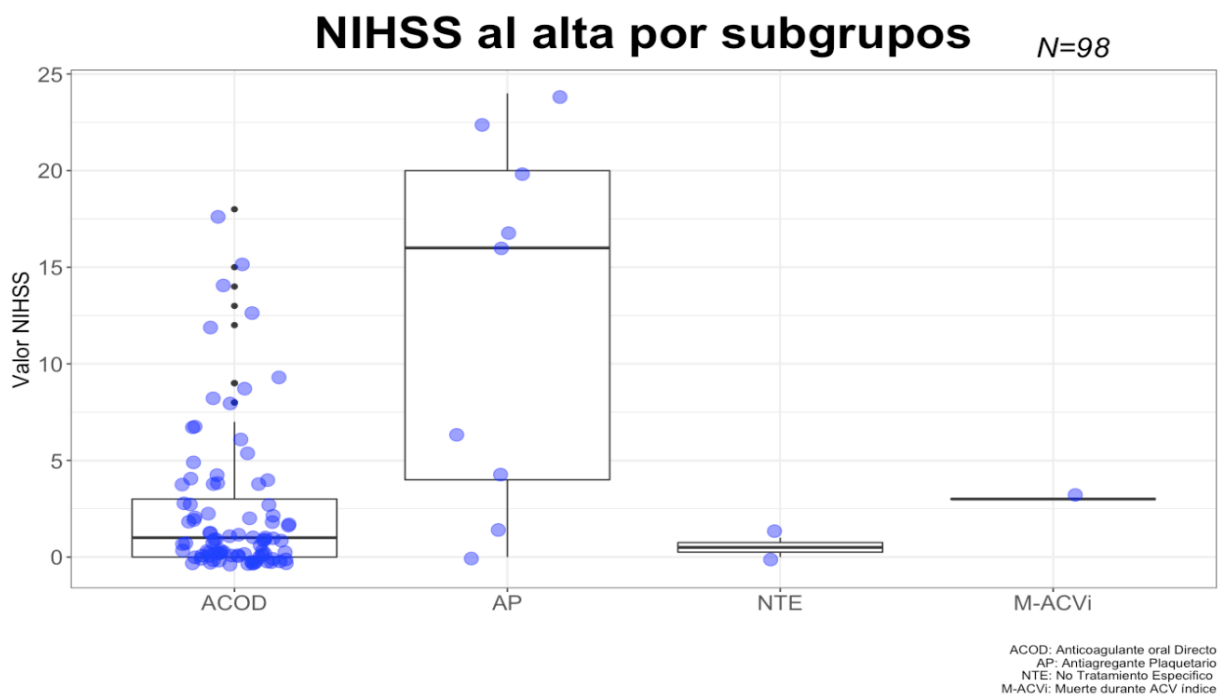


Ilustración 26: Boxplots de la distribución del NIHSS al alta o posterior a tratamiento.

Distribución NIHSS al alta	ACOD (N=86)	AP (N=9)	NTE (N=2)	M-ACVi (N=1)	Total (N=98)	Valor de p
NIHSS Alta.						0.009 ¹
Media (DE)	2.4 (±3.8)	12.2 (±9.4)	0.5 (±0.7)	ND	3.3 (±5.3)	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	1.0 (0, 3.0)	16.0 (4, 20)	0.5 (0.2, 0.8)	ND	1.0 (0, 4)	
ND	48	118	16	ND	305	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DE: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No disponible, NTE: No tratamiento Específico, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, ¹ Fisher's Exact Test.

Tabla 15: Distribución por subgrupos del NIHSS al alta y tabla por subgrupos

6.7.2. Rankin score modificado

El cálculo del Rankin Score estaba presente en las historias clínicas en el momento inicial en 80 pacientes (19.9%) y en 194 pacientes (48.1%) en el momento del alta o posterior al tratamiento intrahospitalario. Para la cohorte general, la mediana de puntuación previa al evento índice fue de 0.0 (Q₁:0.0, Q₃:2.2), evidenciándose para el alta un incremento de la media de puntuación hasta 6.0 (Q₁:2.2, Q₃:6.0).

En la [ilustración 27](#), se comparan el cálculo inicial y al alta de la población y los cambios en el mismo paciente con ambas determinaciones.

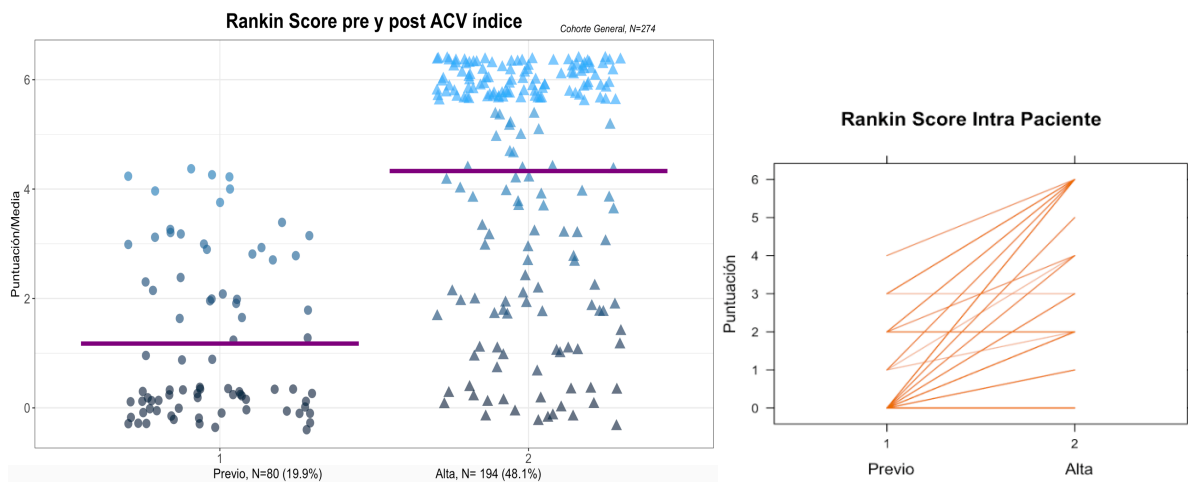


Ilustración 27: Scatterplots con el Ranking Score, distribución y media al ingreso y alta (izquierda). Tendencia del intra-paciente (derecha).

Respecto al análisis comparativo de los subgrupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = <0.001$) en el análisis. Teniendo en cuenta que el grupo NTE solo se encontró un registro, los pacientes con un número representativo de registros y con mejor funcionalidad previa al evento índice fueron el subgrupo de pacientes usuarios de ACOD con una mediana de Rankin Score 0.0 (Q₁: 0.0, Q₃: 0.0). Por el contrario, el grupo de pacientes con antiagregantes plaquetarios fue el que presentó una mediana de Rankin Score previa más elevada (con la subsecuentemente peor funcionalidad basal), con mediana de Rankin Score 3.0 (Q₁: 2.0, Q₃: 4.0). Con

respecto a los pacientes que fallecieron durante el evento índice, estos tenían una funcionalidad previa reducida, lo que está reflejado por un Rankin Score al ingreso que tenía por mediana 2.0 (Q₁: 0.0, Q₃: 3.0).

En la [ilustración 28](#) y la [tabla 16](#) se encuentran exhibidos los resultados obtenidos para Rankin Score al ingreso.

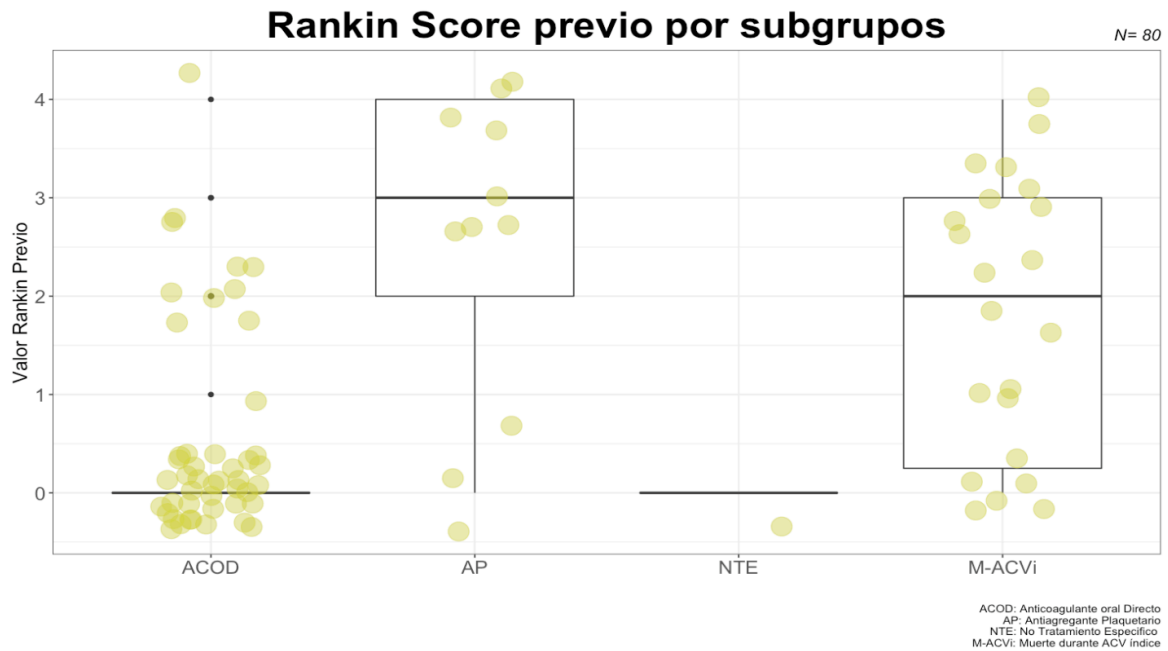


Ilustración 28: Boxplots con la distribución por subgrupos del Rankin Score previo al ACV índice.

Rankin Score Previo	ACOD (N=46)	AP (N=11)	NTE (N=1)	M-ACVi (N=22)	Total (N=80)	Valor de p
Media (DE)	0.5 (±1)	2.6 (±1.6)	ND	1.8 (±1.4)	1.2 (±1.5)	< 0.001 ¹
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	0.0 (0.0, 0.0)	3.0 (2.0, 4.0)	0.0(0.0, 0.0)	2.0 (0.2, 3.0)	0.0 (0.0, 2.2)	
ND	88	116	17	102	323	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DE: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No disponible, NTE: No tratamientos específicos, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, ¹ Fisher's Exact Test.

Tabla 16: Distribución por subgrupos del Rankin Score previo al ACV índice tabla por subgrupos.

Como se ha anotado previamente, se registró un incremento de la puntuación del Rankin Score modificado para la cohorte general en el momento del alta, y en la comparación por subgrupos también se evidenciaron diferencias significativas ($p=0.001$). Como es lógico, los pacientes que fallecieron durante el evento índice registran los scores más altos 6.0 (Q₁: 6.0, Q₃: 6.0), seguidos de los pacientes sin tratamiento específico con mediana de 5.5 (Q₁: 5.2, Q₃: 5.8). El segundo grupo de pacientes supervivientes al evento índice con mayor puntuación del Score son los asignados a antiagregantes plaquetarios, con una mediana de 5.0 (Q₁: 4.0, Q₃: 5.5). Por el contrario, los pacientes usuarios de ACOD, muestran la menor mediana al alta de 2.0 (Q₁: 0.0, Q₃: 3.0).

En la [ilustración 29](#) y [tabla 17](#) se encuentran representados el registro del Rankin Score al alta o posterior al tratamiento.

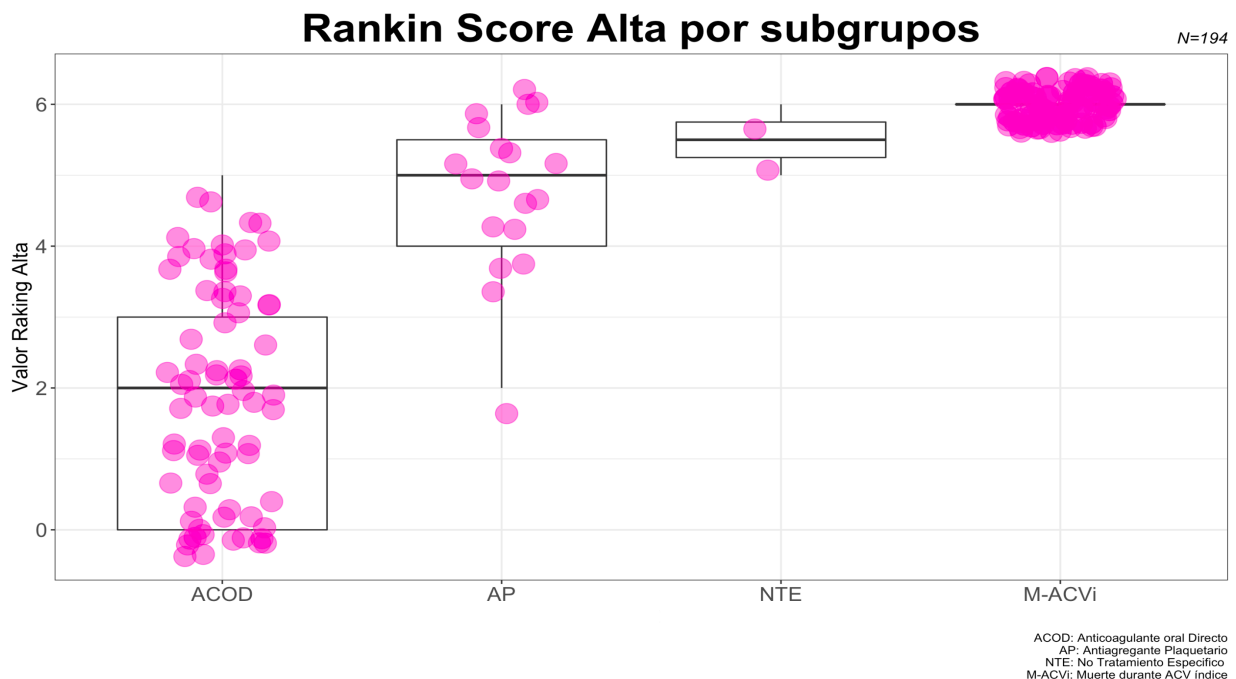


Ilustración 29: Boxplot con la distribución por subgrupos del Rankin Score al alta.

Rankin Score Alta	ACOD (N=73)	AP (N=19)	NTE (N=2)	M-ACVi (N=100)	Total (N=194)	Valor de p
Rankin Score Alta/Post tratamiento						< 0.001 ¹
Media (DE)	1.9 (±1.5)	4.8 (±1.1)	5.5 (±0.7)	6.0 (±0.0)	4.3 (±2.2)	
Mediana (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 3.0)	5.0 (4.0, 5.5)	5.5 (5.2, 5.8)	6.0 (6.0, 6.0)	6.0 (2.2, 6.0)	
ND	61	108	16	24	209	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DS: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No disponible, NTE: No tratamientos específicos, Q1: Cuartil 1, Q3: Cuartil 3, ¹Fisher's Exact Test.

Tabla 17: Distribución por subgrupos del Rankin Score al alta, tabla por subgrupos.

6.7.3. Barthel score

La escala de Barthel previa al ACV índice fue recopilada en 29 pacientes (es decir el 7.2% de la cohorte general), y en 30 pacientes (el 7.4%) al alta.

Respecto al conjunto total de pacientes, en el momento de ingreso la mediana del Barthel Score fue de 50.0 (Q1: 30.0, Q3: 75.0) y para el alta o el momento de egreso hacia unidades de larga estancia/rehabilitación, se constató un detrimento del Barthel con una mediana de 20.0 (Q1: 6.2, Q3: 48.8)

En la [ilustración 30](#) se representa la distribución del Barthel al momento del ingreso y el alta de la cohorte general de pacientes, así también, variabilidad para un mismo paciente.

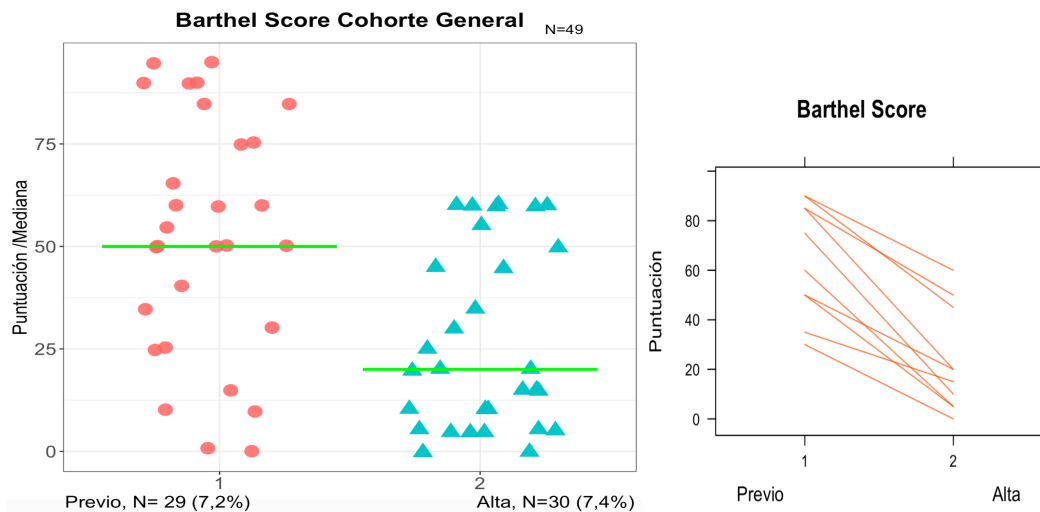


Ilustración 30: Scatterplots con el Barthel Score, distribución y media al ingreso y alta (izquierda). Tendencia del intra-paciente (derecha).

En el análisis por subgrupos del Score Barthel previo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.189$).

En la [ilustración 31](#) y [tabla 18](#) se encuentran representadas la distribución del Barthel previo al ACV índice en los diferentes subgrupos.

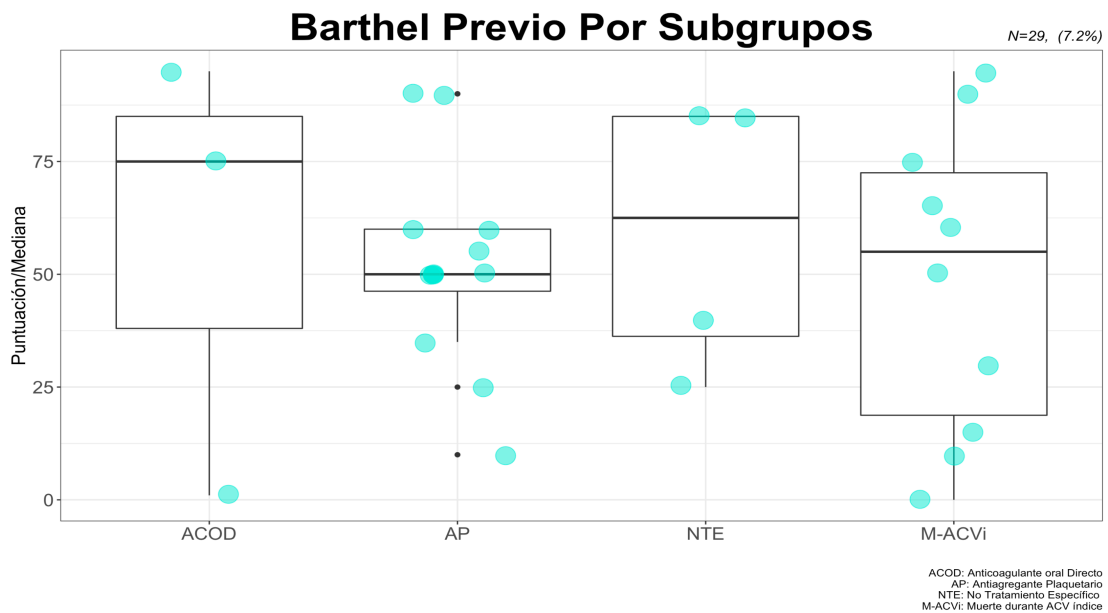


Ilustración 31: Boxplots con la distribución por subgrupos del Barthel Score previo al ACV índice.

Barthel Previo	ACOD (N=3)	AP (N=12)	NTE (N=4)	M-ACVi (N=10)	Total (N=29)	Valor de <i>p</i>
Media (DE)	57 (±49.5)	52.1 (±23.0)	58.8 (±30.9)	49.0 (±33.8)	52.4 (±29.4)	0.189 ¹
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	75.0 (38.0, 85.0)	50.0 (46.2, 60.0)	62.5 (36.2, 85.0)	55.0 (18.8, 72.5)	50.0 (30.0, 75.0)	
ND	131	115	14	114	374	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DS: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, ND: No disponible, NTE: No tratamiento específico, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, ¹ Fisher Exact Test.

Tabla 18: Distribución por subgrupos del Barthel Score previo

Respecto a las valoraciones con el Barthel Score al momento del alta o redirección a unidades de rehabilitación y larga estancia, fue posible recopilarlas en 30 pacientes. En el análisis comparativo no se encontraron diferencias significativas ($p= 0.375$). Se incluyen algunos pocos pacientes de subgrupo de pacientes que fallecieron como consecuencia del ACVi con Barthel Scores al alta para hacia unidades de larga estancia o rehabilitación.

En la [ilustración 32](#) y la [tabla 19](#) se encuentra representado la escala de Barthel al alta por subgrupos predeterminados.

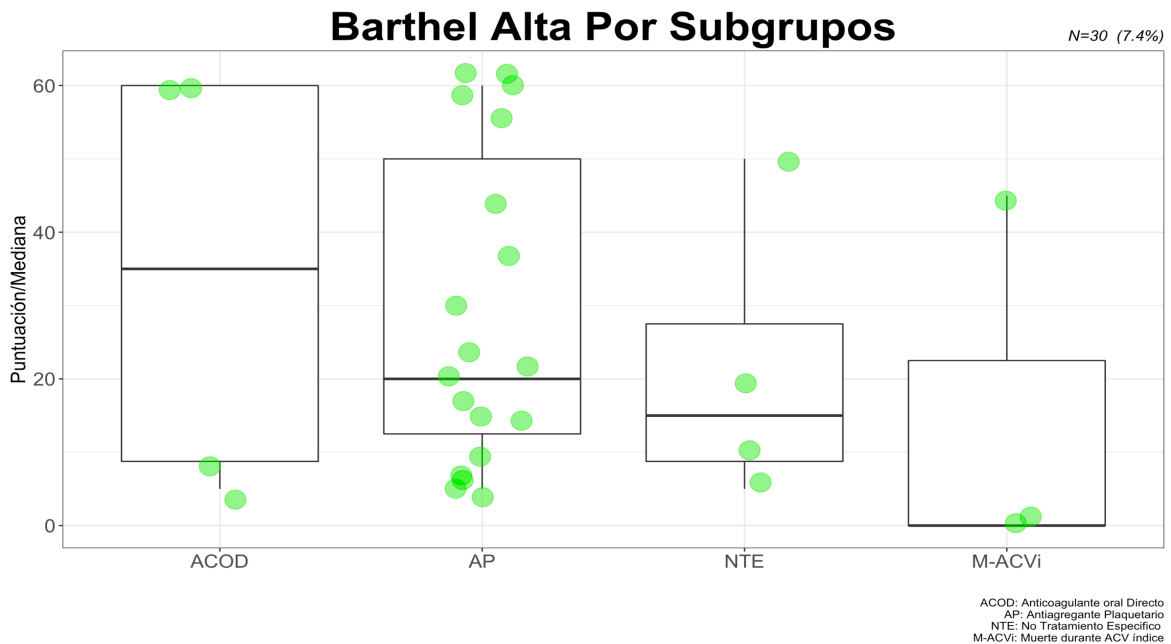


Ilustración 32: Boxplots de la distribución por subgrupos del Barthel Score al alta por subgrupos.

Barthel al Alta	ACOD (N=4)	AP (N=19)	NTE (N=4)	M-ACVi (N=3)	Total (N=30)	Valor de p
Media (DE)	33.8 (\pm 30.4)	28.7 (\pm 21.4)	21.2 (\pm 20.2)	15.0 (\pm 26.0)	27.0 (\pm 22.3)	0.375 ¹
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	35.0(8.8, 60.0)	20.0(12.5, 50.0)	15.0 (8.8, 27.5)	0.0 (0.0, 22.5)	20.0 (6.2, 48.8)	
ND	130	108	14	121	373	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DE: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte durante ACV indice, ND: No disponible, NTE: No Tratamiento específico, Q₁: Cuartil 1, Q₃: Cuartil 3, ¹ Fisher's Exact Test.

Tabla 19: Distribución por subgrupos del Barthel Score al alta por subgrupos.

6.8. Isquemia silenciosa o subclínica

Como se ha anotado previamente, 114 pacientes (28.3%) en la población total tenían un antecedente clínico de AIT/ACV. Sin embargo, en la neuroimagen inicial durante el ACV índice, se evidenció que en 165 pacientes (40.9%) existían signos radiológicos de ACV isquémicos en fase crónica, tanto con compromiso cortical como subcortical. O sea, se observó que 51 pacientes habían padecido un AIT/ACV previo, probablemente silencioso.

En la [tabla 20](#) se encuentra la comparación entre el antecedente clínico de haber padecido un ACV/AIT en el pasado y la neuroimagen al momento del evento índice, por subgrupos.

Comparativa Clínico - Radiológica ACV previo	ACOD (N=134)	AP(N=127)	NTE(N=18)	M-ACVi (N=124)	Total(N=403)
Antecedente de ACV/AIT (%)	32 (23.8 %)	40(31.4%)	5(27.8%)	37(29.8%)	114(28.3%)
ACV Radiológico (%)	46 (34.3%)	64(50.3%)	4(22.2%)	51(41.1%)	165(40.9%)
Diferencia Radiológico-Clinica (%)	+14(10.4%)	+24(18.8%)	-1(-5.6%)	+14(11.3%)	+51(12.6%)

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, DS: Desviación standard, M-ACVi: Muerte durante ACV índice, NTE: No tratamiento Específico.

Tabla 20: ACV/TIA, Antecedente Clínico Vs Evidencia Radiológica en cuanto a ACVi/AIT.

En concordancia con los datos de la cohorte general, el análisis por subgrupos mostró una tendencia general a encontrar mayor evidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos previos por neuroimagen en comparación con los registrados clínicamente. Dicho postulado es cierto para todos los grupos excepto para el subgrupo de pacientes que posteriormente fue atribuido a no-tratamiento específico, en los que se encontró con una diferencia absoluta de -1 (-5.6%). El grupo con mayor diferencia a favor de la detección radiológica fue el de los pacientes con antiagregación plaquetaria, en la que la detección de eventos pasados por neuroimagen superó por 24 pacientes (19.1%) a los registros clínicos. El segundo grupo con más discordancia fue el de ACOD desde el evento índice con una diferencia de 14 pacientes (10.4%).

6.9. Datos ecocardiográficos

Se recolectó la información de las ecocardiografías transtorácica realizadas a los pacientes con la fecha más próxima al evento índice, e idealmente durante el evento índice. Se obtuvieron datos ecocardiográficos en el 56.6% de la cohorte general, es decir en 228 pacientes.

Dentro de todos los diferentes parámetros recolectados no se evidenciaron diferencias significativas entre subgrupos.

En la [tabla 21](#) se presentan los parámetros ecocardiográficos para la cohorte general del estudio y por subgrupos.

	ACOD (N=134)	AP (N=127)	NTE (N=18)	M-ACVi (N=124)	Total (N=403)	Valor de p
Ecocardiograma Trastorácico						
N=	110 (82.1%)	62 (48.8%)	7 (38.9%)	49 (39.5%)	228 (56.6%)	
FEVI						0.585 ²
N=	104	58	7	45	214	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	61.0 (58.8, 67.0)	60.5 (51.2, 65.0)	60.0 (50.0, 67.5)	61.0 (50.0, 70.0)	61.0(55.0, 67.0)	
Diámetro AP de AI						0.746 ²
N=	85	58	7	48	198	
Media (DE)	43.9 (±6.9)	42.5 (±4.9)	42.7 (±6.0)	42.5 (±5.9)	43.1 (±6.1)	
Área AI						0.615 ²
N=	58	6	1	5	70	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	24.0 (22.0, 29.0)	24.2 (22.4, 25.8)	20.0 (20.0, 20.0)	24.0 (20.0, 29.0)	24.0 (22.0, 28.8)	
Volumen AI						
N=	39	3	0	0	42	
Media (DE)	72.0 (±23.6)	60.0(±19.0)	ND	ND	71.2 (±23.3)	
Volumen AI indexado						
N=	29	3	0	0	32	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	41.1 (31.5, 50.3)	33.7 (32.6, 37.8)	ND	ND	40.6 (31.5, 48.5)	
Diámetro diastólico VI						0.785 ²
N=	108	62	7	49	226	
Media (DE)	46.8 (±6.2)	47 (±7.1)	49.1 (±5.1)	47.8 (±7.2)	47.2 (±6.6)	
Diámetro TIV						0.723 ²
N=	108	60	7	47	222	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	11.0 (9.8, 12.0)	11.5 (10.0, 12.2)	12.0 (9.0, 13.0)	11.0 (9.5, 14.0)	11.0 (10.0, 13.0)	
Diámetro PP						0.365 ²
N=	107	54	6	44	211	
Mediana (Q ₁ , Q ₃)	10.0(9.0, 11.0)	10.0 (9.0, 12.0)	11.0(9.5, 11.8)	10.5 (9.0, 12.2)	10.0 (9.0, 12.0)	
Insuficiencia Mitral						0.116 ¹
Presente	49	52	5	36	142	
Ausente	85	75	13	88	261	
Ligera	36.0 (73.5%)	47.0 (90.4%)	5.0 (100.0%)	28.0 (77.8%)	116 (81.7%)	
Moderada	9.0 (18.4%)	4.0 (7.7%)	0.0 (0.0%)	8.0 (22.2%)	21.0 (14.8%)	
Severa	4.0 (8.2%)	1.0 (1.9%)	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	5.0 (3.5%)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AI: Aurícula izquierda, AP: Antero-posterior, AP: Antiagregantes plaquetarios, DE: Desviación Estándar FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo, M-ACVi: Muerte en el ACV Índice, ND: No disponible, NTE: No tratamiento específico, PP: Pared posterior, TIV: Tabique Inter-ventricular, VI: Ventriculo izquierdo, ¹ Fisher's Exact Test, ² Kruskal-Wallis rank sum test.

Tabla 21: Parámetros ecocardiográficos de la cohorte general y subgrupos preestablecidos.

6.10. Motivos para no iniciar anticoagulación en prevención secundaria

Se entiende la terapia con TAO como el estándar en la prevención primaria y secundaria de la FA/Flutter en pacientes con riesgo moderado o alto de eventos isquémicos cardioembólicos. Sin embargo, por algunas características clínicas, familiares o demográficas se consideró a parte de la población como no tributaria a TAO. Por esta razón se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas buscando los motivos por los que no se adoptó la TAO como tratamiento después del ACV índice. Asimismo, se procuró determinar quién han tomado esa decisión, entre el equipo médico, la familia o el paciente.

En este estudio, 145 pacientes que sobrevivieron al evento índice no fueron asignados a TAO (el 36.0%). Los motivos y actores que determinaron no iniciar manejo con TAO en los pacientes en prevención secundaria fueron identificados en 55 pacientes, es decir, en el 13.6% de la cohorte general y el 38.0 % de los no asignados a TAO.

En la [tabla 22](#) se encuentran resumidos los motivos y/o actores por los que se consideró a los pacientes como no aptos para TAO.

Pacientes sin TAO en prevención secundaria, N=55

Motivo/Actor	N=, (%)
Val. Medica Riesgo/Beneficio (N=, %)	15 (27.3%)
Val. Medica Riesgo de Caídas (N=, %)	15 (27.3%)
Hemorragia Mayor Previa (N=, %)	13 (23.6 %)
Val. Medica por Secuelas (N=, %)	6 (10.9%)
Decisión Paciente (N=, %)	4 (7.3%)
Decisión familia (N=, %)	1 (1.8%)
INR Lábil (N=, %)	1 (1.8%)

Tabla 22: Motivos y actores en la decisión de no iniciar TAO posterior al ACV índice.

El equipo médico que atendió al paciente durante el evento índice fue el mayor actor en la toma de decisiones para no instaurar TAO, como se puede evidenciar en la [tabla 22](#). La mayoría de los pacientes (n = 49, el 89.1%) no recibieron TAO por decisión del equipo médico, por razones como la valoración riesgo/beneficio, riesgo de caídas, antecedentes de hemorragia previa mayor, valoración de la severidad de la secuelas y percepción de futilidad de la TAO.

El conjunto de las decisiones tomadas por pacientes y familiares/cuidadores fue en total 5 pacientes (9.1%).

6.11. Seguimiento eventos cardiovasculares y mortalidad

6.11.1. Periodo de seguimiento

El seguimiento de los pacientes incluidos se realizó desde el inicio de la inclusión en enero de 2006 hasta 31 de diciembre de 2020. En dicho periodo, se registraron todos los eventos cardiovasculares subsecuentes al ACV índice incluyendo la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular.

6.11.2 Duración del seguimiento

Posterior a la exclusión los pacientes que fallecieron durante el evento índice, la mediana de duración del seguimiento para la cohorte general fue de 35.8 meses, el periodo de seguimiento máximo de 12.8 años (154.2 meses), el total de años seguimiento para la cohorte general correspondió a 961.2 años.

6.12. Mortalidad por todas las causas y mortalidad de origen cardiovascular

6.12.1. Mortalidad por todas las causas

En la cohorte global, 315 pacientes fallecieron durante el seguimiento, lo que corresponde al 78.2% de toda la población del estudio. Las diferencias entre subgrupos para mortalidad fueron

además estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Dentro de los supervivientes al evento índice, los asignados a tratamiento con ACOD fueron los que presentaron menor mortalidad, siendo esta de 38.1% (51 pacientes). Por el contrario, los otros dos subgrupos supervivientes al evento índice tuvieron una mortalidad porcentual similar, tanto para antiagregantes plaquetarios como no tratamiento específico, es decir 123 pacientes (96.9%) y 17 pacientes (94.4%) respectivamente.

En la [tabla 23](#) se resumen los datos finales de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular por subgrupos.

Mortalidad General	ACOD (N=134)	AP (N=127)	NTE (N=18)	Valor de P	M-ACVi (N=124)	Total (N=403)	Valor de p
Mortalidad por todas las causas	51 (38.1%)	123 (96.9%)	17 (94.4%)	< 0.001 ¹	124 (100.0%)	315 (78.2%)	< 0.001 ¹
Mortalidad Cardiovascular	22 (16.4%)	35 (27.6%)	7 (38.9%)	0.035 ¹	121 (97.6%)	185 (45.9%)	< 0.001 ¹

ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACV: Accidente cerebrovascular, AP: Antiagregantes plaquetarios, M-ACVi: Muerte en ACV índice, NTE: No tratamiento específico, ¹ Fisher's Exact Test.

Tabla 23: Mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular al final del seguimiento.

También se analizó el tiempo transcurrido entre el ACV índice y el momento de muerte por todas las causas. Las diferencias entre los subgrupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Para la cohorte global el tiempo transcurrido entre el evento índice y la muerte fue de 3.1 meses de mediana (Q₁: 0.3, Q₃: 23.7). Los pacientes con un tiempo de supervivencia más elevado fueron los asignados a ACOD, con un intervalo de tiempo entre el ACV índice y la muerte por todas las causas de 39.2 meses (Q₁: 17.3, Q₃: 49.2).

En la [tabla 24](#) se presentan los intervalos de tiempo (en meses) entre el ACV índice y la mortalidad por todas las causas.

INTERVALO ACVi MUERTE POR TODAS LAS CAUSAS	ACOD (N=51)	AP (N=123)	NTE (N=17)	M-ACVi (N=124)	Total (N=315)	Valor de p
Media Meses (DE)	35.0 (\pm 21.2)	21.0 (\pm 22.1)	13.5 (\pm 19.0)	0.5 (\pm 0.8)	14.8 (\pm 21.0)	< 0.001 ¹
Mediana Meses (Q:1, Q:3)	39.2 (17.3, 49.2)	13.8 (4.6, 27.1)	5.1 (1.1, 17.4)	0.2 (0.1, 0.7)	3.1 (0.3, 23.7)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACV: Accidente cerebrovascular, AP: Antiagregantes plaquetarios, DE: Desviación Estándar, M-ACVi: Muerte en ACV índice, NTE: No tratamiento específico, Q:1: Cuartil 1, Q:3: Cuartil 3, ¹ Kruskal-Wallis Rank sum test.

Tabla 24: Intervalo de tiempo ACV índice a mortalidad por todas las causas.

6.12.2 Comparación de las características de los pacientes supervivientes vs fallecidos

Se procedió a comparar las características basales de los pacientes que sobrevivieron al final del seguimiento contra los que fallecieron en el momento índice o durante el seguimiento.

La estrategia terapéutica post ACV, la edad, el sexo, la presencia de insuficiencia renal y el antecedente de ICC diferían entre ambos grupos, con significación estadística (tabla 25).

En lo concerniente a las escalas de riesgo, se determinaron diferencias entre las puntuaciones de CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, NIHSS inicial, Rankin Modificado previo y al alta, y finalmente para el Charlson Score, todas ellas alcanzando significación estadística.

En la tabla 25 se encuentra dicha comparativa con exhibiendo pormenorizadamente los datos obtenidos.

6.12.3. Mortalidad de origen cardiovascular

La mortalidad de causa cardiovascular se registró en 185 pacientes (45.9%), de nuevo, los pacientes asignados a tratamiento con ACOD presentaron la menor mortalidad cardiovascular, de 16.4% (n= 22). Los que no recibieron tratamiento específico presentan la mayor mortalidad cardiovascular porcentual es decir 38.9% (n=7), logrando significación estadística después del ajuste por los factores de confusión (p= 0.035).

Características Basales Para Objetivo Mortalidad Por Todas Causas en Supervivientes y No Supervivientes		Vivos al final del seguimiento (N=88)	Fallecidos (N=315)	Cohorte General (N=403)	Valor de p
Estrategia Terapéutica					< 0.001 ¹
	AP	4 (4.5%)	123 (39.0%)	127 (31.5%)	
	ACOD	83 (94.3%)	51 (16.2%)	134 (33.3%)	
	NTE	1 (1.1%)	17 (5.4%)	18 (4.5%)	
	M-ACVi	0 (0.0%)	124 (39.4%)	124 (30.8%)	
Edad Mediana (Q1, Q3)		76.0 (69.8, 81.0)	84.0 (81.0, 89.0)	82.0 (77.5, 89.0)	< 0.001 ²
Sexo					0.001 ³
	Mujer	42 (47.7%)	213 (67.6%)	255 (63.3%)	
	Hombre	46 (52.3%)	102 (32.4%)	148 (36.7%)	
Características Clínicas:					
	HTA	63 (71.6%)	256 (81.3%)	319 (79.2%)	0.054 ³
	DM	24 (27.3%)	95 (30.2%)	119 (29.5%)	0.692 ³
	DLP	38 (43.2%)	110 (34.9%)	148 (36.7%)	0.170 ³
	Hemorragia Previa	9 (10.2%)	55 (17.5%)	64 (15.9%)	0.137 ³
	Cr Mediana (Q1, Q3)	0.9 (0.8, 1.0)	1.0 (0.8, 1.3)	1.0 (0.8, 1.2)	0.003 ²
	IRC	20 (22.7%)	139 (44.8%)	159 (39.9%)	< 0.001 ³
	TFG Media (DS)	76.0 (22.3)	63.2 (24.0)	66.0 (24.2)	< 0.001 ²
	ACVi Previa	23 (26.1%)	91 (29.0%)	114 (28.4%)	0.688 ³
	ICC Previa	10 (11.4%)	79 (25.2%)	89 (22.1%)	0.006 ³
	SCA Previa	13 (14.8%)	54 (17.3%)	67 (16.7%)	0.631 ³
Escalas de Riesgo, Discapacidad y Funcionalidad					
CHADS₂					0.047 ²
	Media (DS)	3.5 (±1.3)	3.7 (±1.2)	3.7 (±1.3)	
	Mediana (Q1, Q3)	4.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 5.0)	4.0 (3.0, 4.8)	
CHA₂DS₂VASC					0.002 ²
	Media (DS)	5.0 (±1.7)	5.6 (±1.5)	5.5 (±1.5)	
	Mediana (Q1, Q3)	5.0 (4.0, 6.0)	6.0 (5.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	
HASBLED Score					< 0.001 ²
	Media (DS)	2.3 (±0.9)	2.7 (±0.9)	2.6 (±0.9)	
	Mediana (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	
NIHSS Inicial					< 0.001 ²
	Mediana (Q1, Q3)	7.0 (3.0, 17.0)	14.0 (7.0, 19.0)	12.0 (6.0, 19.0)	
NIHSS Al Alta					0.364 ²
	Mediana (Q1, Q3)	1.0 (0.0, 4.0)	1.5 (0.0, 4.0)	1.0 (0.0, 4.0)	
Rankin Modificado Previo					< 0.001 ²
	Mediana (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	1.5 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 2.2)	
Rankin Modificado Alta					< 0.001 ²
	Mediana (Q1, Q3)	2.0 (0.0, 3.0)	6.0 (5.0, 6.0)	6.0 (2.2, 6.0)	
Barthel Previo					
	Mediana (Q1, Q3)	ND	50.0 (30.0, 75.0)	50.0 (30.0, 75.0)	
Barthel Alta					0.109 ²
	Mediana (Q1, Q3)	60.0 (46.2, 60.0)	17.5 (6.2, 42.5)	20.0 (6.2, 48.8)	
Charlson Score					< 0.001 ²
	Mediana (Q1, Q3)	5.0 (3.0, 6.0)	6.0 (4.0, 7.0)	6.0 (4.0, 7.0)	
FEVI					0.113 ²
	Mediana (Q1, Q3)	63.0 (60.0, 68.0)	61.0 (51.0, 67.0)	61.0 (55.0, 67.0)	

ACOD: Anticoagulantes de acción directa, ACVi: Accidente cerebrovascular isquémico, AP: Antiagregantes plaquetarios, Cr: Creatinina, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes Mellitus, DS: Desviación Estándar, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo HTA: Hipertensión Arterial, ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, NTE: No tratamiento específico, Q1: Primer cuartil, Q3: Tercer cuartil, SCA: Síndrome coronario previo, TFG: Tasa de filtrado glomerular, ¹. Fisher's Exact Test, ². Kruskal-Wallis rank sum test, ³. Fisher's Exact Test for Count Data.

Tabla 25: Comparativa características basales supervivientes y fallecidos para mortalidad por todas causas.

6.13. Análisis de supervivencia

6.13.1. Curvas de supervivencia incluyendo M-ACVi

Para el análisis de supervivencia se realizaron curvas de Kaplan-Meier para la cohorte global a lo largo de todo el seguimiento. El tiempo analizado fue el intervalo entre el evento índice (ACV) y la fecha de la muerte. Para el análisis temporal de los pacientes sin eventos registrados se usó la fecha del final del estudio (31 de diciembre de 2020) como tiempo “censurado”.

En la [ilustración 33](#) se presenta la gráfica de Kaplan-Meier para supervivencia (para el evento de mortalidad por todas las causas) en la población global. Para este análisis se incluyeron además los pacientes que fallecieron durante el ACV índice.

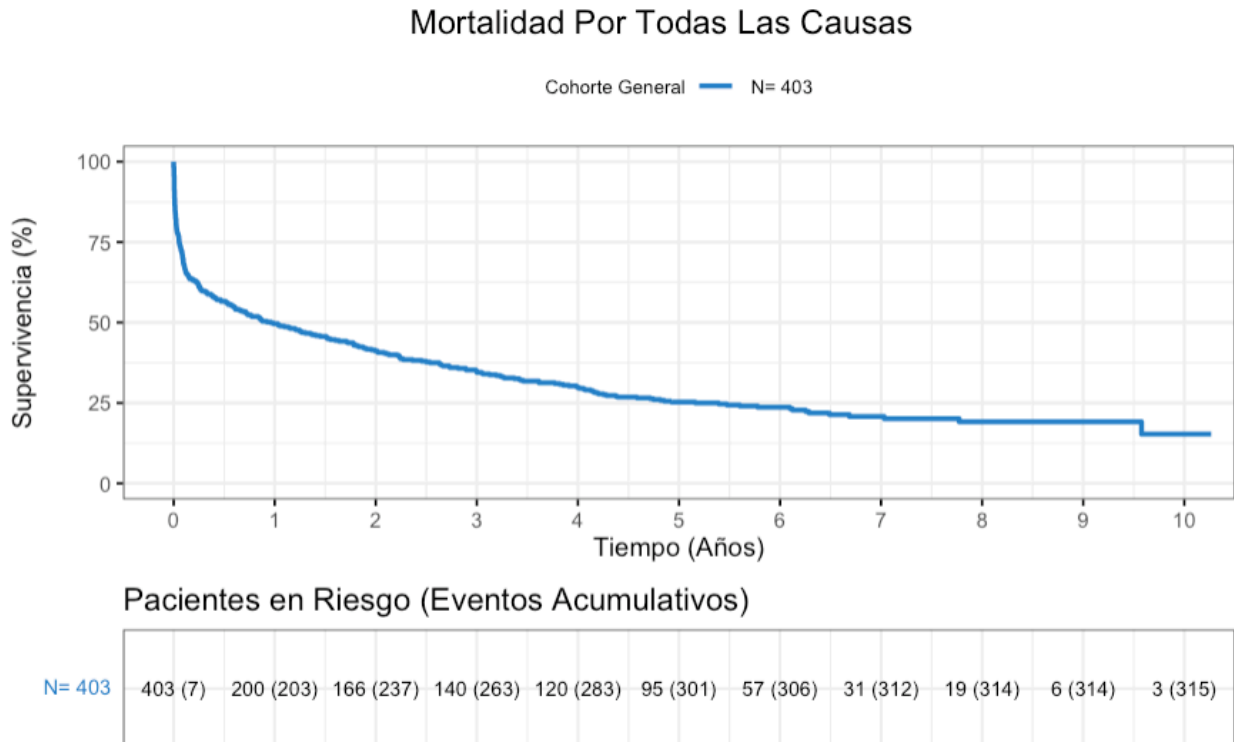


Ilustración 33: Kaplan-Meier, de la supervivencia (libre de evento mortalidad por todas las causas) en la cohorte general.

En cuanto a la distribución de la mortalidad durante el seguimiento, para la cohorte general incluyendo el subgrupo de pacientes que fallecieron durante el evento índice, la mayoría de las muertes ($n = 205$), se concentraron en el primer año posterior al evento índice.

En la [ilustración 34](#) se puede observar la representación de la distribución de la mortalidad general durante el seguimiento para toda la población.

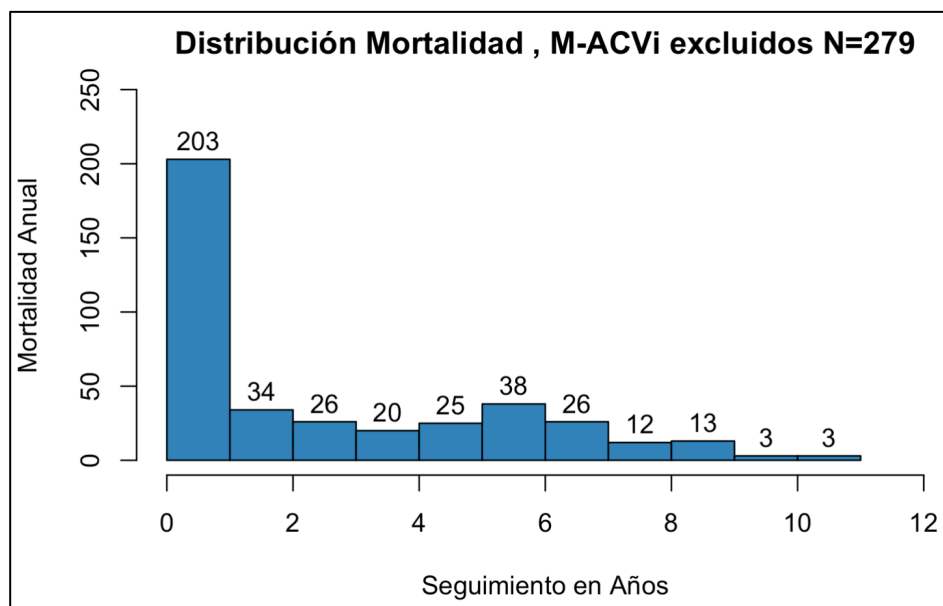
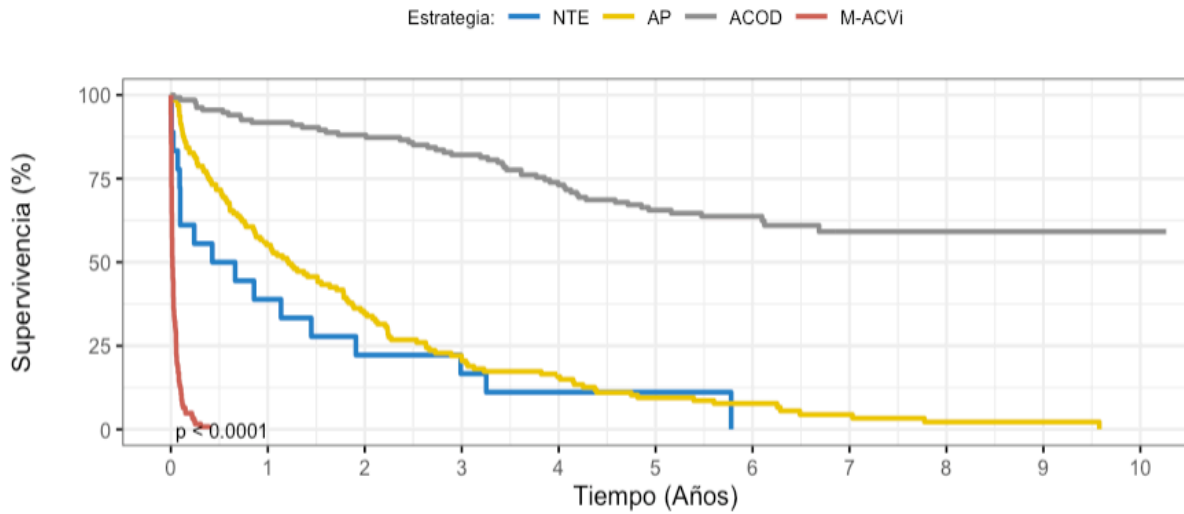


Ilustración 34: Distribución de la Mortalidad durante los años de seguimiento para la población general.

En la [ilustración 35](#) se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia (libre del evento de mortalidad por todas las causas) en los respectivos subgrupos preestablecidos.

En el análisis comparativo de subgrupos, se evidenció una precoz separación de las curvas de supervivencia desde el primer año, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con una $p = <0.0001$ en el test del Log Rank.

Muerte Por Todas Las Causas - Estrategía de Tratamiento



Pacientes en Riesgo (Eventos Acumulativos)

NTE	18 (0)	7 (11)	4 (14)	3 (15)	2 (16)	2 (16)	0 (17)	0 (17)	0 (17)	0 (17)	0 (17)
AP	127 (0)	70 (57)	44 (83)	27 (100)	20 (107)	12 (115)	8 (117)	4 (120)	1 (122)	1 (122)	0 (123)
ACOD	134 (0)	123 (11)	118 (16)	110 (24)	98 (36)	81 (46)	49 (48)	27 (51)	18 (51)	5 (51)	3 (51)
M-ACVi	124 (7)	0 (124)	0 (124)	0 (124)	0 (124)	0 (124)	0 (124)	0 (124)	0 (124)	0 (124)	0 (124)

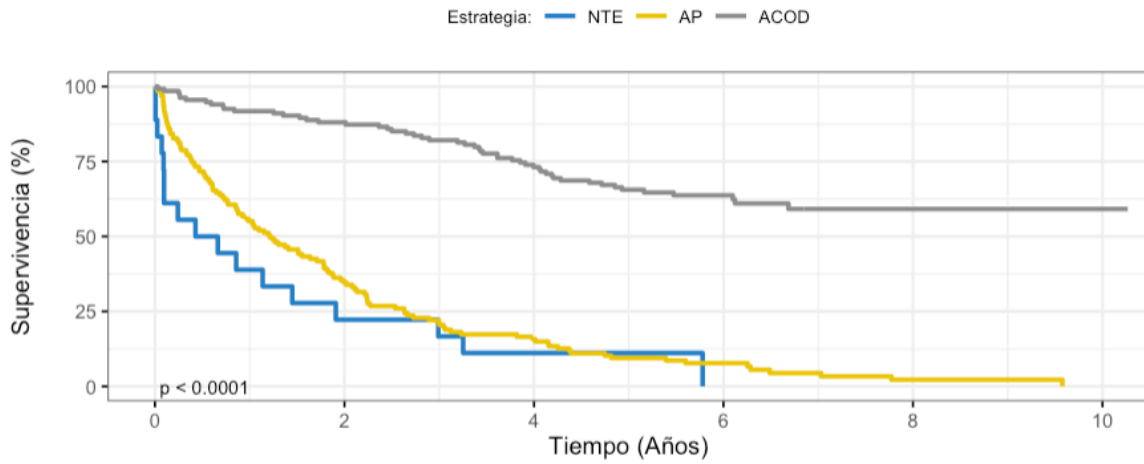
35: Kaplan-Meier para la supervivencia (libre del evento de mortalidad por todas las causas) según la estrategia de tratamiento. ACOD: anticoagulantes orales directos, AP: antiagregantes plaquetarios, M-ACVi: Muerte ACV índice, NTE: no tratamiento específico.

6.13.2. Curvas de supervivencia excluyendo el grupo de muerte en ACV índice

Cuando se excluyen los pacientes que fallecieron durante el evento índice, se observa de nuevo el patrón de separación precoz de las curvas de supervivencia por subgrupos, con un valor estadísticamente significativo $p < 0.0001$ en el test del Log-Rank.

En la [ilustración 36](#) se representan las curvas de supervivencia con eventos acumulativos y en [ilustración 37](#) se expone la distribución de los eventos durante el seguimiento respectivamente.

Muerte Por Todas Las Causas - Estrategía de tratamiento, sin M-ACVi



Pacientes en riesgo (Eventos Acumulativos)

NTE	18 (0)	4 (14)	2 (16)	0 (17)	0 (17)	0 (17)
AP	127 (0)	44 (83)	20 (107)	8 (117)	1 (122)	0 (123)
ACOD	134 (0)	118 (16)	98 (36)	49 (48)	18 (51)	3 (51)

Ilustración 36: Kaplan-Meier de la supervivencia (libre de evento mortalidad por todas causas) excluyendo M-ACVi. ACOD: anticoagulantes orales directos, AP: antiagregantes plaquetarios, NTE: no tratamiento específico

Distribución Mortalidad , M-ACVi excluidos N=279

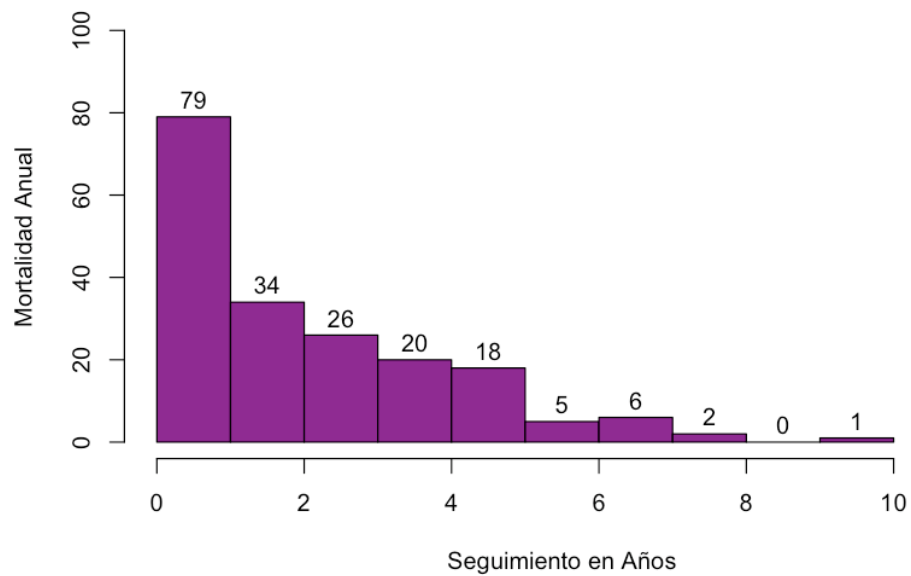


Ilustración 37: Histograma de distribución de la mortalidad por todas causas en la cohorte global una vez excluidos los pacientes que fallecieron durante el evento índice.

De nuevo, se puede observar como el primer año posterior al ACV índice es crucial en la mortalidad de los pacientes, ya que, durante dicho año, se evidencia la mayor concentración de muertes por año en el seguimiento.

Como se pudo observar en las curvas de supervivencia por subgrupos, la divergencia de las curvas es notoria entre los subgrupos de supervivientes al ACV índice cuando se compara al grupo de ACOD con los otros dos subgrupos. Sin embargo, las curvas de supervivencia de los grupos de NTE y AP son similares. Por este motivo, se procedió a elaborar un análisis estadístico de supervivencia comparativo entre dichos subgrupos obteniendo un resultado no significativo $p=0.22$, que lo comprueba la información visual obtenida en la [ilustración 37](#).

En la [ilustración 38](#) se puede observar el Kaplan-Meier de supervivencia comparativo para los subgrupos de NTE y AP.

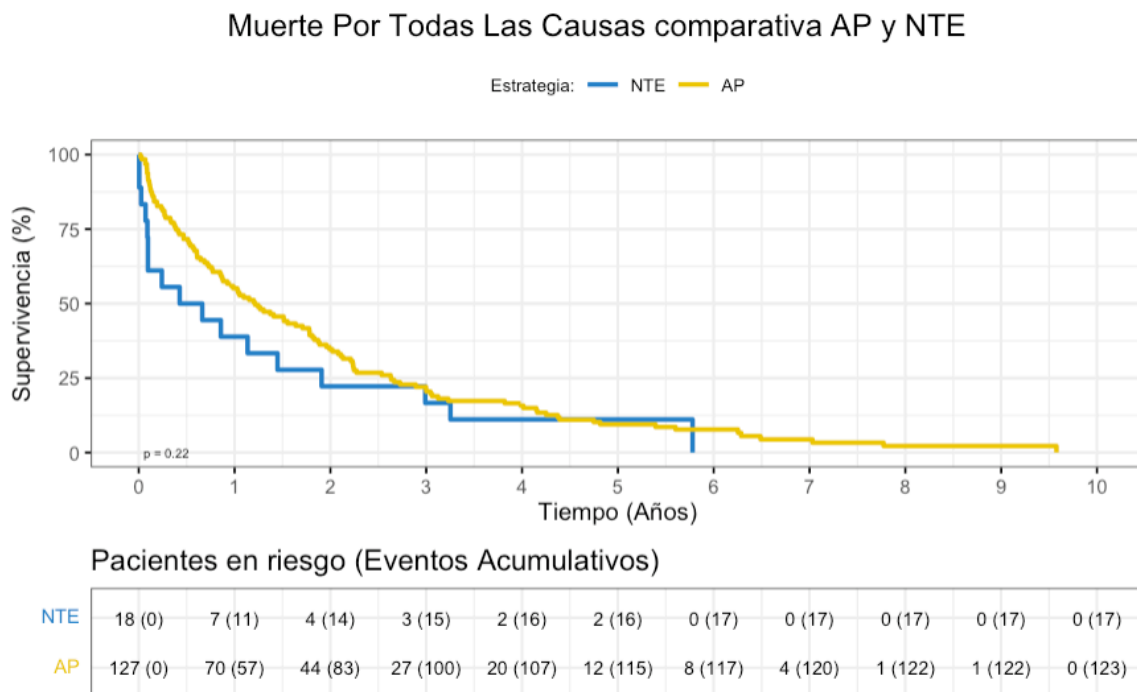


Ilustración 38: Kaplan-Meier de supervivencia (libre de evento mortalidad por todas causas) comparativa entre AP: antiagregantes plaquetarios y NTE: No tratamiento específico.

6.13.3. Comparativa de características basales de NTE vs AP

En vista a la ausencia de diferencias para la mortalidad por todas las causas en la curva de Kaplan-Meier entre los subgrupos de AP y NTE, se realizó un análisis más específico comparando las características basales exclusivamente de ambos subgrupos. Como resultado, se evidenció que no existen diferencias significativas en las variables clínicas, antropométricas, parámetros ecocardiográficos y escalas de riesgo hemorrágico, embólico, discapacidad, comorbilidad, y dependencia.

En la [tabla 26](#) se presentan los datos obtenidos del análisis comparativo entre AP y NTE.

AP Vs NTE Mortalidad Por Todas Causas	NTE (N=18)	AP (N=127)	Total (N=145)	Valor de p
Edad Media (DE)	82.1 (±10.1)	84.5 (±6.2)	84.2 (±6.8)	0.421 ¹
Sexo				0.599 ²
Mujer N, (%)	11 (61.1%)	86 (67.7%)	97 (66.9%)	
Hombre N, (%)	7 (38.9%)	41 (32.3%)	48 (33.1%)	
Peso, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	64.0 (47.0, 74.0)	66.0 (60.0, 73.0)	65.5 (60.0, 73.2)	0.584 ¹
IMC Kg/m ² Mediana (Q ₁ , Q ₃)	28.0 (21.4, 30.2)	25.7 (23.3, 29.7)	26.2 (23.1, 29.8)	0.849 ¹
HTA N, (%)	13 (72.2%)	104 (81.9%)	117 (80.7%)	0.344 ²
DM N, (%)	4 (22.2%)	32 (25.2%)	36 (24.8%)	1.000 ²
DLP, N, (%)	5 (27.8%)	41 (32.3%)	46 (31.7%)	0.792 ²
Cirrosis/Hepatopatía, N, (%)	1 (5.6%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	0.330 ²
Consumo Alcohol, N, (%)	4 (22.2%)	9 (7.1%)	13 (9.0%)	0.060 ²
Hemorragia previa, N, (%)	5 (27.8%)	27 (21.4%)	32 (22.2%)	0.551 ²
EPOC, N, (%)	3 (16.7%)	11 (8.7%)	14 (9.7%)	0.385 ²
Vasculopatía periférica, N, (%)	6 (33.3%)	20 (15.7%)	26 (17.9%)	0.096 ²
CR Mediana (Q ₁ , Q ₃)	0.9 (0.8, 1.1)	1.0 (0.8, 1.3)	1.0 (0.8, 1.2)	0.241 ¹
ACV Previo, N, (%)	5 (27.8%)	40 (31.5%)	45 (31.0%)	1.000 ²
ICC Previo N, (%)	5 (27.8%)	34 (26.8%)	39 (26.9%)	1.000 ²
Antecedente SCA, N, (%)	4 (22.2%)	23 (18.1%)	27 (18.6%)	0.746 ²
CHADS ₂ Score, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	3.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 4.0)	0.271 ¹
CHA ₂ DS ₂ -VASC Score, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	5.0 (4.2, 6.8)	6.0 (5.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	0.339 ¹
HASBLED Score, Media (DE)	2.6 (±1.1)	2.8 (±0.9)	2.8 (±0.9)	0.272 ¹
NIHSS Inicial, Media (DE)	14.9 (±6.3)	13.6 (±8.0)	13.8 (±7.7)	0.569 ¹
Barthel Previo, Media (DE)	58.8 (±30.9)	52.1 (±23.0)	53.8 (±24.3)	0.951 ¹
Barthel Alta, Media (DE)	21.2 (±20.2)	28.7 (±21.4)	27.4 (±20.9)	0.486 ¹
Charlson Score, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	5.0 (4.0, 6.0)	6.0 (5.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	0.091 ¹
FEVI, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	60.0 (50.0, 67.5)	60.5 (51.2, 65.0)	60.0 (50.0, 65.0)	0.966 ¹
Diámetro AP de AI, Media (DE)	42.7 (±6.0)	42.5 (±4.9)	42.6 (±5.0)	0.958 ¹
DIVI, Media (DE)	49.1 (±5.1)	47.0 (±7.1)	47.3 (±6.9)	0.386 ¹
TIV, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	12.0 (9.0, 13.0)	11.5 (10.0, 12.2)	12.0 (10.0, 13.0)	0.975 ¹
PP, Mediana (Q ₁ , Q ₃)	11.0 (9.5, 11.8)	10.0 (9.0, 12.0)	10.0 (9.0, 12.0)	0.590 ¹

ACV: Accidente cerebrovascular, AI: Aurícula izquierda, AP: Anteroposterior, AP: Antiagregantes plaquetarios, CR: Creatinina, DIVI: Diámetro diastólico ventrículo izquierdo, DLP: Dislipemia, DM: Diabetes Mellitus, DE: Desviación Estándar, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, HTA: Hipertensión arterial, ICC: Insuficiencia Cardíaca, IMC: Índice de Masa corporal Kg/m², NTE: No tratamiento específico, PP: Pared posterior, Q1: Cuartil 1, Q3: Cuartil 3, SCA: Síndrome coronario agudo, TIV: Tabique interventricular. ¹. Kruskal-Wallis Rank sum test, ². Fisher's exact test

Tabla 26: Comparativa por subgrupos para mortalidad por todas causas entre No tratamiento específico vs Antiagregantes plaquetarios.

6.13.4 Análisis de supervivencia para el evento mortalidad por todas las causas

A) Modelo de regresión de Cox univariante

Inicialmente se ejecutó el análisis de regresión de Cox para el evento mortalidad por todas las causas, teniendo como única variable predictora la estrategia de tratamiento post-ACV.

El análisis mostró que, pertenecer al subgrupo asignado a ACOD fue un factor protector para mortalidad por todas causas con un HR (no ajustado) del 0.15 (IC 95%: 0.11- 0.22, $p < 0.001$), comparado al subgrupo de referencia (antiagregantes plaquetarios). Asimismo, el subgrupo de NTE se presentó un HR (no ajustado) de 1.32 (IC 95%: 0.81-2.2), sin lograr significación estadística ($p = 0.245$).

De igual forma, se ha analizado con un modelo de regresión de Cox univariable las características demográficas de la población. Para la mortalidad por todas las causas, la edad se posicionó como factor de riesgo con HR del 1.09 (IC 95%: 1.06- 1.11, $p < 0.001$) y el sexo masculino como factor protector con HR del 0.63 (IC 95%: 0.46-0.85, $p = 0.005$).

En cuanto a los antecedentes clínicos, fueron identificados como factores de riesgo los episodios previos de ICC, los eventos hemorrágicos y la disfunción renal, todos los anteriores con significación estadística.

En lo referente a las escalas aplicadas en la caracterización y manejo clínico de los pacientes, el análisis demostró asociación significativa entre valores más elevados y la mortalidad por todas causas. Lo anterior específicamente en: CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, NIHSS Inicial, Rankin modificado previo y Charlson Score.

En la [tabla 27](#) se presentan los resultados de análisis univariante para mortalidad por todas causas.

B) Modelo explicativo modelo de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad por todas las causas

Se elaboró también el modelo explicativo para la mortalidad por todas las causas de la cohorte general haciendo uso del análisis multivariado de Cox, para ajustar el efecto del tratamiento a las características basales de la población. Una vez que el subgrupo de pacientes asignados a NTE post-ACV era pequeño (n=18) y no presentaba diferencias significativas relativas a la mortalidad y características basales con respecto al subgrupo de pacientes tratados con AP, se fusionaron estas dos poblaciones en una categoría conjunta (NTE + AP) para ser el subgrupo de referencia en el modelo multivariante de Cox (n=147).

Por sus características intrínsecas el modelo excluye a los pacientes que no tengan las variables seleccionadas completas, por lo que el número final de eventos analizados fue de 186.

En el modelo final, han permanecido como variables independientes de mortalidad el tratamiento con ACOD (como factor protector HR del 0.15 [IC 95%: 0.14-0.32] comparado con el sub-grupo de referencia es decir NTE + AP) y la edad (con un HR del 1.09, [IC 95%: 1.01-1.06]).

En la **ilustración 39** se presenta el “Forest Plot” del modelo final de análisis multivariante con la regresión de Cox.

Análisis Multivariante para Mortalidad por todas las causas

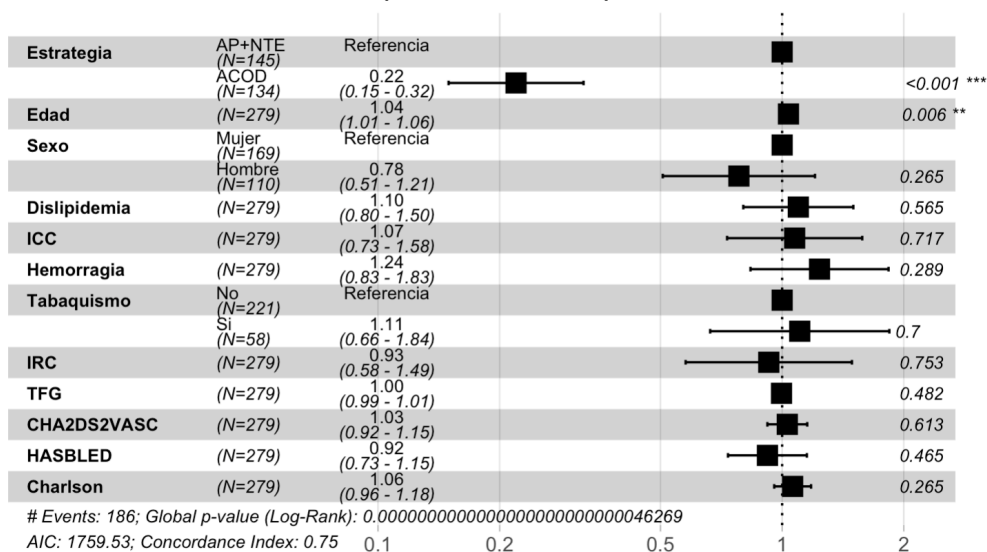


Ilustración 39: Análisis Multivariante “Forest Plot” para mortalidad por todas causas.

Se comprobó la no violación de las asunciones del modelo de riesgos proporcionales de Cox mediante la prueba de riesgos proporcionales y los correspondientes gráficos de residuos de Schoenfeld.

En la [tabla 27](#) se presentan tanto el análisis univariante como el multivariante para mortalidad por todas las causas, se incluyen variantes significativas en el análisis y las que presentan interés clínico.

Variables Analizadas para Mortalidad por todas las causas	Análisis Univariante				Análisis Multivariante		
	HR	IC 95%	Valor de p	ND	HR	Valor de P	IC 95%
ACOD	0.15	0.11-0.22	< 0.001	0	0.21	< 0.001	0.14-0.32
No tratamiento Especifico	1.35	0.81-2.24	0.245				
Edad	1.09	1.06-1.11	< 0.001	0	1.03	0.00629	1.01-1.06
Sexo (Masculino)	0.63	0.46-0.85	0.003	0			
Insuficiencia Renal Crónica	1.64	1.22-2.19	< 0.001	1			
Tasa de Filtrado Glomerular	0.98	0.98-0.99	< 0.001	0			
Hemorragia Previa	1.60	1.12-2.28	0.009	1			
ACV isquémico previo	1.06	0.77-1.46	0.684	0			
Insuficiencia Cardiaca Previa	1.60	1.15-2.22	0.005	0			
SCA previo	1.19	0.82-1.72	0.343	0			
CHADS ₂ Score	1.09	0.97-1.22	0.121	0			
CHA ₂ DS ₂ -VASC Score	1.14	1.04-1.24	0.004	0			
HASBLED Score	1.30	1.13-1.51	< 0.001	0			
NIHSS Inicial	1.03	1.00-1.06	0.023	145			
NIHSS Alta	1.03	0.98-1.09	0.218	182			
Ranking Score Previo:	1.41	1.12-1.78	0.003	221			
Valor: 1	1.47	0.19-11.10	0.705	221			
Valor: 2	1.16	0.39-3.47	0.786				
Valor: 3	3.79	1.38-10.41	0.010				
Valor: 4	3.99	1.41-11.30	0.009				
Ranking Score Alta:	1.43	1.20-1.72	< 0.001	185			
Valor: 1	1.24	0.33-4.68	0.744	185			
Valor: 2	1.77	0.57-5.48	0.319				
Valor: 3	1.57	0.42-5.92	0.500				
Valor: 4	3.16	1.06-9.37	0.038				
Valor: 5	3.50	1.11-11.07	0.032				
Valor: 5	21.91	6.00-79.98	< 0.001				
Barthel Score Previo Ingreso	1.00	0.99-1.02	0.360	260			
Barthel Score Alta	0.97	0.95-0.99	0.010	252			
Charlson Score	1.18	1.11-1.26	< 0.001	6			
FEVI	0.97	0.95-0.99	0.006	110			

ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACV: Accidente cerebrovascular, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza, ND: No disponible, SCA: Síndrome coronario agudo

Tabla 27: Análisis Univariante y Multivariante para mortalidad por todas las causas.

6.13.5. Modelo de predicción por “Stepwise Analysis” para mortalidad por todas las causas

Con el fin de identificar las variables predictoras de mortalidad por todas causas en esta población, se procedió a realizar el modelo de regresión con el método de “Stepwise Analysis” bidireccional. Dentro del modelo se incluyeron las siguientes variables: estrategia terapéutica en prevención secundaria, edad, sexo, ICC previa, antecedente hemorrágico, dislipidemia, tabaquismo, insuficiencia renal crónica, tasa de filtrado glomerular, CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, Charlson Score.

El modelo predictivo definitivo integrado por 272 pacientes y 186 eventos reveló que: pertenecer al grupo asignado a ACOD fue factor que independientemente aumentó la supervivencia comparada con la categoría de referencia (AP+NTE). Por el contrario, no ser asignado a algún tipo de tratamiento específico o antiagregación en prevención secundaria fue vinculado de manera independiente a un aumento de riesgo de mortalidad por todas causas. Adicionalmente, la edad también continúa siendo un factor de predicción independiente de mortalidad por todas las causas con significación estadística. Asimismo, pese a no alcanzar significación estadística, la variable TFG integró el modelo final al mejor su capacidad predictiva (por la métrica AIC).

El modelo que mejor predijo la mortalidad se encuentra representado en la [tabla 28](#)

Modelo Predictivo por “Stepwise Análisis” Para Mortalidad por todas causas

(N= 272, Eventos: 186)

Variables	HR	IC 95%	Valor de p
ACOD	0.22	0.15 - 0.33	< 0.001
AP+NTE	1.79	1.04 - 3.0	0.0337
Edad	1.03	1.01 - 1.06	0.0020
Tasa de filtrado glomerular	0.99	0.98 - 1.00	0.1361

ACOD: Anticoagulante oral directo, HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza, AP:antiagregantes plaquetarios, NTE: no tratamiento específico.

Tabla 28: Modelo predictivo mediante “Stepwise Anayisis” para mortalidad por todas causas.

6.14. Descriptiva eventos cardiovasculares durante el seguimiento

Durante el seguimiento de los pacientes, se recopilaron los eventos cardiovasculares que fueron relevantes y que generaron consultas al sistema sanitario. Para la población superviviente al evento índice, se registraron 249 eventos de tipo cardiovascular incluyendo eventos de carácter isquémico, hemorrágicos o de otra índole (ej. ACXFA rápida, ICC). Es de anotar que no están incluidos en estos eventos las muertes de causa cardiovascular, que fueron analizados en el apartado siguiente.

El número de eventos cardiovasculares durante el seguimiento osciló entre ningún evento y un máximo de 7 eventos por paciente. Con respecto a la naturaleza de dichos eventos, se registraron 77 ACVi/AIT recurrentes, 2 ACV de carácter hemorrágico y 14 fenómenos isquémicos periféricos con sospecha de etiología embólica. El conglomerado de eventos cardiológicos como NSTEMI, STEMI, ACXFA no controlada, ICC entre otros sumaron en total 111 eventos. Finalmente, el grueso de hemorragias de cualquier tipo y severidad fue de 45 eventos.

6.14.1. Mortalidad de origen cardiovascular

La muerte de causa cardiovascular se registró en 185 pacientes (45.9%), de nuevo, los pacientes asignados a tratamiento con ACOD presentaron la menor mortalidad, de 16.4% (22 pacientes). Asimismo, los que no recibieron tratamiento específico presentan la mayor proporción de eventos cardiovasculares, del 38.9% (n= 7), logrando significación estadística después del ajuste por los factores de confusión ($p= 0.035$).

En la [tabla 29](#) se exponen los diferentes eventos cardiovasculares presentados durante el seguimiento, según la estrategia de tratamiento de prevención secundaria de AVC.

Descriptiva Eventos	NTE	AP	ACOD	Total
Cardiovasculares	(N=18)	(N=127)	(N=134)	(N=279)
<i>Eventos</i>				
<i>ACV isquémico</i>	4	47	26	77
<i>ACV Hemorrágico</i>	0	1	1	2
<i>Evento Cardiovascular</i>	1	41	69	111
<i>Hemorragia Digestiva</i>	0	4	10	14
<i>Hemorragias Mayores</i>	0	2	4	6
<i>Hemorragias: Menor o Mínima</i>	0	7	18	25
<i>Isquemia Periférica/Embolismo</i>	1	8	5	14
<i>Total, Eventos Cardiovasculares</i>	6	110	133	249

ACOD: Anticoagulante oral directo, ACV: Accidente cerebrovascular, AP: Antiagregantes plaquetarios, NTE: No tratamiento específico.

Tabla 29: Eventos cardiovasculares agrupados durante el seguimiento, excluido muerte CV.

6.15. Todos los eventos cardiovasculares, incluyendo muerte cardiovascular “MACCE”

Posteriormente se elaboró un objetivo combinado de eventos cardiovasculares que se presentaron durante el seguimiento y que incluyera la mortalidad cardiovascular. Se usó la sigla en inglés “MACCE” (“Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events”) para denominar este objetivo combinado. Los eventos de carácter hemorrágico han sido excluidos de la definición de los “MACCE” en este trabajo, ya que fueron analizados por separado más adelante.

Respecto a la temporalidad del objetivo compuesto, se seleccionó la fecha de ACV índice como inicio y la ocurrencia del primero de cualquiera de los eventos mencionados con anterioridad como el final de seguimiento. Para el análisis temporal de los pacientes que no presentaron eventos cardiovasculares se usó la fecha del final del estudio (31 de diciembre de 2020) como tiempo “censurado”. Se consideraron como pacientes “censurados” los que presentaron mortalidad de origen no cardiovascular a lo largo del seguimiento $n=92$ (33.8%). Asimismo, es importante tener en cuenta que muchos pacientes que han presentado un evento cardiovascular han sobrevivido a dicho evento, y que algunos presentaron otros eventos subsecuentes.

Para el análisis de los “MACCE” se excluyeron los pacientes que fallecieron durante el evento índice.

Durante el seguimiento, se presentaron 106 eventos que cumplían criterios de MACCE, y se encontraron diferencias significativas en la comparación del total de eventos por los diferentes subgrupos de estrategia terapéutica. Respecto al tiempo transcurrido entre el ACV índice y MACCE, la mediana fue de 36.2 meses (Q₁: 9.7, Q₃: 67.9).

Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para el objetivo compuesto mostraron como el grupo de pacientes asignados a los ACOD se vieron favorecidos en este análisis (ilustración 40), con una divergencia temprana de las curvas en los subgrupos analizados. Estas diferencias han sido estadísticamente significativas en el test del Log-Rank ($p = <0.0001$).

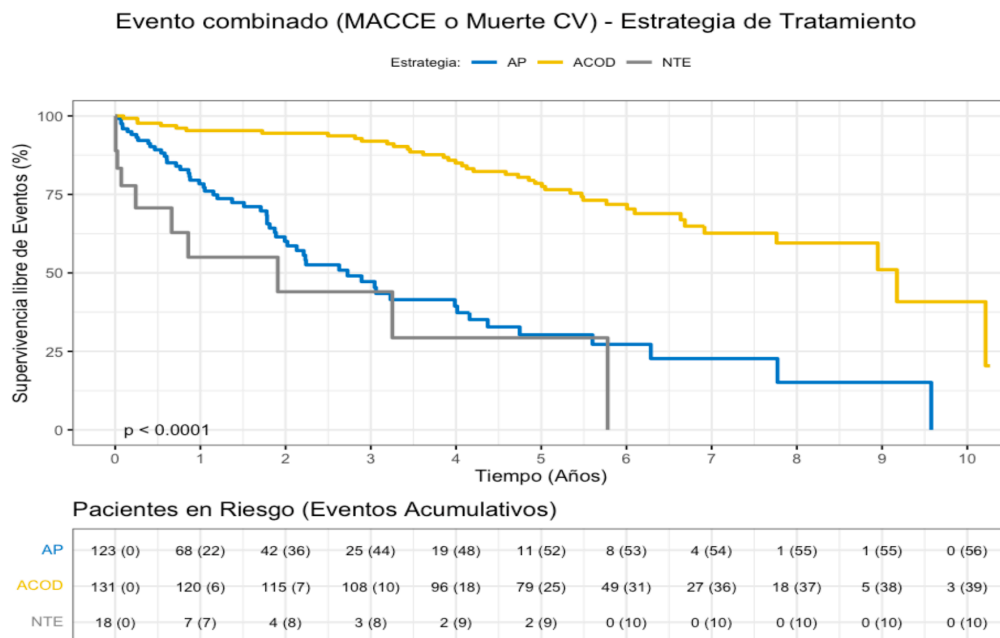


Ilustración 40: Kaplan-Meier de la supervivencia (libre de evento “MACCE”) excluyendo M-ACVi. ACOD: anticoagulantes orales directos, AP: antiagregantes plaquetarios, NTE: no tratamiento específico.

Durante el seguimiento, se presentaron 106 eventos que cumplían criterios de MACCE, se encontraron diferencias significativas en la comparación del total de eventos por los diferentes subgrupos.

En la [tabla 30](#) se resumen la descriptiva y distribución de los eventos presentados por subgrupos.

MACCE Análisis Por Subgrupos	AP (N=123)	ACOD (N=131)	NTE (N=18)	Total (N=272)	Valor de p
<i>Comparativa de Eventos</i>					< 0.001
<i>ACV Isquémico/AIT</i>	38 (30.9%)	23 (17.6%)	4 (22.2%)	65 (23.9%)	
<i>Eventos Cardiacos</i>	3 (2.4%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)	
<i>V. Periférica/ Embolismo P.</i>	7 (5.7%)	3 (2.3%)	1 (5.6%)	11 (4.0%)	
<i>Muerte Cardiovascular</i>	8 (6.5%)	13 (9.9%)	5 (27.8%)	26 (9.6%)	
<i>Libre de Eventos</i>	4 (3.3%)	69 (52.7%)	1 (5.6%)	74 (27.2%)	
<i>Mortalidad No Cardiovascular (Pacientes "Censurados")</i>	63 (51.2%)	22 (16.8%)	22 (16.8%)	92 (33.8%)	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACV: Accidente cerebrovascular, AIT: Accidente isquémico transitorio, AP: Antiagregantes plaquetarios, CV: Cardiovascular, Embolismo P: Embolismo Periférico, M-CV: Muerte Cardiovascular, MACCE: Major Acute Cardiac and cerebrovascular event, NTE: No tratamiento específico, V. Periférica: Vasculopatía Periférica.

Tabla 30: Objetivo MACCE, comparativa de eventos y descripción por subgrupos.

Los resultados del objetivo compuesto mostraron que, con respecto a eventos de tipo recurrencia de ACV/AIT, el subgrupo asignado a antiagregación plaquetaria mostró el mayor número proporcional de eventos durante el seguimiento, es decir 38 (30.9%). El subgrupo asignado a NTE presentó 4 ACV/AIT (22.2%) y los pacientes del subgrupo ACOD presentaron 23 eventos (17.6%).

El primer MACCE que suele presentarse en nuestro estudio durante el seguimiento fue la recurrencia del ACV/AIT. Los eventos cardiacos y los embolismos periféricos fueron menos frecuentes como primer evento clínicamente.

Al final de seguimiento, el subgrupo de ACOD fue en el que más población por pacientes y porcentajes permanecieron libres de eventos "MACCE", lo que es decir 69 pacientes (52.7%)

También se analizó de manera comparativa específicamente los grupos de antiagregación plaquetaria y los que no recibieron tratamiento específico después del evento índice (exclusión de los pacientes con ACOD). El resultado del Kaplan-Meier evidenció dos curvas similares, sin diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos ($p=0.13$).

En la **ilustración 41** se muestran las curvas comparativas y los eventos acumulados para el análisis comparativo de MACCE en antiagregados y no tratamiento específico.

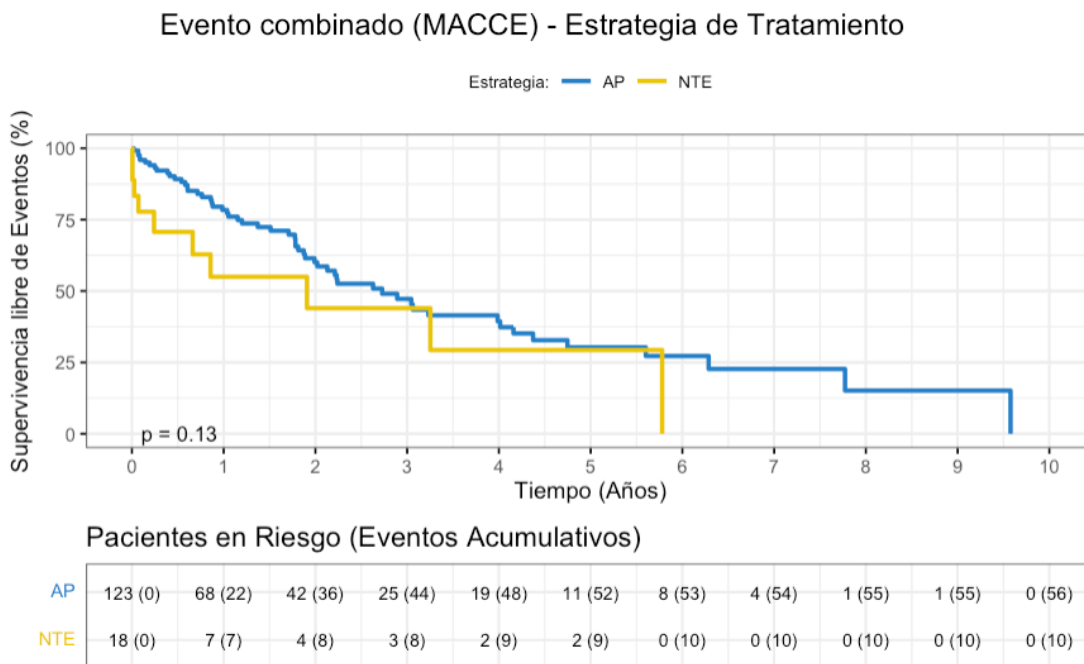


Ilustración 41: Kaplan-Meier de la supervivencia (libre de evento “MACCE”) comparativa entre antiagregados y no tratamiento específico. AP: antiagregantes plaquetarios, NTE: no tratamiento específico.

6.15.1. Análisis de regresión logística de los eventos MACCE

A) Análisis univariante para MACCE

Se efectuó el análisis univariante para el objetivo compuesto “MACCE” en los diferentes subgrupos de estrategia de prevención secundaria, excluyendo a los pacientes que fallecieron

como consecuencia del evento índice. El subgrupo que se utilizó como referencia fue el de pacientes asignados a antiagregación plaquetaria.

Los resultados mostraron que, con respecto a las conductas terapéuticas establecidas, el tratamiento con ACOD fue un factor protector para “MACCE”, con un HR de 0.22 (IC 95%: 0.14 – 0.34, $p < 0.001$) comparado al subgrupo de referencia. En el subgrupo de paciente sin tratamiento específico se objetivó que el HR fue de 1.71 sin lograr significación estadística (IC 95%: 0.87 – 3.37, $p = 0.117$) con el subgrupo de referencia.

En el análisis univariante de los “MACCE” y de las características demográficas de la cohorte, la edad fue un factor de riesgo con un HR del 1.05 (IC 95%: 1.03 – 1.09, $p < 0.001$). Por el contrario, el sexo no se mostró como un factor de riesgo estadísticamente significativo ($p = 0.345$)

Como se puede observar en la [tabla 31](#), y con respecto a las comorbilidades y características clínicas, se identificaron como factores de riesgo para los “MACCE” el antecedente de ACV isquémico previo, la hipertensión arterial, el antecedente de hemorragia previa.

En las escalas de riesgo tromboembólico, tanto el CHADS₂ como el CHA₂DS₂-VASC fueron catalogados como factores de riesgo, ambos con significación estadística. En el campo de riesgo hemorrágico, el HAS-BLED también resultó significativo.

Analizando los Rankin Scores como evaluación de la funcionalidad, el Rankin score previo al evento índice no se asoció con eventos tipo “MACCE”, pero el Rankin score al alta si se constituyó como un predictor con significación estadística.

Tanto la escala de Barthel previa al ingreso como al alta no fueron factores de riesgo para el objetivo compuesto. Por el contrario, el Charlson Score sí que logró ser un factor de riesgo con significación estadística. Finalmente, los datos ecocardiográficos dieron como factor de riesgo el espesor del TIV con significación estadística.

En la [tabla 31](#) se presentan los resultados obtenidos tanto en el análisis de regresión univariante como multivariante para MACCE.

Análisis Univariante

Análisis Multivariante

Variables Analizadas para Mortalidad CV y MACCE	HR	IC 95%	Valor de p	ND	HR	IC 95%	Valor de p
ACOD	0.22	0.14 - 0.34	< 0.001	0	0.28	0.16 – 0.46	< 0.001
No tratamiento Específico	1.71	0.87 - 3.37	0.117		2.17	1.01 – 4.64	0.045
Edad	1.06	1.03 - 1.09	< 0.001	0	1.01	0.98 – 1.05	0.369
Sexo (Masculino)	0.82	0.56 - 1.225	0.345	0			
HTA	1.71	1.00 - 2.93	0.047	0			
DM	1.27	0.85 - 1.90	0.230	0			
Hemorragia Previa	1.80	1.13 - 2.88	0.013	1			
Insuficiencia Renal Crónica	1.49	0.99 - 2.25	0.051	1			
TFG	0.99	0.98 – 0.99	0.026	0			
ACV isquémico previo	1.51	1.01 - 2.25	0.041	0			
Insuficiencia Cardíaca Previa	1.55	0.98 - 2.46	0.060	0			
SCA previo	1.30	0.80 – 2.10	0.277	0			
CHADS ₂ Score	1.18	1.01 - 1.38	0.031	0			
CHA ₂ DS ₂ -VASC Score	1.20	1.06 – 1.36	0.003	0			
HASBLED Score	1.40	1.15 - 1.71	< 0.001	0			
NIHSS Inicial	1.00	0.95 - 1.05	0.814	144			
NIHSS Alta	0.99	0.90 - 1.08	0.844	178			
Rankin Score Previo	1.32	0.81 - 2.13	0.254	217			
Rankin Score Alta	1.57	1.24 - 1.98	< 0.001	181			
Barthel Score Previo Ingreso	1.01	0.98 - 1.03	0.284	253			
Barthel Score Alta	0.97	0.94 - 0.99	0.042	245			
Charlson Score	1.18	1.08 - 1.29	< 0.001	6			
FEVI	0.99	0.97 - 1.02	0.864	108			
DIVI	1.01	0.97 - 1.05	0.563	102			
TIV	1.09	1.00 - 1.19	0.041	104			
PP	1.10	0.99 - 1.22	0.064	112			

ACOD: Anticoagulante oral directo, ACV: Accidente cerebrovascular, DIVI: Diámetro diastólico ventrículo izquierdo, DM: Diabetes Mellitus, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HR: Hazard Ratio, HTA: Hipertensión arterial, IC: Intervalo de confianza, ND: No disponible, NTE: No Tratamiento Específico, PP: Pared Posterior, SCA: Síndrome coronario agudo, TGF: Tasa de filtrado glomerular, TIV: Tabique interventricular.

Tabla 31: Análisis Univariante y Multivariante para objetivo compuesto Mortalidad Cardiovascular y MACCE.

B) Modelo multivariante de Cox para eventos “MACCE”

Se confeccionó un modelo multivariante para el análisis explicativo del objetivo compuesto “MACCE”. Para esto, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox usando la estrategia de tratamiento como predictor principal y ajustando por las características basales de la población. El grupo base de comparación para la estrategia de tratamiento fue el asignado a antiagregación plaquetaria.

El análisis multivariante excluye los pacientes con alguna de las variables incluidas en el modelo en falta, por lo que el número final de eventos analizados fue del 103.

Los resultados del análisis en su modelo definitivo ([tabla 31](#)) mostraron que, después del ajuste, ser asignado a ACOD seguía siendo un factor protector independiente para “MACCE” con HR de 0.27 (IC 95%: 0.16 - 0.46, $p < 0.001$). Por el contrario, el hecho de no adoptar un tratamiento específico en prevención secundaria se vinculó como un factor de riesgo para el objetivo compuesto, con un HR del 2.17 (IC 95%: 1.01 - 4.64, $p = 0.045$). Después del ajuste, la edad no fue un factor independiente para los eventos “MACCE” con HR del 1.01 (IC 95%: 0.98 - 1.05, $p = 0.369$).

En la [ilustración 42](#), se presenta el “Forest Plot” del modelo de análisis multivariante final para MACCE.

Análisis Multivariante Mortalidad Cardiovascular y MACCE

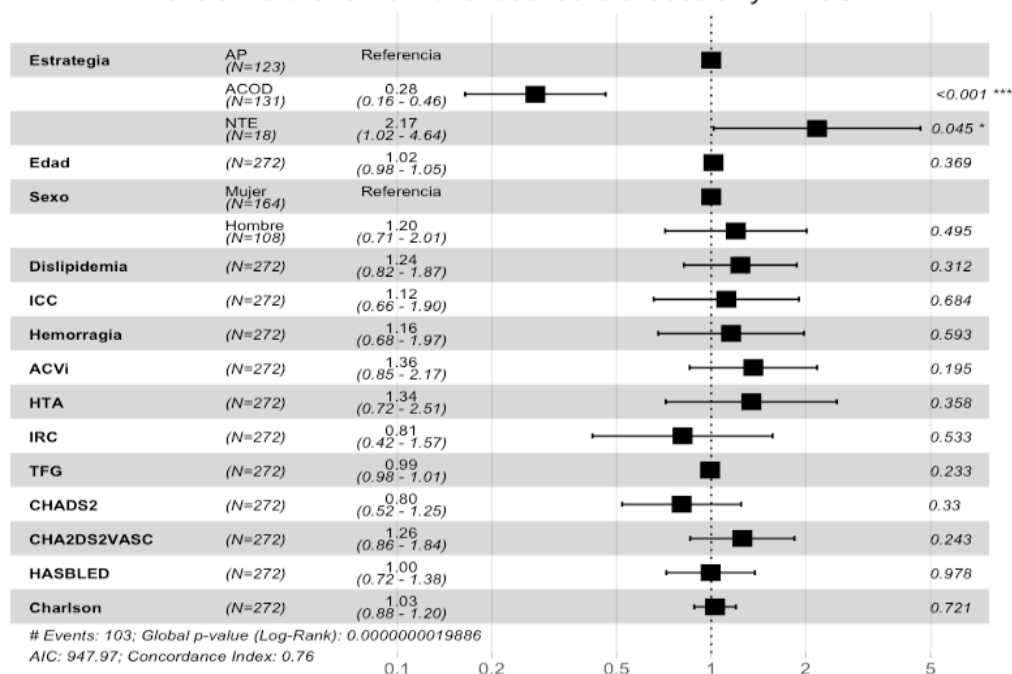


Ilustración 42: "Forest Plot" del análisis multivariante para el compuesto de "MACCE".

Para cada variable se comprobó la no violación de las asunciones del modelo de riesgos proporcionales de Cox mediante la prueba de riesgos proporcionales y los correspondientes gráficos de residuos de Schoenfeld.

6.15.2. Modelo de predicción por "Stepwise Analysis" para eventos MACCE

También se efectuó el "Stepwise Analysis" de las variables predictoras del objetivo compuesto "MACCE". El análisis fue bidireccional ("forward" y "backward"). Dentro del modelo de predicción se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, estrategia terapéutica en prevención secundaria, ACV/AIT previo, insuficiencia cardiaca previa, dislipemia, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, tasa de filtrado glomerular, CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HASBLED score y Charlson score.

El modelo predictivo final que incluyó 265 pacientes y 103 eventos reveló que: pertenecer al grupo asignado a ACOD fue factor independientemente de mejoría de la supervivencia para eventos "MACCE" (tabla 32). Por el contrario, no ser asignado a algún tipo de tratamiento

específico en prevención secundaria fue vinculado de manera independiente a el aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular y MACCE. Las variables que optimizaron la predictibilidad del modelo por la métrica AIC fueron el ACV previo, la TFG y el CHA₂DS₂-VASC y permanecerán en el modelo, pese a no alcanzar significación estadística individual.

El modelo que mejor predijo los eventos “MACCE” se encuentra representado en la [tabla 32](#)

Modelo Stepwise Análisis para Mortalidad Cardiovascular y MACCE

(N=265, Eventos:103)

Variables	HR	IC 95%	Valor de p
ACOD	0.25	0.16 - 0.39	< 0.001
No tratamiento específico	2.21	1.08 - 4.51	0.0285
ACV isquémico previo	1.44	0.95 - 2.17	0.0812
Tasa de filtrado glomerular	0.99	0.98 - 1.00	0.1109
CHA ₂ DS ₂ -VASC Score	1.12	0.98 - 1.27	0.0884

ACOD: Anticoagulante oral directo, ACV: Accidente cerebrovascular, HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza, MACCE: Mayor acute cerebral and cardiovascular events.

Tabla 32: Modelo Predictivo por “Stepwise Analysis” para eventos MACCE

6.15.3. Análisis de los eventos MACCE por riesgos competitivos

Se procedió también a la elaboración del análisis de riesgos competitivos entre la mortalidad por causas no cardiovasculares y los “MACCE” en la población general y también por cada uno de los subgrupos. Este análisis se hizo una vez que la mortalidad general en nuestra población era elevada (debido a edad, comorbilidades, etc), por lo que era importante ajustar la mortalidad y los eventos cardiovascular por la mortalidad por otras causas. El evento 1 representa la ocurrencia de “MACCE” durante el seguimiento y el evento 2 representa a su vez la muerte de cualquier origen (no cardiovascular).

Primero se analizó el escenario de riesgos competitivos para MACCE y mortalidad por todas causas en la cohorte total de pacientes que sobrevivieron al evento índice. En la [ilustración 43](#) se muestran los datos obtenidos en el análisis. Como se puede ver, los eventos cardiovasculares fueron responsables entre el 50-75% de los eventos en nuestra población a los 10 años, aún después de ajustar por la mortalidad por otras causas.

Análisis de Riesgos Competitivos MACCE y Mortalidad por todas Causas

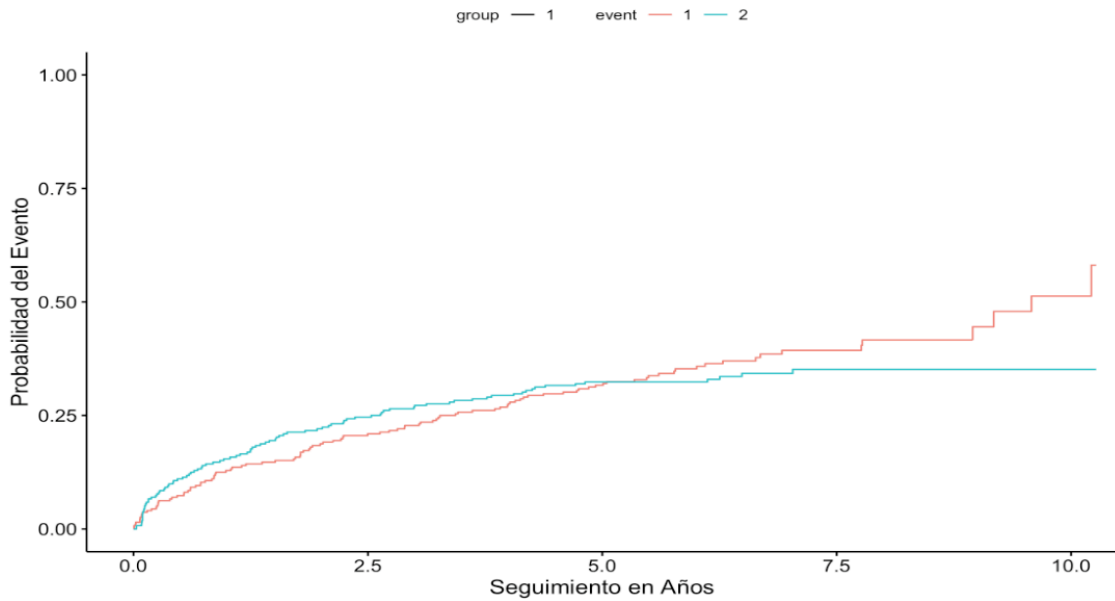


Ilustración 43: Análisis de Riesgos Competitivos para MACCE y Mortalidad por todas causas en supervivientes al evento índice.

Posteriormente se confeccionó el modelo de riesgos competitivos para cada uno de los subgrupos, y los resultados se pueden apreciar en la [ilustración 44](#) y la [tabla 34](#).

Análisis de Riesgos Competitivos MACCE y Mortalidad por todas Causas

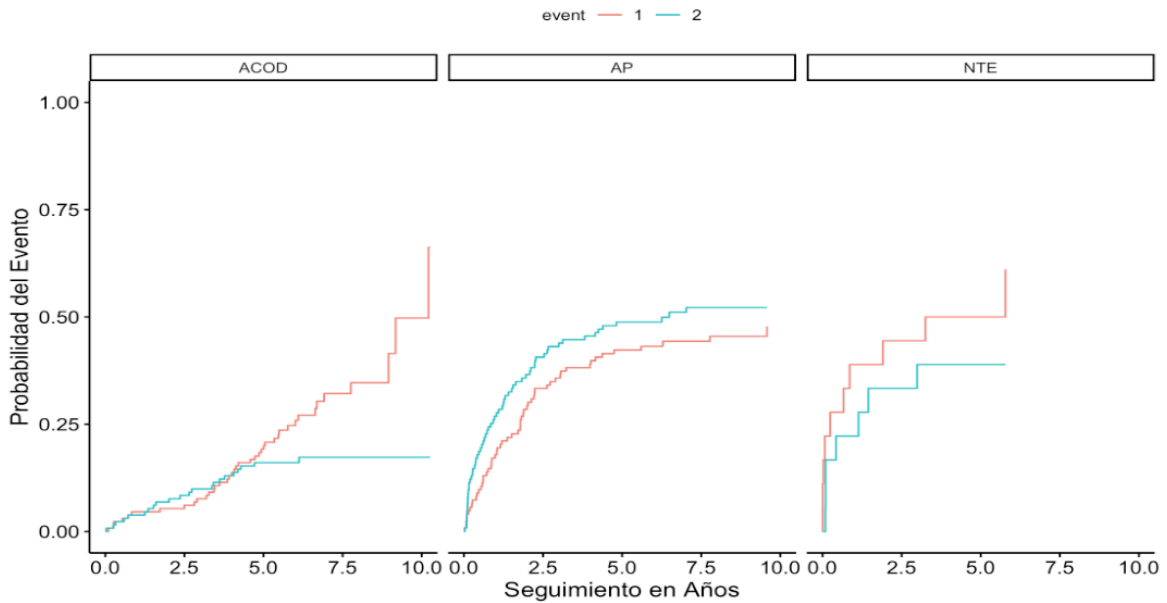


Ilustración 44: Grafico del Modelo de riesgos competitivos entre MACCE y Mortalidad por cualquier origen. Evento 1: "MACCE", Evento 2: "Mortalidad no Cardiovascular".

Modelo de Análisis de Riesgos competitivos para MACCE y Muerte No Cardiovascular

Años de Seguimiento/ Porcentajes de evento por subgrupo:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NTE MACCE (%)	38.8%	44.4%	44.4%	50.0%	50.0%	ND	ND	ND	ND	ND
NTE Muerte no CV (%)	22.2%	33.3%	38.8%	38.8%	38.8%	ND	ND	ND	ND	ND
AP MACCE (%)	17.8%	29.2%	35.7%	39.0%	42.2%	43.1%	44.3%	45.4%	45.4%	ND
AP Muerte no CV (%)	26.8%	36.5%	43.9%	45.5%	48.7%	48.7%	51.0%	52.2%	52.2%	ND
ACOD MACCE (%)	4.5%	5.3%	7.6%	13.7%	19.1%	24.6%	32.1%	34.6%	41.5%	49.7%
ACOD Muerte no CV (%)	3.8%	6.8%	9.9%	12.9%	16.0%	16.0%	17.2%	17.2%	17.2%	17.2%

ACOD: Anticoagulante oral directo, AP: Antiagregante plaquetario, CV: Cardiovascular, MACCE: Major Acute Cerebral and Cardiovascular Event, ND: No disponible, NTE: No tratamiento específico.

Tabla 33: Modelo de Riesgos Competitivos para MACCE y Muerte no cardiovascular

6.16. ACV isquémico y AIT recurrentes

Se recopilaron a lo largo del estudio los nuevos ACV isquémicos y AIT que se presentaron en la población a estudio durante el seguimiento. En total se registraron 67 ACV/AIT recurrentes, y el grupo que más re-eventos presentó (en números absolutos y porcentaje) fue el de pacientes asignados a antiagregación plaquetaria (n= 48 eventos), seguidos de los ACOD (n=14 eventos) y finalmente los no asignados a tratamiento específico (n = con 4 eventos). La mayoría de los ACV/AIT recidivantes fueron el primer evento cardiovascular en la historia de los pacientes durante el seguimiento, es decir, el MACCE más próximo al evento índice.

Respecto a la temporalidad en la presentación del nuevo ACV isquémico, el tiempo mínimo entre el evento índice y el nuevo evento fue de 5 días, con mediana de 2.4 años. El intervalo presentado entre el ACV índice y el evento recurrente fue más largo en los pacientes asignados a ACOD con una mediana de 5.5 años (Q₁: 3.5, Q₃: 6.7) existiendo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los subgrupos.

En la [tabla 34](#) se presentan el número, porcentajes de eventos y los tiempos hasta el evento recurrente para cada subgrupo.

Estrategia Terapéutica	AP (N=127)	ACOD (N=134)	NTE (N=18)	Total (N=279)	Valor de p
Nuevo ACVi/AIT	48	14	5	67	0.716 ¹
Distribución del ACVi/AIT en cuanto a MACCE					
MACCE 1	39 (81.2%)	11 (78.6%)	4 (80.0%)	54 (80.6%)	
MACCE 3	3 (6.2%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	5 (7.5%)	
MACCE 7	6 (12.5%)	1 (7.1%)	1 (20.0%)	8 (11.9%)	
Tiempo ACVi-Recurrencia Mediana años (Q ₁ , Q ₃)	0.9 (0.2, 1.9)	5.5 (3.5, 6.7)	0.5 (0.1, 1.4)	2.4 (0.6, 5.6)	< 0.001 ²

ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACV: Accidente cerebrovascular isquémico, AIT: Accidente isquémico transitorio, AP: Antiagregantes plaquetarios, MACCE: Major acute cardiovascular and cerebral events, NTE: No tratamiento específico, Q₁: Primer Cuartil, Q₃: Tercer Cuartil. ¹Fisher's Exact test, ²Kruskal-Wallis Rank sum test.

Tabla 34: Recurrencia ACVi/AIT y tiempo de presentación

6.16.1. Análisis de regresión logística de Cox para la recurrencia de ACV/AIT

A) Análisis univariante para la recurrencia de ACV/AIT

Se procedió a la realización del análisis univariante para la recurrencia del evento ACV/AIT en la población superviviente al evento índice. Como base de comparación se utilizó al subgrupo asignado a la estrategia de prevención secundaria con antiagregación plaquetaria.

Los resultados de este análisis (tabla 35) relevaron que pertenecer al subgrupo asignado a ACOD constituye un factor protector para la recurrencia de ACV/AIT cuando se compara con la población de referencia, con un HR de 0.11 (IC 95%: 0.06 - 0.20, $p < 0.001$). De la misma forma, no había diferencias de HR entre el subgrupo sin tratamiento específico y el subgrupo de antiagregantes plaquetarios ($p = 0.993$). La edad se reveló un factor de riesgo encontrado en este análisis, con un HR de 1.07 (IC 95%: 1.03 - 1.11, $p < 0.001$). Es interesante mencionar que haber padecido previamente de insuficiencia cardíaca presentó un HR del 1.58 sin lograr significación estadística $P = 0.065$, dado que este parámetro se encuentra incluido en las escalas de riesgo tromboembólico.

En cuanto a las escalas de riesgo, tanto el CHADS₂ como el CHA₂DS₂-VASc no mostraron asociación significativa a la recurrencia de eventos. Por lo contrario, el HASBLED score obtuvo una asociación al evento, con HR de 1.45 (IC 95%: 1.51 - 1.85, $p = 0.002$). Finalmente, tanto el Charlson Score (HR de 1.24 [IC 95%: 1.11 - 1.38, $p < 0.001$]) como el Rankin Score al alta

(HR: 1.98 [IC 95%: 1.38 - 2.83, $p = <0.001$]) se han asociado positivamente al evento. Ninguno de los parámetros ecocardiográficos logro asociaciones estadísticamente significativas.

En la [tabla 35](#) se presentan los resultados obtenidos del análisis univariante y multivariante para recurrencia de ACV/AIT.

Variables	Análisis Univariante				Análisis Multivariante		
	HR:	IC: 95%	Valor de P	ND	HR:	IC: 95%	Valor de P
ACOD	0.11	0.06 - 0.20	< 0.001	0	0.12	0.06 - 0.25	< 0.001
No tratamiento Específico	0.99	0.39 - 2.50	0.993	0	1.09	0.41 - 2.88	0.861
Edad	1.07	1.03 - 1.11	< 0.001	0	1.01	0.97 - 1.05	0.489
Sexo (Masculino)	1.12	0.69 - 1.81	0.634	0			
HTA	1.92	0.95 - 3.89	0.068	0	1.60	0.75 - 3.45	0.219
DM	1.14	0.68 - 1.91	0.599	0			
Hemorragia Previa	1.20	0.62 - 2.29	0.579	1	0.64	0.30 - 1.36	0.253
Insuficiencia Renal Crónica	1.09	0.65 - 1.83	0.729	1	0.60	0.33 - 1.07	0.087
TFG	0.99	0.98 - 1.00	0.315	0			
ACV isquémico previo	1.40	0.84 - 2.33	0.185	0			
Insuficiencia Cardíaca Previa	1.68	0.96 - 2.92	0.065	0	1.13	0.58 - 2.21	0.7029
SCA Previo	1.20	0.64 - 2.25	0.553	0			
CHADS2 Score	1.13	0.93 - 1.37	0.210	0			
CHA2DS2-VASC Score	1.12	0.97 - 1.31	0.117	0	0.96	0.79 - 1.16	0.694
HASBLED	1.45	1.15 - 1.85	0.002	0	1.24	0.86 - 1.80	0.241
NIHSS Inicial	1.00	0.94 - 1.07	0.891	145			
NIHSS Alta	0.88	0.67 - 1.14	0.342	182			
Rankin Score Previo	1.42	0.76 - 2.65	0.272	221			
Rankin Score Alta	1.98	1.38 - 2.83	< 0.001	185			
Barthel Score Previo	1.03	0.98 - 1.07	0.158	260			
Barthel Score Alta	0.97	0.94 - 1.00	0.140	252			
Charlson Score	1.24	1.11 - 1.38	< 0.001	6	1.08	0.91 - 1.29	0.358
FEVI	0.98	0.95 - 1.01	0.354	110			

ACOD: Anticoagulantes orales directos, ACV: Accidente cerebrovascular, DM: Diabetes Mellitus, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HR: Hazard Ratio, HTA: Hipertensión Arterial, IC: Intervalo de confianza, ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; ND: No disponible, NTE: No tratamiento específico, TFG: Tasa de filtrado glomerular.

Tabla 35: Análisis Univariante y Multivariante para recurrencia ACV/AIT.

B) Análisis multivariante para la recurrencia ACV/AIT

Se elaboró el análisis multivariante con el modelo de Cox para el evento ACV/AIT durante el seguimiento. El grupo de referencia de estrategia terapéutica fue asignado a antiagregación plaquetaria, y se incluyeron además otras variables para ajuste basal o que se consideraron clínicamente importantes. Este análisis excluye los pacientes con alguna de las variables incluidas en el modelo faltantes, por lo que el número final de eventos analizados fue del 64.

El modelo final reveló que haber sido asignado a ACOD fue un factor protector independiente para la recurrencia del evento, con un HR del 0.12 (IC 95%: 0.05 - 0.24, $p < 0.001$), cuando se compara con el subgrupo de referencia (antiagregación). El resto de covariantes analizadas no mostraron asociaciones significativas desde el punto de vista estadístico.

En la ilustración 35 se resumen los resultados del análisis multivariante para la recurrencia de ACV isquémico o AIT.

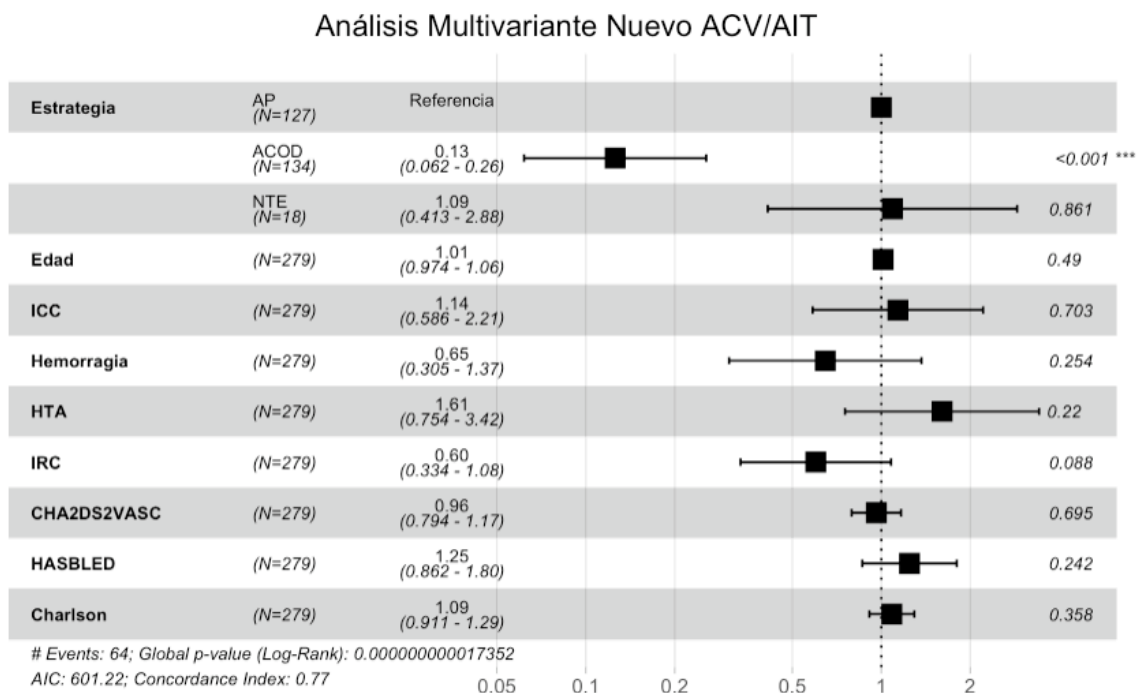


Ilustración 45: Modelo análisis multivariante para recurrencia ACV/AIT.

Se comprobó la no violación de las asunciones del modelo de riesgos proporcionales de Cox mediante la prueba de riesgos proporcionales y los correspondientes gráficos de residuos de Schoenfeld.

6.16.2. Modelo de Predicción por “Stepwise Analysis” para la recurrencia de ACVi/AIT

Se construyó el modelo predictivo para la recurrencia de ACVi/AIT usando una estrategia “stepwise” bidireccional y se incluyeron las variables utilizadas en el análisis multivariante de Cox.

El modelo final incluyó 272 pacientes, con un número total de eventos de 64. Las variables ser asignado a tratamiento con ACOD y la escala HAS-BLED se mantuvieron como dos factores predictores de eventos, logrando además significancia estadística en el modelo final.

6.17. Eventos Hemorrágicos

Como se anotó previamente, los eventos hemorrágicos fueron analizados de manera específica y por separado en una sección diferente a los otros “MACCE”. Para el análisis de los eventos hemorrágicos se agruparon dichos eventos según la localización anatómica del sangrado y el contexto clínico. Adicionalmente, se clasificó para cada evento la relevancia clínica del sangrado utilizando la escala “TIMI Bleeding Criteria” de cara a la valoración de la severidad y el impacto clínico de cada uno de los eventos.

Para la cohorte de pacientes que sobrevivieron al evento índice, es decir 279 pacientes, se registraron 47 eventos hemorrágicos que generaron consulta al sistema sanitario y han quedado registrados, por lo que han sido considerados de relevancia clínica. La distribución de dichos eventos por TIMI Bleeding Criteria fue: 12 eventos mayores, 23 eventos menores y 12 eventos mínimos.

En la [tabla 36](#) se representan los eventos hemorrágicos, por subgrupos de estrategia terapéutica y clasificación de severidad según el TIMI Bleeding Criteria.

Eventos Hemorrágicos clasificados por TIMI Bleeding Criteria

Estrategia Terapéutica	AP (N=127)	ACOD (N=134)	NTE (N=18)	Total (N=279)	Valor de p
<i>Evento Hemorrágico 1</i>					0.067 ¹
<i>Mayor</i>	5	3	0	8	
<i>Menor</i>	3	6	0	9	
<i>Mínimo</i>	0	8	0	8	
<i>Evento Hemorrágico 2</i>					0.354 ¹
<i>Mayor</i>	0	3	0	3	
<i>Menor</i>	2	3	0	5	
<i>Mínimo</i>	0	3	0	3	
<i>Evento Hemorrágico 3</i>					0.449 ¹
<i>Mayor</i>	0	1	0	1	
<i>Menor</i>	0	3	0	3	
<i>Mínimo</i>	0	1	0	1	
<i>Evento Hemorrágico 4</i>					0.326 ¹
<i>Menor</i>	2	0	0	2	
<i>Evento Hemorrágico 5</i>					0.678 ¹
<i>Menor</i>	2	1	0	3	
<i>Evento Hemorrágico 6</i>					0.525 ¹
<i>Menor</i>	1	0	0	1	
<i>Eventos totales</i>	15	32	0	47	

ACOD: Anticoagulantes orales directos, AP: Antiagregantes plaquetarios, Fisher's Exact Test, NTE: No tratamiento específico.

Tabla 36: Eventos hemorrágicos clasificados por TIMI Bleeding Criteria y subgrupos.

Es importante mencionar que en el subgrupo que no fue asignado a tratamiento específico no se registraron eventos hemorrágicos. Dado lo anterior y para realizar la construcción de modelos, el análisis univariante, multivariante y los modelos de predicción fueron obtenidos con base en dos grupos, es decir los pertenecientes a AP y ACOD, siendo el AP la categoría de referencia.

En cuanto al momento en el que se presentaron los eventos hemorrágicos para el conjunto de los subgrupos analizados, el tiempo mínimo desde el ACV índice al evento fueron 2 días, el máximo 10.2 años y la mediana de 26.8 años (Q₁: 8.01, Q₃: 61.20 meses). Por subgrupos, la tasa de incidencia de los eventos hemorrágicos fue de 1.66 pacientes/año para los ACOD y en el subgrupo de antiagregación plaquetaria de 0.62 pacientes/año de seguimiento.

Para la elaboración de las curvas de Kaplan-Meier, se tomó en cuenta el periodo comprendido desde el ACV índice hasta la ocurrencia de cualquier tipo de evento hemorrágico considerado de relevancia clínica.

En la [ilustración 46](#) se presenta las curvas de Kaplan-Meier para los eventos hemorrágicos incluyendo los tres subgrupos de supervivientes al evento índice. No test del log-rank para este evento no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos (p= 0.46).

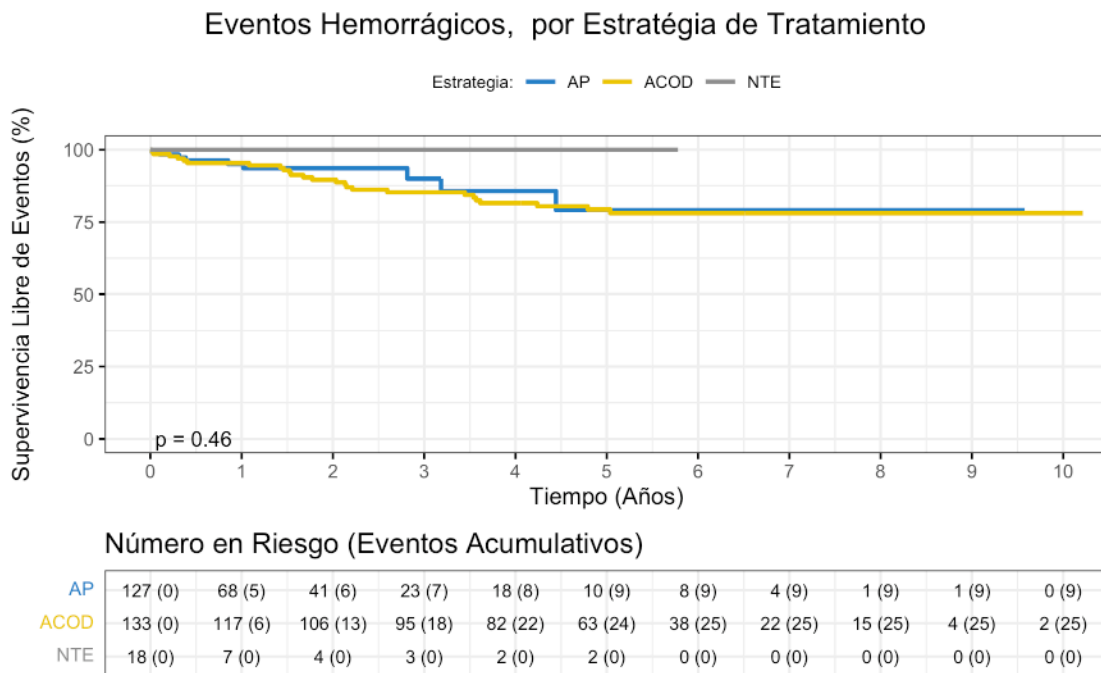


Ilustración 46: Kaplan-Meier para los eventos hemorrágicos incluyendo los 3 subgrupos de supervivientes al evento índice.

En el contexto de la ausencia de eventos hemorrágicos en el grupo NTE, también se decidió realizar la construcción de las curvas de Kaplan-Meier para los dos subgrupos supervivientes que, si habían presentado eventos hemorrágicos, es decir AP y ACOD. En los resultados, de nuevo no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos con una $p=0.54$.

En la [ilustración 47](#) se expone la comparativa mediante las curvas de Kaplan-Meier para eventos hemorrágicos entre AP y ACOD.

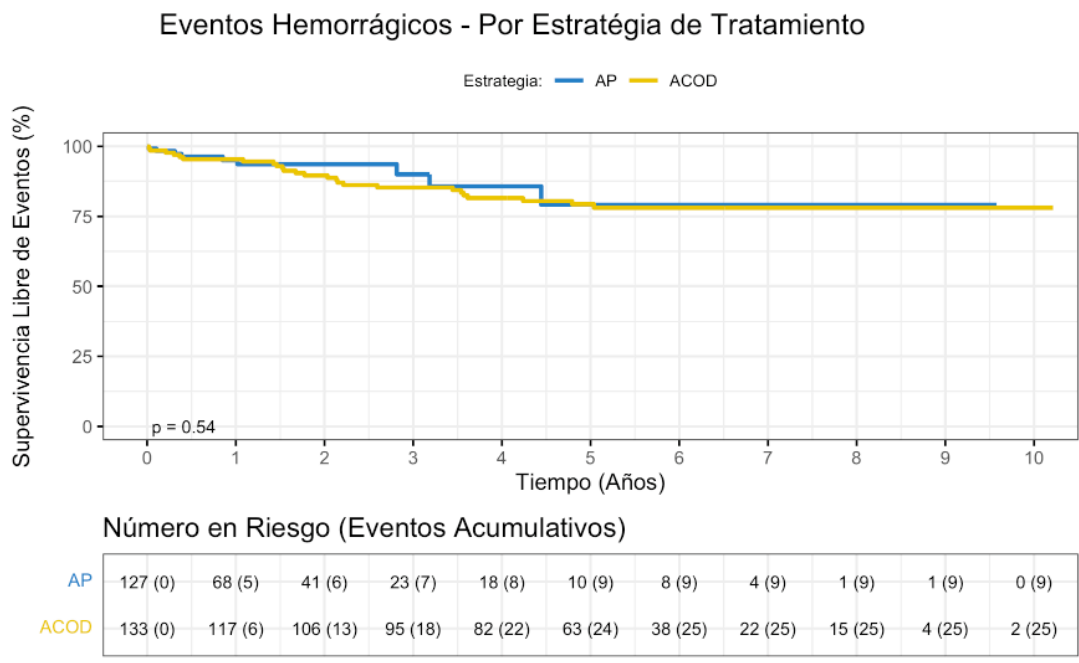


Ilustración 47: Kaplan-Meier para eventos hemorrágicos comparativa entre AP y ACOD

6.17.1. Análisis de regresión logística de Cox para los eventos hemorrágicos

A) Análisis univariante para los eventos hemorrágicos

El análisis univariante para eventos hemorrágicos se confeccionó teniendo como base de referencia al grupo asignado a los antiagregantes plaquetarios. Se han excluido a los pacientes que fallecieron durante el evento índice y a los pacientes bajo NTE por el hecho de no presentar eventos hemorrágicos durante el seguimiento.

El grupo asignado a ACOD se evidenció un ligero aumento del riesgo hemorrágico comparado con el subgrupo de referencia, sin llegar a la significación estadística (HR del 1.27 [IC 95%: 0.58 - 2.79, $p=0.540$]). En lo referente a las características clínicas, el antecedente de hemorragia previa se identificó como un factor de riesgo para un nuevo evento hemorrágico con un HR de 2.37 (IC 95%: 1.06 - 5.29, $p<0.034$). Ni el CHA₂DS₂-VASC ni el HAS-BLED en este contexto fueron asociados a este evento en la comparación de dichos subgrupos.

El resumen de los datos obtenidos en el análisis univariante se encuentra recogido en la [tabla 37](#).

B) Análisis multivariante para los eventos hemorrágicos

Se procedió a la construcción de análisis multivariante empleando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El modelo se ajustó por las características basales de los subgrupos y se incluyeron las variables que resultaron estadísticamente significativas en el modelo univariante o con interés clínico respecto a los eventos hemorrágicos. De nuevo se excluyó a los pacientes del grupo no asignado a tratamiento específico. Este análisis excluye los pacientes con alguna de las variables incluidas faltantes, por lo que el número final de eventos analizados fue del 34.

Los resultados del modelo mostraron que tener un antecedente de un evento hemorrágico previo fue un factor independiente para un nuevo evento, con un HR del 3.04 (IC 95%: 1.31 - 7.08, $p=0.00963$), comparado con el subgrupo de referencia. Asimismo, la presencia de cirrosis se identificó como factor de riesgo, con un HR del 3.55 (IC 95%: 1.03 - 12.25, $p=0.044$). De otra

parte, el ser asignado a tratamiento con ACOD no mostró asociación independiente y estadísticamente significativa con los eventos hemorrágicos HR:1.45 (IC 95%: 0.58 - 3.58, $p=0.411$). En la [tabla 37](#) se encuentran los resultados obtenidos en el análisis multivariante.

Variables	Análisis Univariante				Análisis Multivariante		
	HR	IC 95%	Valor de p	ND	HR	IC 95%	Valor de p
ACOD	1.27	0.58 - 2.79	0.540	1	1.45	0.58 - 3.58	0.418
Edad	1.00	0.96 - 1.04	0.715	1	1.02	0.97 - 1.07	0.374
Sexo (Masculino)	0.93	0.47 - 1.84	0.852	1	1.02	0.50 - 2.08	0.945
Tabaquismo	1.08	0.67 - 1.74	0.741	1			
HTA	1.01	0.45 - 2.24	0.971	1	1.02	0.45 - 2.31	0.956
DM	0.66	0.30 - 1.47	0.319	1			
Cirrosis Hepática	3.10	0.94 - 10.17	0.061	1	3.55	1.03 - 12.25	0.044
Alcoholismo	1.28	0.53 - 3.10	0.580	2			
Hemorragia Previa	2.37	1.06 - 5.29	0.034	2	3.04	1.31 - 7.08	0.009
Insuficiencia Renal Crónica	0.76	0.35 - 1.64	0.493	2	0.58	0.25 - 1.31	0.190
TFG	0.99	0.98 - 1.01	0.777	1			
ACV previo	0.65	0.28 - 1.50	0.318	1			
Insuficiencia Cardíaca Previa	0.94	0.39 - 2.28	0.901	1			
SCA Previo	0.51	0.15 - 1.70	0.279	1			
CHADS ₂ Score	0.86	0.67 - 1.11	0.260	1			
CHA ₂ DS ₂ -VASC	0.88	0.72 - 1.08	0.228	1			
HASBLED Score	1.12	0.78 - 1.61	0.521	1			
NIHSS Inicial	0.97	0.91 - 1.03	0.413	137			
NIHSS Alta	0.79	0.60 - 1.04	0.094	167			
Charlson Score	1.02	0.86 - 1.21	0.791	6			
FEVI	0.97	0.93 - 1.01	0.224	100			

ACOD: Anticoagulante oral directo, ACV: Accidente cerebrovascular, DM: Diabetes Mellitus, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HR: Hazard Ratio, HTA: Hipertensión arterial, IC: Intervalo de confianza, ND: No disponible, SCA: Síndrome coronario agudo, TFG: Tasa de filtrado glomerular.

Tabla 37: Análisis Univariante y Multivariante para eventos hemorrágicos.

En la **ilustración 48** se presenta el “Forest Plot” para el análisis multivariante de los eventos hemorrágicos.

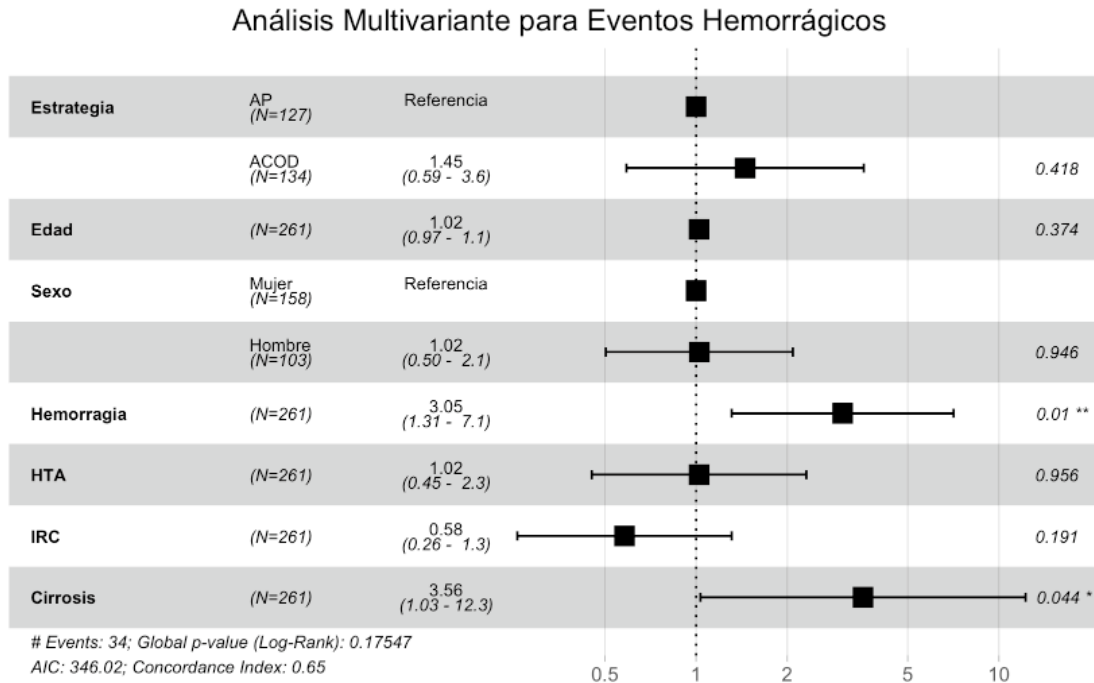


Ilustración 48: “Forest Plot” del Análisis Multivariante para Eventos Hemorrágicos.

Se comprobó la no violación de las asunciones del modelo de riesgos proporcionales de Cox mediante la prueba de riesgos proporcionales y los correspondientes gráficos de residuos de Schoenfeld para las variables incluidas en el modelo.

6.17.2. Modelo de predicción por “Stepwise Analysis” para eventos hemorrágicos

Se procedió a la elaboración del modelo predictivo para los eventos hemorrágicos, usando los dos grupos supervivientes con eventos, es decir ACOD y AP. El modelo “stepwise” fue bidireccional y se incluyeron las siguientes variables: estrategia en prevención secundaria, edad, sexo, antecedente de hemorragias previas, HTA, IRC y cirrosis hepática.

El modelo final incluyó 258 pacientes, con un número total de eventos de 34. De nuevo, el antecedente de haber padecido un evento hemorrágico previo fue un factor predictor importante para eventos hemorrágicos, con un HR de 2.45 (IC 95%: 1.09 – 5.47, P=0.029). El diagnóstico previo de cirrosis fue identificado como la segunda variable independiente, con un HR de 3.55 (IC 95%: 1.08 – 11.66, P=0.028).

El resumen del modelo predictivo para eventos hemorrágicos se expone en la [tabla 38](#).

Modelo Stepwise Análisis para Eventos Hemorrágicos

(N=258, Eventos:34)

<i>Variables</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Antecedente Hemorrágico</i>	2.45	1.09 – 5.47	< 0.029
<i>Cirrosis Hepática</i>	3.55	1.08 – 11.66	0.028

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza.

Tabla 38:Modelo Stepwise Análisis para Eventos Hemorrágicos

7. Discusión

7. Discusión

Este estudio sugiere que los anticoagulantes de acción directa son alternativas eficaces y seguras en una población con elevado riesgo cardioembólico (edad avanzada, escalas de riesgo elevadas, múltiples patologías concomitantes, entre otras características). Esta población en particular ya ha sufrido un AVC/AIT de origen cardioembólico y precisa de estrategias de prevención secundaria seguras y efectivas para evitar nuevos eventos. Antes de la introducción de los ACOD en el mercado español, la población analizada en este estudio era mayoritariamente asignada a terapia antiplaquetaria o ausencia de una estrategia antitrombótica específica en prevención secundaria, lo que conlleva a una mayor mortalidad general, más eventos cardiovasculares incluyendo la recurrencia de los ACV/AIT.

También se destaca como hallazgo de este estudio, la alta mortalidad y discapacidad que se presentó durante y posteriormente el evento índice, lo que es concordante con lo previamente descrito en la literatura sobre el grado de discapacidad y lesión infligido por el ACV cardioembólico. Por lo anterior, estrategias efectivas de prevención primaria y secundaria son de importancia capital en este contexto clínico.

Adicionalmente, se destacan aspectos para mejorar en la práctica clínica como la mejor documentación en las historias clínicas, lo que incluye el uso de escalas de riesgo y valoración que aumenten la objetividad de la información clínica y pronóstica de los pacientes afectados. De la misma manera, el énfasis en el abordaje multidisciplinario de estos pacientes y la toma de decisiones terapéuticas complejas por parte de equipos bien consolidados podrían aportar desde puntos de vista terapéutico, de bienestar y pronósticos.

7.1.1. Prevención secundaria del ACV cardioembólico

Como se ha detallado previamente, el ACV isquémico de origen cardioembólico en contexto de FA/Flutter, constituye actualmente una de las patologías con más repercusiones a nivel de mortalidad, morbilidad y discapacidad para los pacientes. De igual forma, genera una elevada carga sanitaria, social y económica. También se ha detallado en este estudio que esta

enfermedad que es particularmente letal, incapacitante y recurrente cuando se compara con otras etiologías de ACV isquémico.

La prevención secundaria de este tipo de eventos toma una mayor dimensión cuando se tiene en cuenta que en EEUU aproximadamente 795.000 pacientes sufren un ACV isquémico anualmente y que, de estos, 185.000 pacientes padecen una recurrencia del ACV (5). Por fortuna, se ha podido determinar que la adopción de estrategias terapéuticas adecuadas en este contexto clínico es capaz de reducir la recurrencia de eventos (89). Más específicamente, en cuanto al ACV isquémico por FA/Flutter, el riesgo de recurrencia a corto plazo oscila entre 0.5 a 1.3 % por día durante los primeros 14 días posteriores al evento índice (90,91). Lo anterior hace patente la importancia de la pronta instauración de terapéutica para prevención secundaria apropiada en estos pacientes.

El estudio INTERSTROKE fue un estudio internacional y multicéntrico en el que se incluyó a 13.447 pacientes con sus respectivos controles. Se pudo establecer qué, para la población general que ha padecido un ACV isquémico o hemorrágico, existen 10 factores de riesgo independientes y modificables asociados un 90% de las recurrencias del ACV isquémico, entre estos factores se modificables o susceptibles de tratamiento se encuentran: HTA, Diabetes Mellitus, patologías cardíacas, DLP, obesidad (particularmente obesidad central), niveles de actividad física, hábitos alimenticios, tabaquismo activo, consumo de alcohol, factores psicológicos (92). Del anterior estudio, se puede deducir que conocer a la población a la que se brinda asistencia sanitaria y abordar de manera holística los diferentes aspectos clínicos y sociales relacionados con dichos factores modificables, puede en consecuencia aumentar nuestra capacidad de disminuir la recurrencia y los problemas derivados de un nuevo evento.

Esta tesis realiza un análisis y describen detalladamente las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes que han padecido un ACV de probable etiología cardioembólica en nuestro medio. También procura identificar los factores de riesgo específicos relacionados con la recurrencia dichos eventos. Uno de los principales pilares en prevención secundaria del ACV isquémico de origen cardioembólico causado por FA/Flutter consiste en la instauración de tratamiento apropiado con TAO. Los pacientes seleccionados se consideraron como no tributarios a TAO con AVK y han sido asignados terapias alternativas o ausencia de

tratamiento específico, lo anterior en el ámbito de la prevención secundaria. Este estudio presenta un seguimiento extenso de estos pacientes, reportando y analizando importantes eventos clínicos como: mortalidad por todas causas, mortalidad de origen cardiovascular, eventos cardiovasculares isquémicos y hemorrágicos. Se examinan las variables independientes y predictoras en la presentación y recurrencia de estos eventos. Asimismo, se exploran los motivos y actores en la toma de la decisión de no iniciar terapia de anticoagulación oral, lo anterior en una población en la que se ha demostrado un amplio beneficio derivado de la TAO con AVK.

En nuestro conocimiento, y en lo actualmente publicado en la literatura médica, éste es el primer estudio a nivel de nuestro hospital y de la zona del Valles Occidental que abarca específicamente esta problemática, por lo que sus resultados pueden llegar a ser punto de partida para generación de otras hipótesis, cambios en la práctica clínica e instauración de programas específicos encaminados a la atención de dicha población. La población seleccionada posee un elevado riesgo de recurrencia del ACV isquémico y también la presentación de otros eventos cardiovasculares relevantes, ambos con implicaciones pronósticas a múltiples niveles.

7.1.2. Perfil clínico de los pacientes y características basales

Uno de los objetivos principales del presente estudio fue caracterizar la población afectada de ACV isquémico de etiología cardioembólica en nuestra zona de referencia. La cohorte estudiada posee características clínicas particulares: son pacientes con edad avanzada, mayoritariamente de sexo femenino, con una alta carga de comorbilidad, discapacidad y fragilidad. Asimismo, las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico posicionan a gran parte de esta población en una situación clínica de alto riesgo, tanto para recurrencias de ACV/AIT como para sangrados.

Se ha demostrado previamente que el perfil clínico de los pacientes con ACV cardioembólico puede variar en comparación con los ACV isquémicos de otras etiologías (93). Por lo que la evaluación minuciosa de sus características clínicas podría generar en conjunto una respuesta útil para sus equipos médicos, que podrán usar esta información para decidir la terapia más

adecuada para cada paciente. De esta forma, estos resultados pueden ser usados para aumentar calidad de vida de estos pacientes, optimizar su rehabilitación y mejorar su pronóstico.

7.1.2.1. Características etarias y sus implicaciones

Los resultados de nuestro estudio corroboran una edad avanzada de la población estudiada, con una mediana edad de 82.0 años (Q₁: 77.5, Q₃: 89.0). También se observó que el perfil etario de los pacientes difiere según la estrategia terapéutica adoptada o su supervivencia al evento índice. Así mismo, en la comparación entre los subgrupos, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas para la edad. Profundizando en estas diferencias, se observa cómo pacientes asignados a prevención secundaria con ACOD fueron los más jóvenes (mediana 77.0 años, Q₁: 71.0, Q₃: 81.7), comparados con los pacientes que fueron asignados a antiagregación plaquetaria (mediana de 85.0 años, Q₁: 81.0, Q₃: 89.0).

Dentro de la comunidad médica la edad respecto al tratamiento con fármacos anticoagulantes ha sido motivo de preocupación científica e investigación. El dilema se genera cuando los pacientes de edad avanzada que tienen indicación de TAO son más proclives tanto a los eventos isquémicos como hemorrágicos, en un comportamiento simultaneo del aumento de ambos tipos de eventos. Para ilustrar esta problemática, se puede analizar un estudio que incluyó 4.202 pacientes seguidos en clínicas de anticoagulación. El estudio tenía como finalidad indagar sobre el comportamiento de la edad en relación con los eventos isquémicos y hemorrágicos. Se pudo estimar que la incidencia de evento hemorrágicos mayores se incrementó desde 1.5 por 100 pacientes-año en los menores de 60 años a 4.2 por 100 pacientes-año en los mayores de 80 años. Simultáneamente, el riesgo de eventos trombo-embólicos también se incrementó pasando a ser de 1.0 por 100 pacientes-año en los menores de 60 años a 2.4 por 100 pacientes-año en los mayores de 80 años (94).

Adicionalmente, está claro que existe una baja representatividad de las poblaciones más mayores en los ensayos clínicos. En este estudio todos los subgrupos analizados presentaron una media de edad superior cuando se comparan con los estudios pivótales de los ACOD, y también

estudios previamente publicados de antiagregación y anticoagulación con AVK como por ejemplo EAFT y el BAFT (33,39,61,62,64,95).

Para solventar el problema de representatividad de los pacientes geriátricos y evaluar tanto la efectividad como la seguridad de la TAO se han llevado cabo diferentes estudios. En un metaanálisis cuyo objetivo fue determinar la efectividad y seguridad de los ACOD en comparación con Warfarina en pacientes con FA mayores de 75 años, se seleccionaron 5 subestudios procedentes de los estudios aleatorizados de los ACOD, que comprendieron 29.135 pacientes. Se demostró que los ACOD fueron más efectivos que la Warfarina en el manejo de la FA, siendo el Apixaban el fármaco con mejor perfil de seguridad y eficacia (96). Los resultados de este metaanálisis están en concordancia con otros estudios en los que se encuentran similares resultados (97,98).

Las guías actuales para el manejo de FA/Flutter se posicionan en contra de la antiagregación plaquetaria como terapéutica para la prevención primaria y secundaria del ACV isquémico cardioembólico, independientemente de la edad de los pacientes (7). Adicionalmente, en algunos estudios se ha observado que en el manejo de la FA/Flutter el uso de antiagregación plaquetaria puede ser inefectivo y posiblemente deletéreo, particularmente en población de edad avanzada (99,100).

Estos resultados con poblaciones de edad más similar a la nuestra están en concordancia con los datos obtenidos en este trabajo, ya que no hemos encontrado beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares o recurrencia de AIT/ACV en las poblaciones con tratamiento antiplaquetario.

En este estudio, los clínicos que evaluaron y trataron a los pacientes durante el evento índice, consideraran la edad y los factores clínicos que la acompañan en la toma de decisiones en cuanto a no asignación TAO con AVK. La decisión de no iniciar TAO se relacionó mayoritariamente con el riesgo de futuros eventos hemorrágicos, además de la restricción y no disponibilidad de ACOD el periodo inicial del estudio.

Después de la introducción de los ACOD en el mercado español, los pacientes signados a estos fármacos en este estudio tenían una edad inferior a los otros grupos. Esto probablemente se relaciona con la preocupación inicial de los clínicos sobre si estos fármacos pudieran no ser seguros para pacientes de edad más avanzada y con elevado riesgo de sangrado. Sin embargo, una vez ajustado por edad y comorbilidades, los ACOD siguieron evidenciando un perfil de seguridad y efectividad superior respecto a los otros dos grupos supervivientes. Por esta razón, en el contexto clínico de prevención secundaria del ACV cardioembólico, los ACODs parecen ser la opción más adecuada en la mayoría de los pacientes de nuestra población.

7.1.2.2. Género en el ACV cardioembólico por FA/Flutter Auricular

El sexo femenino representa la mayoría de los pacientes en cohorte general, es decir 63.3%. Como se ha establecido en las escalas de riesgo tromboembólico para la FA, el sexo femenino por sí mismo o en combinación con otros factores de riesgo exhibe un incremento en la presentación de eventos cardioembólicos (101,102), lo que, sumado a la mayor expectativa de vida, podría explicar que nuestra cohorte de prevención secundaria sea integrada mayoritariamente por mujeres (103).

Se ha descrito que la severidad del ACV isquémico en mujeres es comparativamente mayor a de los hombres, con tendencia a tener mayores áreas de afección isquémicas, peor funcionalidad y mayor necesidad de institucionalización (104). Lo anterior va en concordancia con los resultados comparativos entre los supervivientes y fallecidos (por todas las causas) al final de seguimiento en este estudio, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas por género en el análisis univariante, y la población femenina representó el 67.6% de los fallecidos (n=213). Sin embargo, una vez ajustado por edad, estrategia terapéutica y otros factores relevantes, este aumento de mortalidad en el sexo femenino dejó de ser significativo en nuestra cohorte de pacientes.

7.1.2.3. Características generales y comorbilidades

Como es natural en el contexto de prevención secundaria posterior a la ocurrencia de un ACV isquémico de etiología cardioembólica, la prevalencia de patologías identificadas como factores de riesgo cardiovascular fue frecuente en la cohorte general, por ejemplo, 319 pacientes (79.2%) eran hipertensos, y 119 eran diabéticos (29.5.7%).

El análisis de los diferentes subgrupos demostró diferencias significativas con respecto a las características clínicas, destacando las siguientes: la dislipemia estaba presente en 148 (el 37.7%) pacientes de la cohorte general, pero su prevalencia fue mayor en los pacientes asignados al grupo de ACOD con 65 pacientes (48.5%). También así, se encontró que los pacientes asignados a ACOD presentaban mayor prevalencia de tabaquismo respecto a los otros subgrupos. Asimismo, con respecto a la función y la insuficiencia renales crónica se encontraron diferencias significativas entre el subgrupo de pacientes que falleció durante el evento índice, ya que el 50.8% de sus integrantes cumplían criterios de insuficiencia renal crónica, comparado con el grupo superviviente que posteriormente fue asignado a ACOD (cuya tasa de filtrado glomerular tenía una media de 72.7 ml/min/1.73 m²).

Respecto a los eventos cardiovasculares previos al evento índice, en la cohorte global, 114 pacientes (28.4%) habían padecido un ACV isquémico y 67 pacientes (16.7%) un SCA. Tanto para el antecedente de ACV isquémico como SCA, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos. En lo concerniente a episodios previos de insuficiencia cardiaca, se encontraron diferencias significativas, con el subgrupo de no tratamiento específico con la mayor prevalencia de ICC y el menor el asignado a ACOD.

También se determinó la existencia previa de hemorragia clínicamente significativa en el 15.9% de los pacientes de la cohorte general, entre los subgrupos no existieron diferencias significativas.

En conclusión, en cuanto a las características basales, el perfil clínico difiere entre los subgrupos, con los pacientes asignados a ACOD exhibiendo menor edad, mayor peso corporal, menor prevalencia de ICC, mejor funcionalidad renal y a pesar de no ser significativo menores

porcentajes de hemorragias previas clínicamente significativas. Todas estas características ayudan a entender porque los equipos médicos, en una fase inicial de la entrada de estos nuevos fármacos en el mercado español, prefiriesen a este subgrupo para iniciar el tratamiento anticoagulante, ya que su riesgo de sangrado o complicaciones derivadas del tratamiento parecen ser inherentemente menores.

7.1.2.4. Peso corporal como subrogado de fragilidad y factor pronóstico en el ACV isquémico

Dentro de las características clínicas analizadas en nuestro estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los pacientes a lo largo de los subgrupos. El peso está asociado con la edad y puede llegar a reflejar el estado general del paciente y también es considerado como un rasgo de fragilidad (105). Este paralelismo está también reflejado en nuestro estudio, donde los pacientes que fallecieron durante el ACV índice exhibieron el menor peso de toda la cohorte con una mediana de 63.0 Kg (Q₁: 57.0 Q₃: 74.0). Este subgrupo, simultáneamente, es la población más mayor (con una mediana de edad de 87 años). Por lo contrario, los pacientes asignados a terapia con ACOD eran más jóvenes y fueron en los que se evidenció una mediana ponderal más alta 72.0 Kg (Q₁: 63.0, Q₃: 83.0).

En la literatura médica, se ha estudiado que el progreso de la edad está relacionado con el detrimento del margen homeostático de los pacientes, la disminución de la habilidad de afrontamiento situaciones metabólicas agudas y crónicas muchas veces relacionada pérdida involuntaria de peso, estados proinflamatorios y otras comorbilidades (106).

Se ha investigado la relación del peso de los pacientes y su pronóstico posterior a padecer un ACV, encontrándose correlaciones de interés clínico. En un estudio realizado con el objetivo de valorar la relación entre peso ponderal y pronóstico posterior a un ACV, se concluyó que el bajo peso era un factor de riesgo para la mortalidad a 12 meses, con un OR de 1.46 (IC 95%: 1.08 – 1.96). Adicionalmente, el grado de alta dependencia residual fue mayor en los pacientes de bajo peso, con un OR del 1.50 (IC 95%: 1.11 – 2.05) (107). Las asociaciones anteriores se reiteran en un metaanálisis que incluyó a 84.660 pacientes, y en sus resultados el bajo peso se relacionó con disminución de la supervivencia (HR 1.53 [IC 95%: 1.27 – 1.85])(108).

7.1.3. Riesgo hemorrágico y tromboembólico

7.1.3.1. Escalas de riesgo tromboembólico

En la cohorte general de estudio, se observó que la estimación de riesgo tromboembólico posicionó a la mayor parte de la población en riesgo alto en ambas escalas preseleccionadas (CHA₂DS₂-VASC y CHADS₂). Para el CHA₂DS₂-VASC no se encontró ningún paciente en riesgo bajo, por el contrario, 399 pacientes es decir el 99.1% fueron posicionados en riesgo moderado-alto, con una mediana de CHA₂DS₂-VASC de 6.0 (Q₁: 5.0, Q₃: 7.0) en la cohorte general. Nuestra población en prevención secundaria claramente supera el perfil de riesgo tromboembólico de los pacientes incluidos en la mayoría de los estudios previos, principalmente estudios pivótales de los ACOD (38,39,62,64).

El análisis por subgrupos de las escalas de riesgo tromboembólico evidenció que todos los subgrupos de estrategia terapéutica se encontraron bien distribuidas a nivel de puntuación de CHADS₂ y de CHA₂DS₂-VASC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar los resultados obtenidos vemos que la mediana del CHADS₂ en nuestra población fue de 4, lo que para dicha escala estima un riesgo anual de ACV isquémico del 4.8% y 6.7% del conjunto integrado por ACV, AIT y embolismo sistémico(101). Para el CHA₂DS₂-VASC se obtuvo una mediana de 6, lo que se traduce en un riesgo de ocurrencia del 9.7% para ACV isquémico y 13.6% para el conjunto de ACV, AIT y embolismo sistémico (101).

Los resultados anteriores demuestran que este estudio incluye una población con muy alto riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos. Por lo anterior, es importante ofrecer las mejores opciones terapéuticas disponibles, iniciando con una anticoagulación optima, junto con el tratamiento apropiado de otros factores de riesgo, para lograr una mejor la calidad de vida, disminuir la discapacidad y mejorar el pronóstico de esta población.

7.1.3.2. Valoración del riesgo hemorrágico

Uno de los aspectos fundamentales cubiertos por el estudio fue la estimación del riesgo hemorrágico en la población seleccionada, usando la escala HAS-BLED. Los resultados evidenciaron que el 51.9% (n= 209) de la cohorte general se encontraba en situación de alto riesgo hemorrágico y en riesgo intermedio el 47.4% (n= 191), y que únicamente una minoría de los pacientes (0.5%, n= 2) tenían una estimación de bajo riesgo. Para la cohorte general la mediana del HAS-BLED fue 3.0 (Q₁: 2.0 – Q₃: 3.0), lo que traduce en un riesgo anual de evento hemorrágico mayor entre 3.72% a 5.8% (109,110). En los análisis comparativos entre los subgrupos se encontraron diferencias significativas (p=0.007), ya que el grupo asignado a ACOD presentó la media más baja con 2.4 (\pm 0.9) y los pacientes asignados a antiagregación plaquetaria la más alta 2.8 (\pm 0.8).

Desde el punto de vista asistencial, se entiende que el riesgo hemorrágico en una población de dichas características es un motivo de preocupación para sus clínicos y generación de dilemas terapéuticos. El elevado riesgo de sangrado puede hacer que los clínicos se decanten por alternativas terapéuticas que pueden parecer más seguras a nivel hemorrágico, sacrificando la efectividad del tratamiento para recurrencias tromboembólicas.

Como se mencionó previamente, el perfil de prescripción cambia a lo largo del tiempo de inclusión, siendo cada vez menos frecuentes los pacientes reclutados asignados a antiagregación plaquetaria y aumentado las prescripciones de ACOD. Esto se puede explicar con el progresivo aumento de la experiencia de los clínicos en el uso de estos fármacos, asociado al incremento de la evidencia científica sobre el perfil de seguridad de los ACOD y al hecho de haberse introducido en el mercado reversores del efecto anticoagulante de estos fármacos en situaciones de emergencia (como por ejemplo el Idarucizumab). Por otra parte, es de destacar que ninguno de los pacientes incluidos en la cohorte general fue llevado a procedimientos como la oclusión de orejuela, lo que en contexto de una teórica contraindicación para la TAO probablemente debería ser una opción para explorar, ya que esta técnica tiene un buen perfil de seguridad y efectividad.

7.1.4. Valoración del grado de comorbilidad

La valoración de comorbilidad en la cohorte general con el Charlson Score arrojó una mediana puntuación de 6.0 (Q₁: 4.0 – Q₃: 7.0), lo que corresponde a un grado de comorbilidad severa (111,112). Para la cohorte general, el 69.7% (n= 274) se posicionó en esta situación seguida de grado de comorbilidad moderada en el 26.6% (n= 105). Para una puntuación de 6, el Charlson score estima una supervivencia a los 10 años de apenas 2% (111,112).

El análisis de la escala de Charlson en los diferentes subgrupos mostró diferencias significativas. El subgrupo de pacientes asignados a ACOD tiene mediana más baja (5.0, Q₁: 4.0, Q₃: 6.0), y los pacientes que fallecieron durante el evento índice o que supervivieran y fueron asignados a los antiagregantes plaquetarios la más elevada (mediana 6.0, Q₁: 5.0, Q₃: 7.0).

En este estudio, la prevalencia de comorbilidades previas se ha asociados de manera independiente al riesgo de padecer un ACV isquémicos. Adicionalmente, se ha demostrado una sinergia entre la edad y el incremento del número de comorbilidades respecto al ACV isquémico (113,114).

Está claro una vez más que la población estudiada es compleja desde el punto de vista clínico, la cual implica retos importantes y un manejo multidisciplinario.

7.1.5. Escalas de severidad y discapacidad

7.1.5.1. Valoración de la severidad y recuperación del déficit neurológico

Como se ha comentado previamente, el ACV isquémico cardioembólico presenta una mayor agresividad en cuando al déficit neurológico y el riesgo de recurrencias.

En este trabajo se evaluó la severidad de los eventos índice con la escala NIHSS. Los resultados del NIHSS en el momento inicial revelaron una media de 12.4 (± 7.5) para la cohorte general,

con una disminución para el momento del alta o pase a unidades de larga estancia hasta 3.3 (± 5.3).

La afección neurológica más severa por el ACV índice en el momento inicial correspondió, obviamente, a los pacientes que fallecieron durante el evento índice, con una media NIHSS inicial de 17.1 (± 6.3). En los demás grupos la afección por el ACV fue menos severa, situándose al déficit neurológico NIHSS inicial en los tributarios de ACOD del 9.0 (± 6.5). Los pacientes que sobrevivieron al ACV índice con mayor NIHSS inicial fueron en los que no se asignó terapéutica específica con una media NIHSS inicial del 14.9 (± 6.3). Nuestros resultados añaden al debate de como múltiples factores participan en la decisión de la elección del tratamiento de prevención secundaria, ya que los pacientes con menos secuelas parecen ser lo que se priorizan a la hora de escoger un tratamiento más agresivo para evitar recidivas tromboembólicas.

Se ha investigado la severidad del déficit neurológico en pacientes con ACV de origen cardioembólico por FA y se ha comparado con otras etiológicas del ACV isquémico. En un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 15.831 pacientes, cuyo objetivo fue determinar si el ACV cardioembólico por FA se asociaba al incremento de la severidad y mortalidad a 28 días, se demostró que el NIHSS inicial en el ACV por FA era superior al de otras etiológicas (mediana 12 vs 5: $p < 0.0001$) (115). El mismo estudio determinó que la FA está asociada a mayor mortalidad temprana de manera independiente (115).

La mayor severidad del déficit neurológico en el ACV de etiología cardioembólica puede ser explicada por varios fenómenos que culminan en mayor afección del territorio encefálico. Es más frecuente el compromiso de arterias de mayor calibre, y por su fisiopatología esta obstrucción es de carácter súbito, lo que no permite la instauración de circulación colateral. También se ha demostrado menor perfusión hemisférica en los pacientes que han padecido un ACV y que se encuentran en FA durante dicho evento (116).

En el momento del alta para los supervivientes del evento índice, de nuevo, los pacientes asignados a ACOD evidenciaron la mejor regresión del déficit neurológico, con una media de NIHSS al alta de 2.4 (± 3.8). Por el contrario, el subgrupo con mayor afección neurológica estimada con el NIHSS al alta, una media de 12.2 (± 9.4), fueron los pacientes antiagregados.

7.1.5.2. Valoración de la funcionalidad previa y posterior al ACV índice

Respecto a la escala de funcionalidad seleccionada, el Rankin Score modificado presentó un incremento importante posterior al evento índice. El Rankin previo al evento tenía una media de 1.2 (± 1.5) para la cohorte general, incrementándose al alta para 4.3 (± 2.2).

Los pacientes asignados a ACOD tenían una mejor funcionalidad basal, siendo la media del Rankin 0.5 (± 1.0) y los que fallecieron durante el evento índice la peor con media de 1.8 (± 1.4). De la misma forma, para el momento del alta, el Rankin Score mostró mejor autonomía para los pacientes asignados a ACOD, con media de 1.9 (± 1.5).

En cuanto a funcionalidad post-ACV, la evidencia científica publicada en la época previa al manejo invasivo del ACV isquémico ya había demostrado peores resultados neurológicos cuando la etiología del evento es cardioembólica. De la misma forma, un estudio retrospectivo más reciente, describió un buen resultado neurológico y funcional en el 63.7% de los pacientes con causa no cardioembólica y únicamente 39.4% en los ACV que tenían a la FA como su origen (115).

La valoración de las anteriores escalas en sus dos momentos respectivos denota varios aspectos. El primero a recalcar es la diferencia en las características basales de funcionalidad previa al ACV índice, y que los pacientes con menor funcionalidad basal presentarán una mayor severidad de la lesión infligida por el evento. El segundo aspecto, es que, en el momento del alta, pese a la disminución del déficit neurológico, se aumenta la discapacidad de todos los pacientes. El tercer aspecto es que, uno de los motivos más argumentados para no iniciar TAO en los pacientes en el contexto de prevención secundaria por parte de los equipos clínicos fue la severidad del déficit neurológico residual y la percepción de futilidad del tratamiento. Por ese motivo, la descripción de estas escalas de afección neurológica y discapacidad, son clave para entender la adopción subsecuente de estrategias terapéuticas en este estudio.

7.2. Motivos y actores determinantes en la decisión de No iniciar TAO

Para los pacientes que se alejaron de la terapia recomendada (es decir, asignados a antiagregación plaquetaria o simplemente no instaurando tratamiento específico), durante la revisión de las historias clínicas se procuró recolectar específicamente quien tomó la decisión, su contexto y también el motivo que influyó primordialmente esta actitud terapéutica.

Para entender dicho fenómeno, vale la pena situarse en nuestro contexto clínico de prevención secundaria de ACV isquémico cardioembólico, enfrentando una cohorte de pacientes de edad avanzada, riesgos tanto cardioembólico como hemorrágico elevados, alta comorbilidad y probablemente grados importantes de fragilidad previa.

Se encontró que los equipos médicos que atendieron al paciente son los que mayor peso toman en la actitud terapéutica en contra de iniciar la TAO. Dentro de los motivos argumentados, se encuentran la valoración riesgo/beneficio del equipo médico, riesgo de caídas, hemorragias previas y valoración de futilidad por las secuelas del ACV índice. Para los casos donde se pudo identificar el motivo y actor determinante, el equipo médico adoptó el 90.9% de las decisiones terapéuticas. De otra parte, pacientes, familiares y cuidadores rechazaron la TAO de forma minoritaria, y constituyen el 9.1% de los casos.

Las razones declaradas en este estudio para no introducir TAO no son nuevas ni específicas de nuestro entorno. Históricamente, muchos pacientes que tenían una indicación clara de TAO posterior a un ACV cardioembólico, eran asignados antiagregantes plaquetarios y no a otros fármacos disponibles (ej. Acenocumarol) (117). La resistencia de los clínicos a la TAO en este contexto puede provenir del riesgo hemorrágico derivado de los AVK, su complejo control y de sus complicaciones logísticas. La inquietud del clínico respecto a las complicaciones hemorrágicas derivadas del inicio de AVK están fundamentadas, ya que se ha descrito en pacientes con CHADS₂ mayor o igual a 4 que inician AVK post ACV cardioembólico tasa de hemorragias mayores del 16.7% (IC: 95%, 14.3% - 19.4%) a los 30 días, particularmente en pacientes con edades avanzadas (118). Posiblemente el mayor cambio en este aspecto ha sido el desarrollo

y comercialización de los ACOD, los cuales proveen un perfil de seguridad y efectividad que permite a los equipos médicos aplicar una TAO efectiva y segura (119).

Otra de las razones para no instaurar TAO en nuestro entorno fue el riesgo de caídas. Sin embargo, en el momento actual estas preocupaciones pueden considerarse obsoletas, ya que se han realizado estudios al respecto que demuestran que no existe un incremento en las hemorragias mayores en población geriátrica con alto riesgo de caídas (120).

7.3. Isquemia silente o subclínica

Uno de los aspectos más interesantes de los resultados surge cuando se compara el antecedente de haber padecido un ACV isquémico (registrado en la historia clínica) con la evidencia radiológica de haber tenido un ACV isquémico. Como se ha mencionado previamente, el antecedente clínico de ACV isquémico se registró en el 28.3% ($n=114$) de la cohorte general. Sin embargo, durante la exploración de neuroimagen durante el ACV índice, la cual fue mayoritariamente tomografía computarizada, se encontraron lesiones de carácter isquémico crónico tanto cortical como subcortical en el 40.9% ($n=165$). Asimismo, la discordancia entre ambos parámetros llega a ser del 12.6% (51 eventos).

En la literatura médica están ampliamente descritos los ACV isquémicos silentes, muchas veces encontrados de forma incidental en exploraciones (TC y RMN Cerebral) por una diversidad de síntomas. También se ha descrito que la evidencia radiológica de eventos subclínicos tiene implicaciones pronósticas relevantes. Por ejemplo, en un metaanálisis que incluyó pacientes con ACV isquémicos silentes, se demuestra que su presencia es un factor predictor independiente de un ACV isquémico sintomático, con un HR del 2.08 (IC 95%: 1.69 – 2.56, $p < 0.001$)(121). Adicionalmente, el mismo estudio sugiere que 1 de cada 5 adultos mayores han padecido un evento isquémico silente (121). Se ha demostrado que dichos eventos podrían tener repercusiones clínicas en forma de disfunción cognitiva, demencias y también aumento de mortalidad general (122).

Asimismo, se ha estudiado el impacto que tiene la FA subclínica en eventos cerebrovasculares silentes, por medio de la detección de episodios de frecuencia auricular rápida en portadores de marcapasos definitivos. Dichos episodios se pueden correlacionar electrocardiográficamente con FA. Se ha demostrado que padecer una FA subclínica se asocia a un incremento significativo de los ACV isquémicos o embolismo sistémico durante el seguimiento HR 2.49 (IC 95%: 1.28 – 4.85, $p= 0.007$)(123).

Los ACV isquémicos silentes también se asocian a la presencia de FA/Flutter. En un metaanálisis se incluyeron 5.317 pacientes provenientes de 11 estudios para establecer la relación entre la FA y los ACV silentes. Los resultados mostraron que tener episodios de FA es un factor de riesgo para un AVC silente, con un OR: 2.62 (IC 95%: 1.81 - 3.80) (124). Adicionalmente, se pudo establecer la prevalencia de ACV isquémico subclínicos en los pacientes con FA según la técnica de neuroimagen empleada, siendo para la RMN 40% y para el TC 22% (124).

Respecto a los infartos cerebrales silentes, cada vez se reconoce más que dichos hallazgos radiológicos deben ser interpretados, investigados y subsecuentemente tratados de forma pertinente por su valor pronóstico (125).

En nuestro escenario clínico, a la luz de la evidencia anteriormente mencionada, se puede hipotetizar que dichos pacientes podrían haber sufrido un evento silente diagnosticado o no previamente, y que si algún tratamiento fue instaurado este ha sido sub-óptimo para evitar recurrencias. Estos resultados nos hacen reflexionar sobre nuestra efectividad, tanto en prevención primaria para la detección precoz de la FA como en prevención secundaria para la detección de ACV silentes previos.

7.4. Rango terapéutico del INR durante el evento índice

Si bien es cierto que este estudio no estaba focalizado en los pacientes bajo TAO con AVK, 64 de los pacientes que se incluyeron en el estudio estaban siendo tratados con fármacos AVK hasta el evento índice. En estos pacientes, los resultados mostraron que únicamente el 31.2% estaba

dentro del rango terapéutico durante el evento. La gran mayoría, es decir 57.8%, presentó un INR infra terapéutico y el 10.9% de los pacientes estaba en rango supra terapéutico.

En nuestro medio, el CatSalud publicó en el 2018 las “Pautes per a l’harmonització de l’ús d’anticoagulants orals per a la prevenció de l’ictus i l’embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular”. En dicho documento de consenso, se establece que en el ámbito nacional del sistema de salud y de acuerdo con el posicionamiento de la agencia española del medicamento, los fármacos que deben ser priorizados en la prevención de los eventos cardioembólicos en contexto de FA son los AVK. De la misma manera, en este documento se remarca el objetivo terapéutico de un INR entre 2 a 3 para pacientes sin prótesis valvulares mecánicas. Adicionalmente, se advierte la disminución de la efectividad de dichos fármacos cuando el INR es menor de 2 (126). Respecto a la calidad optima del tratamiento, en este documento se especifica que el objetivo es mantener el tiempo en rango terapéutico (TRT) más alto posible, considerando un buen control un TRT ≥ 65 por método de Rosendall y un TRT $\geq 60\%$ por método directo (126).

A pesar del gran esfuerzo logístico, sanitario y de los pacientes que implica el control en rango terapéutico del INR, diferentes estudios en España han demostrado que la TAO con AVK dista de ser optima. Un ejemplo es el estudio CALIFA, el cual tenía como objetivo determinar la calidad de la TAO con AVK y sus factores asociados, y que concluyó que el 47.3% de la población estudiada tenía un mal control de TAO, con un tiempo medio en rango terapéutico de $63.8 \pm 25.9\%$ (127). Otros estudios nacionales han presentado resultados similares, uno de estos es el estudio FIATE, en el que se estudiaron las estrategias terapéuticas adoptadas para FA en el entorno de atención primaria. Se encontró que en el contexto de TAO con AVK, teniendo en cuenta los últimos 3 controles previos a la evaluación, únicamente el 33% tenía un INR en rango terapéutico en los 3 controles (128).

A pesar de no disponer de los datos de los seguimientos previos del INR de los 64 pacientes, es llamativo que únicamente el 31.4% se encontrara en rango terapéutico, lo anterior hace hipotetizar si un mejor control del INR o el uso de un fármaco con una predictibilidad mejor de rango terapéutico hubiese evitado el evento índice y probablemente eventos subsecuentes.

7.5. Cambio en los patrones de prescripción farmacológica durante el estudio

Se analizaron las conductas terapéuticas a lo largo del periodo de inclusión desde 2006 hasta 2016. Como norma general, se puede observar en dicho periodo un gradiente en cuanto a la disminución progresiva del uso de los antiagregantes plaquetarios en el escenario clínico de la prevención secundaria. Dicho comportamiento está marcado por la introducción de los ACOD en el mercado español, que tuvo su inicio el 2010 en nuestra cohorte. Posterior y progresivamente, el porcentaje anual de pacientes con ACOD se fue incrementando. Como ejemplo, para el año 2010, de los 18 pacientes incluidos, el 50% fueron asignados a antiagregación plaquetaria, el 5.5% no se asignó tratamiento específico y el 16.7% fueron asignados a ACOD, fallecieron durante el evento índice 5 pacientes es decir 27.8%; en cambio, para el año 2015, de los 65 pacientes incluidos ese año, los ACOD significaron el 61.5% del total, los antiagregantes plaquetarios el 12.3% y no tratamiento específico el 1.5%, para ese años fallecieron durante el evento índice el 24.6% de los incluidos.

El desarrollo de nuevos fármacos y tecnologías hace que las conductas terapéuticas aplicadas cambien a lo largo de los años. Analizando dicho fenómeno, el cambio en las recomendaciones de las guías de práctica clínica tiene un papel determinante en las decisiones del equipo médico. Por ejemplo, en la guía conjunta ACC/AHA/ESC 2006 para el manejo de FA, la terapia con Acido Acetil Salicílico se recomendaba como alternativa en los pacientes de bajo riesgo o los que presentaban contraindicación absoluta para TAO con AVK, con una recomendación de clase I y nivel de evidencia A (129). En la actualidad, las más recientes guías de diagnóstico y manejo de la FA de la ESC, publicadas en 2020, toman una posición contraria al respecto, afirmando que la monoterapia con antiagregantes plaquetarios es inefectiva en la prevención del ACV isquémico y que adicionalmente pueden suponer un riesgo potencial para los pacientes, particularmente en los mayores (7). Como resultado, se emite una recomendación Clase III nivel de evidencia A para la mono ó bi-terapia con antiagregantes plaquetarios. Adicionalmente, estas guías de práctica clínica se posicionan a favor de los ACOD sobre los fármacos AVK en los pacientes tributarios de TAO en prevención de eventos cardioembólicos, con una recomendación Clase I nivel de evidencia A (7).

En resumen, la publicación de evidencia científica actual, en la cuales se sustentan las ventajas de los ACOD, como no inferioridad y en algún caso superioridad para la prevención de eventos cardioembólicos, junto con el buen perfil de seguridad y su introducción al mercado local, probablemente motivaron a los clínicos hacia la utilización de dichos fármacos de forma más frecuente.

En el escenario particular de la prevención secundaria de ACV por FA/Flutter, en pacientes en los cuales es factible que por sus características basales se hubiese optado por antiagregación plaquetaria o no tratamiento específico previamente. La disponibilidad de los ACOD ha permitido un cambio de estrategia terapéutica y mentalidad hacia un tratamiento más seguro y eficaz.

7.6. Características ecocardiográficas diferencias entre subgrupos y posibles predictores

En estudios previos se ha demostrado que ciertas características ecocardiografías pueden llegar a ser predictoras de eventos cardioembólicos, como por ejemplo la disfunción ventricular o el grosor del septo interventricular, llegando a ser marcadores independientes de eventos (50).

En nuestra población, la FEVI estaba mayoritariamente preservada, con una mediana de 61% (Q₁: 55.0, Q₃: 67.0) y el septo interventricular se evidenció ligeramente hipertrófico con una mediana de 11mm de grosor (Q₁: 10mm, Q₃: 13mm). En lo concerniente a tamaños de aurícula izquierda, el parámetro que se registró mayoritariamente fue el diámetro AP, estando este elevado en la población general, con una media de 43.1 mm (± 6.1). Así también, el área auricular izquierda se encontró aumentada, con la mediana de 24 cm² (Q₁:22.0, Q₃: 28.8). De todos modos, las cifras mencionadas son próximas a valores de normalidad, sugiriendo que también es posible padecer ACV cardioembólico en ausencia de cardiopatía estructural significativa.

En el análisis comparativo por subgrupos no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros estudiados. En los análisis univariantes no se logró

identificar a ninguna de las características ecocardiográficas como predictor de mortalidad general, de los eventos “MACCE”, de ACV isquémico de repetición o de eventos hemorrágicos.

7.7. Mortalidad por todas las causas

La cohorte general exhibió una alta tasa de mortalidad por todas causas a final de seguimiento, la cual alcanzó el 78.2%, es decir 315 pacientes.

El análisis comparativo para mortalidad por todas causas de los subgrupos supervivientes al evento índice, después del ajuste por las diferencias en las características basales, reveló diferencias significativas en la supervivencia de los subgrupos. La mortalidad por todas causas al final de seguimiento para los ACOD fue del 38.1% (51 pacientes) en comparación con los otros dos subgrupos supervivientes (pacientes con NTE o AP), con respecto a estos dos últimos subgrupos, en ambos se encontró una mortalidad por todas causas muy elevada, superior al 94%, en la comparación específica entre los subgrupos NTE y AP por las curvas Kaplan-Meier no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

Como es lógico deducir de los resultados anteriores, el tiempo de supervivencia es mucho mejor para los pacientes asignados a ACOD, con una mediana de supervivencia de 39.2 meses. Aún después de ajustar la mortalidad por otras características basales (como edad, sexo, etc), la estrategia terapéutica con ACOD seguía siendo un factor protector de mortalidad. La mejor supervivencia de los pacientes asignados a ACOD por FA ha sido demostrado en múltiples estudios, por lo que los resultados de este estudio van en concordancia con la evidencia actual. Por ejemplo, en un metaanálisis cuyo objetivo fue comparar la mortalidad de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes de los ACOD, se pudo demostrar una menor mortalidad por todas las causas con estos fármacos en comparación con Warfarina (RR: 0.88, IC 95%: 0.85 – 0.91). Este resultado probablemente este en relación a la disminución de las muertes de origen cardiovascular y mortalidad relacionada con eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragias intracraneales, que fueron más frecuentes en los pacientes bajo tratamiento con Warfarina (130).

Respecto a la temporalidad de los eventos de mortalidad, también es interesante examinar su distribución, para el conjunto de subgrupos supervivientes al ACV índice. Podemos ver que el primer año tras el evento es el más crucial, ya que la mayoría de la mortalidad ocurrió durante dicho periodo (79 de las 315 muertes). En el segundo año de seguimiento, el número de muertes por todas las causas disminuye a más de la mitad. Pese a esta reducción, este año sigue siendo el segundo año con más mortalidad por todas causas. La temporalidad descrita en nuestra población también se encuentra reflejada en otros estudios, y posiblemente esté en relación con la mortalidad asociada a la mayor afección neurológica residual de estos pacientes y a la menor reserva fisiológica (a nivel neurológico, cardiovascular, etc) para afrontar el ACV (131).

Adicionalmente a la edad y comorbilidades basales, se ha descrito que los pacientes que padecen un ACV, además de las complicaciones de orden neurológico, son susceptibles de presentar otras complicaciones médicas, las cuales también contribuyen al incremento de la discapacidad y mortalidad en los primeros meses después de ACV índice (132). Es el caso de la disfagia, las neumonías por aspiración, infecciones, sepsis, tromboembolismo pulmonar entre otros (133).

En este estudio, las curvas de Kaplan-Meier para el análisis comparativo entre los tres grupos supervivientes presentan una divergencia marcada y temprana, principalmente entre el grupo de ACOD y los grupos de NTE/AP. Cuando el análisis se circunscribe a los grupos de antiagregantes plaquetarios y los no asignados a tratamiento específico, dejan de existir dichas diferencias, con curvas que muestran una morfología muy similar. De lo anterior y a pesar de que el grupo de no tratamiento específico es pequeño, se genera la pregunta acerca de la efectividad y seguridad de la antiagregación plaquetaria en este escenario clínico particular. Esta misma cuestión ha sido abordada en diferentes estudios, en los que se califica a la antiagregación como inefectiva y posiblemente lesiva en pacientes con estas características (99,100), lo que coincide con resultados obtenidos en este trabajo.

En este estudio la ausencia de diferencias para mortalidad por todas causas entre el grupo de antiagregantes plaquetarios y no asignados a tratamiento específico dio paso a la inquietud por determinar si las características basales de uno u otro grupo eran diferentes. Por tal razón, se procedió a dicho análisis en particular, no encontrando diferencias estadísticamente

significativas para ninguna de las características basales recopiladas. Esta ausencia de diferencias claras en las características basales hace que se cuestione el motivo por el cual los equipos médicos se decantaron por una u otra conducta, pregunta para la cual no se tiene una respuesta específica.

Se analizaron también las características basales de los pacientes supervivientes en comparación con los que fallecieron durante el seguimiento encontrándose diferencias significativas en cuanto a la edad, presencia de HTA y disfunción renal, puntuaciones más elevadas en las escalas de riesgos tromboembólico y hemorrágico, déficit neurológico inicial más alto, peor funcionalidad previa y, finalmente, escalas de comorbilidad más altas.

El modelo explicativo univariante para la mortalidad por todas las causas arrojó como resultado que pertenecer al grupo asignado a ACOD, el sexo masculino y tener un filtrado glomerular más alto fueron factores protectores para el objetivo de mortalidad por todas las causas. Por el contrario, dicho análisis también evidenció que los factores de riesgo para mortalidad por todas las causas incluyeron la edad, la presencia de insuficiencia renal crónica, el antecedente de hemorragia previa, la insuficiencia cardíaca, obtener un puntaje del HAS-BLED score más elevado, mayor afección neurológica por NIHSS, el grado de discapacidad objetivado por Rankin score y Charlson más alto.

Lo anterior hace pensar que existen al menos dos grandes componentes explicativos de mejor supervivencia en los pacientes asignados al grupo de ACOD en este estudio: el primer componente es la selección sesgada de los pacientes más jóvenes, con mejor estado general, menos comorbilidad y menor déficit neurológico residual para este tratamiento; el segundo componente es que adicionalmente existe un determinado efecto beneficioso de los ACOD respecto a las otras estrategias, evitando la recurrencia de eventos cardiovasculares con la disminución subsecuente de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

Estos dos componentes no son excluyentes y están reflejados claramente en este estudio. Esto se puede observar en el modelo multivariante final, donde se mantuvieron como predictores independientes de mortalidad por todas causas la edad (como factor de riesgo con un HR de 1.03) y el tratamiento con ACOD (efecto protector, con un HR del 0.21 comparado a la

estrategia AP y NTE combinadas). Los resultados obtenidos coinciden con la literatura con respecto a la identificación de factores pronósticos en este escenario clínico. Como ejemplo, en un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes que habían padecido un ACV isquémico cardioembólico por FA, se identificaron dos factores pronósticos independientes de mortalidad, el primero fue no iniciar anticoagulación oral tras el ACV isquémico y el segundo el déficit neurológico residual específicamente una puntuación del NIHSS al alta mayor a 12 puntos (134). El anterior estudio tiene un escenario terapéutico similar al nuestro, por cuando los pacientes que no recibieron TAO con AVK fueron asignados a tratamiento antiagregante con AAS.

En el modelo predictivo construido para mortalidad general, se encontraron 3 variables predictoras: La primera fue ser asignado a ACOD como factor de protección, y como factores de riesgo fueron el ser asignado a no tratamiento específico y edad.

7.8. Mortalidad cardiovascular y MACCE

De los 315 pacientes de la cohorte que general que fallecieron durante el seguimiento (incluyendo a los pacientes que fallecieron durante el evento índice), la mortalidad de origen cardiovascular fue del 45.9% (n=185). En el contexto de prevención secundaria y comparando mortalidades cardiovasculares entre los subgrupos supervivientes, los ACOD se encuentran favorecidos con la menor mortalidad porcentual (del 16.4%), siendo el subgrupo sin terapéutica específica los de mayor mortalidad con el 38.9%.

El objetivo compuesto de “MACCE” fue analizado en el grupo de pacientes que ha sobrevivido al evento índice, lo que corresponde a 105 eventos para la cohorte general. Analizado en las curvas de Kaplan-Meier se ha evidenciado una separación precoz entre los grupos supervivientes al evento índice, favoreciendo a los asignados a ACOD, con una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. De otra parte, de nuevo la morfología de las curvas entre los no asignados a tratamiento y los antiagregados fue bastante similar. De los eventos observados, el más frecuente entre los “MACCE” fue la recurrencia de ACV/AIT.

En nuestro caso, el análisis de los eventos “MACCE” requirió además la comparación de estos sucesos con otros eventos competitivos que también podían afectar la supervivencia, como es el caso de la mortalidad de causas no cardíacas. Los pacientes con ACOD, pese a su supervivencia global más extensa, presentan menor cantidad de “MACCEs” en comparación con los otros dos grupos. El grupo que mayor recurrencia total y porcentual exhibió son los asignados a antiagregación plaquetaria con 38 nuevos ACV/AIT (30.9% de dicho subgrupo). El beneficio potencial de los ACOD impresiona no limitarse a los eventos isquémicos neurológicos, puesto que son el subgrupo con menos eventos cardiacos, tromboembólicos y también complicaciones por vasculopatía periférica. Asimismo, son el grupo con mayor porcentaje de su población libre de “MACCE” en el seguimiento, lo que es igual al 52.7%.

Es interesante evidenciar una vez más que no existieron diferencias significativas entre el grupo sin tratamiento específico y el subgrupo antiagregado, esta vez para los eventos “MACCE”.

En el análisis explicativo multivariable para “MACCE”, ajustado por las características basales de los subgrupos, el único factor protector independiente continuo siendo el ser asignado a ACOD con un HR de 0.27 (comparado con el subgrupo de referencia) siendo ser asignado a no tratamiento específico un factor de riesgo, con un HR del 2.17. El resultado del análisis multivariante es altamente sugestivo de la importancia en cuanto establecer un tratamiento en prevención secundaria activo para evitar nuevos “MACCE”.

El resultado del stepwise análisis para “MACCE” indicó que, además de la asignación a ACOD, otros factores importantes pronósticos para los eventos “MACCE” son la TFG, la presencia de ACV previo y la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASC. Estos tres factores deberían tener un peso añadido durante la valoración de la estrategia terapéutica por el clínico.

7.9. Recurrencia de ACV isquémico o AIT

En el análisis particular de la recurrencia de ACV isquémico, se registraron para la cohorte general 67 eventos, siendo los pacientes asignados a antiagregación plaquetaria donde mayor concentración de eventos se produjo. Esto se encuentra en concordancia con los resultados

encontrados en estudios previos, donde se demostró la mayor efectividad de los agentes anticoagulantes en comparación con los antiagregantes para evitar la recurrencia de los AIC/AIT. Por ejemplo, en el ensayo clínico SPAF la reducción de los eventos cardioembólicos con la utilización de Warfarina fue del 67% (7.4% placebo Vs 2.3% Warfarina), y en comparación con la monoterapia con AAS al 42% (135).

Un estudio retrospectivo que incluyó 61.568 pacientes y cuyo objetivo fue precisamente determinar la efectividad y seguridad de los ACOD en prevención secundaria versus AVK demostró que el riesgo de recurrencia del ACV isquémico cardioembólico fue menor para los ACOD (HR: 0.67, IC: 0.62 – 0.72) (136).

A su vez, sus cuatro estudios pivotaes los ACODs demostraron ser efectivos en la reducción de ACV isquémico en comparación con AVK con perfiles de presentación de dichos eventos similares o incluso mejores (38,39,62,64). Uno de los hallazgos más interesantes proviene del estudio RELY, en el cual la dosis alta de Dabigatran fue superior en la prevención de ACV isquémico en comparación con Warfarina en forma significativa (1.11% Vs 1.69%) (38). Para reforzar los resultados anteriores en un meta análisis que incluyó a los cuatro estudios pivotaes de los ACOD, se encontró una reducción del 19% de los ACV isquémicos o eventos cardioembólicos (137).

En el contexto de la evidencia anterior, las guías de la AHA/ASA de prevención del ACV isquémico en pacientes con ACV o AIT previos, publicadas en 2021, han elegido los ACOD como estrategia terapéutica de elección sobre el uso de fármacos AVK, teniendo en cuenta su perfil de efectividad y seguridad (138).

Respecto a la temporalidad del ACV recurrente, es interesante remarcar que, en nuestra cohorte de pacientes, para todos los eventos cardiovasculares, este suele ser el primer evento en la línea de tiempo durante el seguimiento, es decir, el evento que se encuentra más próximo al ACV índice. El tiempo de supervivencia libre de recurrencia de AIT/ACV es también superior en los pacientes asignados a ACOD. Lo anterior va en concordancia con lo observado en el ACV isquémico de origen cardioembólico por FA, en el que está descrito un periodo de alto riesgo de recurrencia en la fase aguda y subaguda, estimada una recurrencia entre 0.5% a 1.3% por día en los primeros 14 días (138). Esta tasa de recurrencia de ACV cardioembólico es superior

a la tasa reportada en la literatura para los ACV de origen aterotrombótico, donde el riesgo de recurrencia temprana según la literatura disponible oscila entre el 1 al 22% anual (18).

Adicionalmente, se ha demostrado que los eventos embólicos recurrentes implican un substancial aumento de la mortalidad, con una supervivencia del 70.8% para los que no presentan un nuevo evento y del 24.4% para los que padecen un segundo ACV cardioembólico anualmente (139).

De lo anterior surge la necesidad imperiosa de establecer tratamiento optimo y rápido en fase aguda, tan pronto como sea posible, y cuando el riesgo de transformación hemorrágica lo permita.

En el contexto de transformación hemorrágica de los ACV isquémicos, existe alguna evidencia de que los ACOD podrían llegar a ser beneficiosos con respecto a otras alternativas terapéuticas. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico en el que se comparó el tratamiento con ACOD Vs Warfarina y adicionalmente en este último grupo el uso o no de terapia puente con heparina de bajo peso molecular. Los resultados mostraron que la terapia puente con heparinas se asoció a mayores hemorragias intracraneales tardías, con un HR del 2.74 (IC 95%: 1.01 – 7.42) y a una tasa similar de eventos cardioembólicos recurrentes, con un HR del 1.23 (IC 95%: 0.63 – 2.40). Por el contrario, el inicio de ACOD se asoció a disminución de la recurrencia de AVC (HR: 0.51 [IC 95%: 0.29 – 0.87]), sin aumento de las hemorragias intracraneales tardías (HR: 0.57 [IC 95%: 0.22 - 1.48]) (140).

Para nuestra cohorte de pacientes, el análisis univariante para recurrencia de ACV isquémico mostró como factor protector en solitario a la asignación a ACOD HR: 0.11 (IC 95%: 0.06 – 0.20, $p < 0.001$). Los factores asociados con el re-evento resultaron ser la edad, las puntuaciones más altas en escalas de HAS-BLED, el Rankin modificado y finalmente el Charlson Score.

En nuestra población, cuando se construyó el modelo multivariante ajustado por las características basales, el único factor que se mantuvo significativo y como protector fue ser asignado a ACOD como estrategia terapéutica. Los resultados obtenidos tanto en el análisis univariante como multivariante se posicionan en la misma línea de otros estudios. Por ejemplo,

en el estudio AVERROES, donde se comparó el tratamiento con Apixaban vs AAS en pacientes en los que se consideraron no tributarios de TAO con AVK. Dicho estudio fue terminado precozmente a favor del Apixaban. Se demostró que el Apixaban fue más efectivo en la prevención de ACV isquémico y eventos cardioembólicos con una tasa de 1.6% eventos por año, comparado al 3.7 % por año para AAS (HR: 0.45, IC 95%: 0.32 – 0.62, $p < 0.001$), manteniendo un perfil de seguridad adecuado en cuanto a hemorragias mayores e intracraneales (63).

Nuestro modelo predictivo por “Stepwise Analysis” arrojó como variables predictoras de recurrencia de ACV/AIT la no asignación a ACOD y también la puntuación del HAS-BLED. Pese a que existen trabajos que se encaminan a la elaboración de un instrumento para la estimación del riesgo de recurrencia del ACV isquémico en contexto de FA, de momento se considera que las escalas de riesgo convencionales comúnmente utilizadas son útiles dentro de sus limitaciones.

En resumen, de nuestros resultados se puede deducir que probablemente establecer tratamiento con ACOD disminuye el número de ACV/AIT recurrentes y aumenta el tiempo de supervivencia sin eventos. Estos resultados cobran vital importancia cuando se está tratando de eventos que llegan a ser tan devastadores como el ACV isquémico de etiología cardioembólica.

Si bien es escenario clínico de la prevención secundaria en el ACV isquémico por FA tiene implícito un alto riesgo de recurrencia, el poder de discriminar dicho riesgo en algunos subgrupos específicos tendría especial utilidad para instaurar precozmente terapias más agresivas y costosas, pero potencialmente con mejores resultados, como por ejemplo el cierre de la orejuela.

7.10. Eventos hemorrágicos

Uno de los factores limitantes en una población en la que el riesgo tromboembólico asciende en paralelo al riesgo hemorrágicos es intentar adecuar la terapéutica para minimizar los eventos que podrían designarse como iatrogénicos, o por lo menos reacciones adversas a la terapéutica instaurada. En concordancia con lo anterior, en este estudio se refleja dicha preocupación clínica

de forma bastante clara, cuando se documentan como razones para no iniciar TAO el riesgo de caídas o de hemorragias mayores.

Para estudiar la incidencia de hemorragias en nuestra población, se recopilaron y analizaron los eventos hemorrágicos durante el seguimiento. El grupo no asignado a tratamiento específico no presentó ningún evento, posiblemente en el contexto de ser un grupo pequeño y con elevada mortalidad. Por ese motivo la comparación de los subgrupos se centró únicamente en los pacientes con ACOD y los antiagregados. Respectivamente a los eventos hemorrágicos, la curva de Kaplan-Meier no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre uno u otro tratamiento, lo que va a favor del perfil de seguridad descrito en los ACOD, que se confirma además en una población con tan elevado riesgo de sangrado como es el caso de la nuestra.

El perfil de seguridad de los ACOD en cuanto a sangrados mayores incluyendo hemorragias intracraneales, en comparación con tratamiento estándar con Warfarina, está soportado por diferentes estudios clínicos. Por ejemplo, en los estudios pivotaes de los ACOD, como es el caso del RE-LY, las tasas de sangrado fueron similares (sin diferencias estadísticas) entre los dos grupos, con una tasa de 3.11% para Dabigatran y 3.36% para Warfarina (61). De la misma manera, en el ROCKET-AF, no se evidenciaron diferencias entre las hemorragias mayores en la comparativa de ambas estrategias (62). Sin embargo, otros ACOD han logrado demostrar una disminución de los eventos hemorrágicos mayores, como por ejemplo el Apixaban en el estudio ARISTOTLE: las tasas de eventos hemorrágicos fueron del 2.13% para Apixaban Vs 3.09% en el grupo de Warfarina (39). Finalmente, el Edoxaban ha demostrado resultados similares al Apixaban en su estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (64).

Uno de los eventos clínicos más catastróficos, mortales e incapacitante secundarios al TAO es el ACV hemorrágico. En el presente estudio se presentaron 2 hemorragias intracraneales, una en el grupo de ACOD y otra en el grupo de pacientes anti agregados. En la literatura, los ACOD han mostrado disminución significativa de estos eventos en comparación con la Warfarina (38,39,62,64). Más allá de los estudios aleatorizados y controlados, la evidencia a favor del perfil de seguridad de los ACOD en la reducción de las hemorragias intracraneales fue avalada en estudios/registros “ de la vida real”, que en general describen una disminución significativa de las hemorragias intracraneales (141).

En nuestro estudio se presentaron 4 hemorragias gastrointestinales en pacientes antiagregados en comparación con 10 en el grupo de los ACOD. Esta asociación está descrita particularmente con el Dabigatran, se ha demostrado aumento de la incidencia significativa de dicho tipo de eventos (HR: 1.20, IC 95%: 1.06 – 1.36) (61).

En nuestro estudio, pese a existir una ligera tendencia de mayor sangrado en el subgrupo de los ACOD (HR superior a 1 con respecto a AP), ésta no ha logrado la significación estadística tanto en el modelo univariante como en el multivariante. El antecedente de hemorragia previa se mostró como un factor de riesgo con significación estadística en ambos modelos, también la coexistencia de cirrosis hepática.

El modelo predictivo encontró que el antecedente de hemorragia previa y la cirrosis fueron factores predictores independientes de eventos hemorrágicos. Es de notar que ambos factores concuerdan y están integrados en la escala HAS-BLED, reconocida por su capacidad predictora de eventos hemorrágicos en esta población.

7.11. Tratamientos alternativos para disminuir eventos tromboembólico, cierre percutáneo de orejuela

El antecedente de una hemorragia mayor previa, incluyendo eventos tan importantes y letales como las hemorragias del sistema nervioso central, puede hacer que el equipo médico se decante por alternativas terapéuticas subóptimas y en ocasiones no realizar terapéutica específica con el objetivo de evitar un evento hemorrágico. Esta preocupación posee una fundamentación, ya que en torno al 60% de los pacientes con hemorragias intracraneales relacionadas con TAO fallece tras el evento, y únicamente el 20% logra suficiente autonomía en las actividades de la vida diaria durante su recuperación (37).

Al respecto, es interesante destacar como los estudios pivotaes de los ACOD mostraron resultados positivos en cuanto a una menor incidencia de hemorragia intracraneal en comparación con la Warfarina (38,39,62,64). Este hecho ha sido confirmado también en los estudios de “vida-real”, donde los ACOD han sido capaces de demostrar beneficios al respecto

(142). Pese a que los ACODs parecen ser una alternativa más segura con respecto a los AVK, la letalidad de las hemorragias intracraneales por ACOD continua siendo alta, con una mortalidad estimada del 40 al 65% entre 30 a 90 días del ACV hemorrágico en contexto de TAO (143).

Por lo anterior y en la búsqueda de alternativas terapéuticas que nos permitan proteger simultáneamente a los pacientes de eventos hemorrágicos e isquémicos, se ha propuesto una solución basada en la fisiopatología de la formación de coágulos en la aurícula izquierda. Estudios previos han identificado que el 90% de los trombos se originan en la orejuela izquierda (144), por lo que la exclusión de esta cavidad parece ser una opción de terapéutica válida, y en la actualidad ya existen técnicas y dispositivos adecuados para realizar este procedimiento.

Las técnicas de cierre percutáneo y quirúrgico de orejuela se han desarrollado y extendido paulatinamente a lo largo de los últimos años. Desde el punto de vista del abordaje percutáneo, existen diferentes dispositivos como por ejemplo WATCHMAN (Boston Scientific, Marlborough, MA) y el AMULET AMPLATZET (St Jude/Abott, Minneapolis, MN). Existen también dispositivos con abordaje híbrido, es decir quirúrgico y percutáneo como el LARIAT (SentreHeart, Redwood City, CA). Finalmente, la opción de cierre en el contexto de un paciente tributario a cirugía cardíaca se puede realizar con dispositivos como el AtriClip (AtriCure, Inc, West Chester, OH).

La evidencia para el dispositivo WATCHMAN proviene inicialmente del estudio PROTECT-AF, en este estudio de eficacia y seguridad del dispositivo en comparación con Warfarina. Se pudo determinar que, el cierre percutáneo de orejuela fue no inferior para el resultado primario compuesto (ACV isquémico, muerte cardiovascular y embolismo sistémico) en comparación con el tratamiento estándar con AVK con una probabilidad de no inferioridad del 99%. Respecto a objetivo de seguridad del estudio (hemorragia mayor, derrame pericárdico y embolización del dispositivo), se evidenció que fue más frecuente en el grupo del dispositivo, (7.4 por 100 pacientes año, 95% CrI 5.5–9.7, vs 4.4 por 100 pacientes-año, 95% CrI 2.5–6.7; RR 1.69, 1.01–3.19), dicho resultado fue primordialmente atribuido a las complicaciones peri procedimiento y en relación a la curva de aprendizaje de la técnica (144). En el estudio PREVAIL el grupo del dispositivo no logró demostrar no inferioridad en el objetivo primario compuesto (ACV isquémico, embolismo sistémico, muerte cardiovascular o muerte sin explicación clara). Sin

embargo, cuando se analizó específicamente los ACV isquémicos y embolismos sistémicos sí que se logró demostrar no inferioridad. Respecto a los objetivos de seguridad del PREVAIL en comparación con el PROTECT-AF se logró una disminución importante de eventos 4,2% Vs 8,7% ($p=0,004$), los derrames pericárdicos que requirieron intervención quirúrgica se disminuyeron de 1,6% a 0,4% ($p=0,027$) y finalmente los derrames que requirieron de pericardiocentesis del 2,9% a 1,5% (145)

En atención al mejor perfil de seguridad de los ACOD en lo respectivo a hemorragias mayores, se diseñó el estudio PRAGUE-17. En este estudio realizó la comparación del cierre de orejuela y los ACOD, fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, para determinar la no inferioridad del cierre de orejuela Vs TAO con ACOD. Se incluyeron pacientes con FA no valvular con indicación de TAO e historia previa de hemorragia que precisó intervención, hospitalización, evento cardioembólico aun estado bajo terapia con TAO, o escalas de riesgo CHADS-VASC ≥ 3 y HAS-BLED >2 . El objetivo primario compuesto incluyó: ACV isquémico, AIT, embolismo sistémico, muerte cardiovascular, eventos hemorrágicos relevantes mayores y no mayores, o complicaciones derivadas del procedimiento de implante o del dispositivo.

En cuanto a los resultados a los 19.9 meses de seguimiento el evento primario se presentó en el 10.9% del grupo asignado al cierre de orejuela Vs 13.4% en el de ACOD siendo estadísticamente significativo para no inferioridad ($p=0.004$), sin diferencias en cuanto eventos cerebrovasculares isquémicos y ni eventos hemorrágicos (146).

La aceptación de dicha terapia se ve refleja en el posicionamiento de la ESC en sus guías de FA del 2020, el cierre de orejuela encuentra su nicho en los pacientes con contraindicación para TAO, en dicho documento se logra una recomendación de clase II y nivel de evidencia B (7).

7.12. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones que tiene el estudio presentado es que el diseño del estudio en sí mismo, siendo un estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo y prospectivo. Por ese motivo, la obtención de los datos de interés estuvo limitado a su previo registro en la historia clínica de los

pacientes. Asimismo, no se ha podido acceder a todas las variables necesarias para calcular las escalas de riesgo empleadas en este trabajo, por no haber estado consignadas en la historia clínica por los equipos médicos en todos los pacientes. Ello es un aspecto de mejora detectado del trabajo de esta tesis doctoral.

Por el mismo carácter observacional del estudio, la asignación del tratamiento no fue aleatorizada. Esto constituye un sesgo de selección, que está reflejado de forma clara en las diferencias entre las características basales de los pacientes. Durante el estudio se intentó controlar dicho sesgo mediante el ajuste de las características basales en la regresión Cox multivariante, aunque probablemente no se fue posible ajustar por todos los factores de confusión implicados. Por otro lado, el sesgo de selección también ha puesto en evidencia las diferentes actitudes terapéuticas tomadas por los equipos médicos, lo que permite reflejar e intentar mejorar la adopción de estrategias terapéuticas más adecuadas por parte de los clínicos en un escenario de prevención secundaria muchas veces complicado.

El número de pacientes incluidos en general, y principalmente en el grupo de no tratamiento específico, es pequeño, por lo que establecer comparativas con dichos subgrupos genera dificultades en cuanto a la solidez de los resultados. Esto afecta la validez interna de este trabajo, una vez que se hipotetiza que, si obtuviéramos una mayor población disponible, los resultados podrían ser diferentes.

Este trabajo se contextualiza en un centro hospitalario y en intervalos de tiempo muy determinados, por lo que sus resultados solo se pueden evaluar dentro de este escenario. La validez externa de nuestros resultados y su subsecuente extrapolación a otras poblaciones debe ser hecha con precaución.

Otro de los aspectos limitantes en este estudio es no tener una comparativa específica con la TAO con AVK, lo que es la terapéutica estándar en nuestro medio. La decisión de enfocarse en una población no candidata a AVK ha sido tomada durante el diseño del estudio y la recolección de datos respetó esta decisión, por lo que esta comparación no era factible. Sin embargo, reconocemos que hubiera sido interesante comparar la población en tratamiento con AVK con la población con ACOD.

También es de notar que, a lo largo del estudio, la disponibilidad y popularización de los ACOD cambiaron los patrones de prescripción. Por ese motivo, los pacientes en los que no se hubiesen considerado tributario de TAO con AVK probablemente se habrían considerado tributarios de ACOD en lugar de ser asignados a antiagregación o no tratamiento específico.

Algunos eventos cardiovasculares presentados durante el seguimiento pueden estar infrarrepresentados, los de menor importancia por no estar consignados en la historia clínica y otros por ser derivados o atendidos en centros privados de salud a los cuales no se pudo obtener acceso de la historia clínica. Aunque esta opción no puede excluirse, parece poco probable puesto que el Hospital Universitario de Sabadell es el único hospital de referencia público del área. Ello favorece los ingresos en él en caso de recurrencia. Así mismo, el acceso a la historia electrónica compartida de Catalunya (tanto de Atención Hospitalaria como de Atención Primaria) hacen poco probable la pérdida significativa de datos.

8. Conclusiones

8. Conclusiones

Las conclusiones a las que se puede llegar posterior a la realización de este trabajo para tesis doctoral se pueden resumir en:

1. El ACV isquémico de etiología cardioembólica tiene como mayor fuente la FA/Flutter, y dichos eventos han demostrado mayor afección neurológica, discapacidad, dependencia y peor pronóstico en comparación con otras etiologías del ACV isquémico. Por lo anterior, sumado a mayores índices de recurrencia, la intervención en la población en prevención secundaria debe ser adecuada, rápidamente establecida y debe atender los factores evitables, priorizando el inicio de una TAO óptima.
2. La población que ha sufrido un ACV isquémico de probable etiología cardioembólica por FA/Flutter tiene unas características particulares, como la edad avanzada, altos índices de comorbilidad, considerables riesgos tanto tromboembólico como hemorrágico e índices de fragilidad y discapacidad altos. Por todas estas razones, su pronóstico después de un evento suele ser pobre, principalmente para el subgrupo de pacientes que no se consideraron tributarios de TAO con AVK o ACOD. Esta decisión no debe estar limitada a un solo individuo, debe ser discutida por un equipo multidisciplinario con un abordaje holístico y debe contar con la participación del paciente y de su familia. De esta forma, se podría llegar a mejorar la recuperación, calidad de vida, funcionalidad y pronóstico de esta población.
3. La mortalidad por todas causas en el contexto de prevención secundaria por un ACV isquémico es alta. Pese a la influencia de la edad y otras comorbilidades en esta elevada mortalidad, este estudio demuestra que, después de ajustar por estas diferencias, la TAO y asignación a ACOD continúa siendo una variable independiente asociada a mejor supervivencia.

El 45.9% de la mortalidad registrada en la cohorte general tiene un origen cardiovascular, y dentro de los grupos supervivientes los que más mortalidad de origen cardiovascular presentan son los que no recibieron tratamiento específico. Por el contrario, los pacientes asignados a ACOD son los que presentaron una mayor supervivencia libre de eventos cardiovasculares. Después del ajuste por diferencias en las características basales, se confirmó que ser asignado a ACOD era un factor protector de eventos y un predictor independiente para la mortalidad cardiovascular.

Para mortalidad por todas causas y el objetivo compuesto "MACCE" no existieron diferencias en ninguna de las características basales entre el grupo no asignado a tratamiento específico o Antiagregación. Esto hace cuestionar sobre el criterio utilizado para asignar a los pacientes a una u otra terapia. Sin embargo, en el modelo multivariante para los eventos "MACCE", se evidenció que pertenecer a NTE era un factor de riesgo cuando se compara con el tratamiento antiagregante. Por este motivo, en nuestro estudio, estas dos estrategias terapéuticas no pueden ser consideradas completamente similares.

Los años siguientes y más próximos al evento índice son cruciales en la supervivencia de la población, y dicho comportamiento podría estar en relación con la recurrencia de eventos cardiovasculares, eventos hemorrágicos y complicaciones derivadas del déficit neurológico residual. El ACV isquémico es el "MACCE" más frecuente, con una tendencia clara a ser el primer evento adverso que se presenta en la línea temporal de seguimiento, por lo que intentar prevenirlo podría impactar de manera positiva la supervivencia y funcionalidad de estos pacientes. De ahí que encaminar los esfuerzos hacia la prevención de la recurrencia está en el primer orden de importancia. El riesgo de recurrencia del ACV isquémico estaba asociada a la estrategia terapéutica, a la edad, a las puntuaciones de HAS-BLED y a los Rankin y Charlson scores más elevados en nuestro análisis univariante. Sin embargo, el modelo multivariante identificó a la terapéutica con ACOD como el único factor protector independiente de recurrencia de ACV/AIT.

4. Se evidenciaron diferencias significativas entre el perfil de riesgo hemorrágico de los diferentes subgrupos medidos por el HAS-BLED score. Este resultado probablemente explique parcialmente la preocupación de los clínicos respecto a los eventos hemorrágicos y haga considerar a las poblaciones más vulnerables no tributarios de TAO, lo que a su vez puede hacer derivar en opciones terapéuticas consideradas más “seguras” y muy probablemente menos efectivas.

La decisión de no iniciar TAO en prevención secundaria en nuestra población fue tomada principalmente por el equipo médico que atiende al paciente durante el ACV índice. Los motivos por detrás de estas decisiones implican difíciles dilemas clínicos sobre la percepción de futilidad de tratamiento en algunos pacientes y el riesgo de instaurar la TAO en una población con un escenario clínico complejo con un elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Otras razones para no iniciar TAO encontradas en este estudio han sido la percepción que el riesgo superaba el beneficio, el mayor riesgo de caídas, las hemorragias mayores previas y las secuelas causadas por el ACV índice. Las escalas de déficit neurológico y discapacidad residual encarnadas por el NIHSS y Rankin modificado muestran mayor afectación para los pacientes no asignados a TAO, lo que factiblemente va en concordancia con los motivos recogidos para no adoptar la TAO como estrategia en prevención secundaria.

En un porcentaje minoritario, el paciente propiamente o sus familiares/cuidadores no aceptan la TAO como opción terapéutica. Esta decisión podría provenir de falta de información, del temor a complicaciones y posiblemente también de la logística que implica iniciar fármacos AVK, particularmente en pacientes con polifarmacia, alta comorbilidad y fragilidad.

En el subgrupo de pacientes que no se asignó a tratamiento específico no se evidenciaron eventos hemorrágicos. Asimismo, el análisis comparativo entre el grupo de ACOD y antiagregantes plaquetarios no encontró diferencias significativas para hemorragias mayores. El antecedente de haber padecido un evento hemorrágico previo y la cirrosis

hepática se mostraron como factores predictores independientes para hemorragias mayores en los diferentes modelos obtenidos, lo que concuerda con la literatura existente al respecto.

5. Conforme se han introducido los ACOD en mercado local, sumado a la evidencia científica proporcionada por múltiples estudios y el cambio de las guías de práctica clínica, el patrón de prescripción ha cambiado a lo largo del periodo de inclusión de este estudio. Ha sido evidente el aumento progresivo de los ACOD y la disminución paulatina de los pacientes en los que se escogen antiagregación o no tratamiento específico como estrategias en prevención secundaria del ACV isquémico cardioembólico en nuestro medio. Este estudio refleja este avance terapéutico y la disponibilidad de los equipos médicos para mejorar y adaptar sus prácticas a la nueva evidencia científica. Pese a que la evidencia científica actual y los resultados de efectividad y seguridad apuntan hacia los ACOD como la mejor opción en contexto de prevención primaria y secundaria, los agentes reguladores locales y nacionales siguen eligiendo los fármacos AVK para la TAO como primera opción en prevención de los eventos cardioembólicos. Probablemente, esta recomendación responda más a motivos económicos y a estudios de coste-efectividad que a motivos científicos. Se ha demostrado en estudios nacionales previos que la TAO con AVK en contexto de FA dista mucho de ser optima, por la dificultad de mantener el INR en rango el tiempo apropiado. En nuestro estudio, en el momento del ACV índice la mayor parte de la población que venía siendo tratada con AVK estaba fuera de los objetivos terapéuticos, lo que concuerda con el conocimiento actual sobre el tema. Es probable que con un mejor control del INR o con el uso de fármacos con un mejor perfil farmacocinético y con menos interacciones se hubiese podido evitar dichos eventos, que suponen una pérdida de años de vida y de funcionalidad muy significativos.

Las alternativas no farmacológicas, como el cierre percutáneo de orejuela, se han mostrado como una opción segura y efectiva en los pacientes no tributarios de TAO. En el periodo analizado ninguno de los pacientes en el estudio fue derivado a este tipo de terapias. Con el aumento de la evidencia científica e incremento de acceso a esta técnica,

sería de esperar que se estableciera como una alternativa más frecuente en los pacientes no tributarios a TAO en prevención secundaria.

6. La discordancia clínica radiológica encontrada en este estudio entre el antecedente clínico de ACV/AIT registrada en la historia clínica y lo evidenciado en las neuro imágenes ponen en manifiesto la frecuencia de eventos subclínicos en nuestra población. Estos eventos podrían estar en relación con TAO subóptima y control inadecuado de factores de riesgo cardiovascular. Se reconoce en la literatura actual que dichos eventos “subclínicos” son marcadores del pronóstico y pueden llegar a tener repercusiones en el campo de la disfunción cognitiva, que a su vez se asocia también a un aumento de mortalidad. De lo anterior se denota que una estrategia activa en la búsqueda de estos eventos y de sus causas pueda derivar en un tratamiento más adecuado de dichos pacientes. En este contexto, está particularmente obligado el descarte de la FA silente y a su adecuado tratamiento, si esta es registrada.

9. Perspectivas futuras y líneas de investigación

9. Perspectivas futuras y líneas de investigación

La evidencia actual a nivel mundial y los resultados del presente estudio, se ha demostrado que la población en prevención secundaria de eventos tromboembólicos, particularmente los ACV causados por FA/Flutter posee unas características particulares. Dichas características implican escenarios clínicos complejos, en estas circunstancias los equipos médicos se enfrentan con pacientes de edad avanzada, altos grados de comorbilidad, riesgos tanto embólico como hemorrágicos elevados, déficits neurológicos residuales importantes con la subsecuente pérdida de autonomía.

Uno de los principales mensajes que podemos abstraer de este estudio es la necesidad de practicar una medicina basada en la evidencia actual, aplicando tratamiento efectivos y seguros en el contexto de la prevención secundaria. La producción paulatina de evidencia científica y recomendaciones derivadas deben hacer transición hacia la aplicación en la práctica clínica diaria. Por lo que la educación y actualización de los equipos sanitarios deben permanecer permanentemente activas, adicionalmente sería deseable la producción científica por parte de los equipos sanitarios que sean partícipes del cuidado específico de estos pacientes, para retribuir con su experiencia y dar paso a la optimización de la atención brindada a nuestros pacientes.

Uno de los aspectos fundamentales en el campo respectivo al tratamiento adecuado de este tipo de población, es la participación de los entes gubernamentales, los que se encargan de regular los recursos de la salud pública. Permitir y gestionar el uso de tratamientos de última generación, que han demostrado alta efectividad y seguridad debe ser prioritario para estas entidades. También deben ajustarse a la evidencia científica y facilitar la transición de los conocimientos obtenidos en la investigación médica a la práctica clínica diaria, sin embargo, se ha de reconocer que el balance coste-efectividad debe ser evaluado a profundidad, pues los recursos de la sanidad pública son finitos y deben ser administrados de forma cuidadosa y efectiva.

La generación de evidencia en el área respectiva a la coste-efectividad en los siguientes años, así como la entrada en el mercado de fármacos genéricos, probablemente cambiaran el panorama económico de la aplicación de los ACOD, lo que facilite un uso más amplio con el objetivo de favorecer a los pacientes.

El ACV isquémico y más particularmente de etiología cardioembólica es en la gran parte de las ocasiones un suceso de alto impacto en las múltiples dimensiones de la vida de nuestros pacientes y también así para nuestro sistema sanitario. Por lo que la instauración de equipos multidisciplinarios integrados por Neurólogos, Radiólogos intervencionistas, Intensivistas, Cardiólogos, especialistas en Medicina Interna, Geriátrica, así como equipos de Enfermería, Fisioterapeutas, especialistas en dietética y Logopedas, se convierte en una necesidad patente, de cara a que estos equipos puedan tomar decisiones en conjunto basadas en cada paciente en particular gestionando estrategias terapéuticas y de rehabilitación óptimas. Estos equipos han demostrado en otros centros impactar en la calidad del servicio ofrecido a los pacientes que padecen un ACV y sus familias. Otro de los aspectos fundamentales se refiere al ámbito extrahospitalario posterior al ACV, en la literatura actual, con el advenimiento de estrategias de repermeabilización farmacológicas e invasivas se ha logrado impactar la funcionalidad y el pronóstico, por lo que focalizarse en la rehabilitación y soporte continuado a los supervivientes cobra cada día más importancia.

Respecto al tratamiento con AVK, aunque este no fue el punto de focalización de este estudio, por los resultados obtenidos del INR en nuestra investigación durante la fase hiperaguda del ACV y los datos obtenidos en el ámbito nacional sobre la calidad de la anticoagulación con AVK, una línea de investigación que podría emerger podría estar relacionada con la calidad de la anticoagulación con fármacos AVK tanto en la prevención primaria como secundaria en nuestro ámbito, teniendo en cuenta adicionalmente aspectos fundamentales como el de la seguridad con la que se utilizan dichos fármacos en nuestro entorno y sus complicaciones derivadas.

10. Referencias Bibliográficas

10. Referencias Bibliográficas

1. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases [Internet]. [citado 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
2. World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Snapshot [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ine.es/prodyser/espaa_cifras/2019/20/
4. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Demaerschalk BM, Khatri P, et al. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. :87.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 23 de septiembre de 2020];141(9). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000757>
6. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa À. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. Clínica E Investig En Arterioscler. noviembre de 2013;25(5):211-7.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 1 de febrero de 2021;42(5):373-498.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 7 de octubre de 2016;37(38):2893-962.
9. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. Rev Esp Cardiol Engl Ed. abril de 2014;67(4):259-69.
10. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 1 de enero de 2020;41(1):12-85.

11. European Commission. Statistical Office of the European Union. HEDIC: health expenditures by diseases and conditions: 2016 edition. [Internet]. LU: Publications Office; 2016 [citado 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2785/434142>
12. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ.* febrero de 2019;20(1):107-34.
13. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 1 de abril de 2008;10(4):403-11.
14. Carom AJ, Obel OA. Epidemiology and Mechanism of Atrial Fibrillation and Atrial FIMter. :9.
15. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* julio de 2013;44(7):2064-89.
16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):493-501.
17. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults: Risk Factors, Diagnostic Yield, Neuroimaging, and Thrombolysis. *JAMA Neurol.* 1 de enero de 2013;70(1):51.
18. Arboix A, Alioc J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 1 de agosto de 2010;6(3):150-61.
19. Fisher M, Iadecola C, Sacco R. Cardioembolic Stroke. :14.
20. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurology.* 7 de agosto de 2007;69(6):546-54.
21. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke.* octubre de 1996;27(10):1760-4.
22. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially Preventable Strokes in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not Adequately Anticoagulated. *Stroke.* enero de 2009;40(1):235-40.
23. 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.* junio de 2005;36(6):1115-9.
24. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* febrero de 1996;61(2):755-9.

- 25.Fazekas T, Liskai G, Bielik H, Linderitz B. Zur Geschichte des Vorhofflimmerns. *Z Für Kardiologie*. 1 de febrero de 2003;92(2):122-7.
- 26.Lüscher TF. Atrial fibrillation and arrhythmias: novel risk assessment, proper anticoagulation, and ablation. *Eur Heart J*. 21 de abril de 2018;39(16):1317-21.
- 27.Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. julio de 1991;84(1):223-31.
- 28.Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. enero de 2009;373(9658):155-66.
- 29.Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. enero de 2013;13:9-13.
- 30.Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur Heart J*. 7 de abril de 2013;34(14):1061-7.
- 31.Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 8 de septiembre de 1998;98(10):946-52.
- 32.Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2016;68(23):2508-21.
- 33.EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *The Lancet*. noviembre de 1993;342(8882):1255-62.
- 34.Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. :10.
- 35.Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 de junio de 2007;146(12):857.
- 36.Stroke secondary prevention.pdf.
- 37.Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral Anticoagulants and Intracranial Hemorrhage: Facts and Hypotheses. *Stroke*. agosto de 1995;26(8):1471-7.
- 38.Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. 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.* diciembre de 2010;9(12):1157-63.
39. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* junio de 2012;11(6):503-11.
40. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why Do Patients With Atrial Fibrillation Not Receive Warfarin? *Arch Intern Med.* 10 de enero de 2000;160(1):41.
41. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med.* julio de 2010;123(7):638-645.e4.
42. Shantsila E, Wolff A, Lip GYH, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br J Gen Pract.* enero de 2015;65(630):e16-23.
43. Turner GM, Calvert M, Feltham MG, Ryan R, Fitzmaurice D, Cheng KK, et al. Under-prescribing of Prevention Drugs and Primary Prevention of Stroke and Transient Ischaemic Attack in UK General Practice: A Retrospective Analysis. Rahimi K, editor. *PLOS Med.* 15 de noviembre de 2016;13(11):e1002169.
44. Henrard S, Vandenabeele C, Marien S, Boland B, Dalleur O. Underuse of Anticoagulation in Older Patients with Atrial Fibrillation and CHADS2 Score ≥ 2 : Are We Doing Better Since the Marketing of Direct Oral Anticoagulants? *Drugs Aging.* noviembre de 2017;34(11):841-50.
45. Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, Miller DG, Chren MM, Quinn LM, et al. Why isn't warfarin prescribed to patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *J Gen Intern Med.* diciembre de 1996;11(12):721-8.
46. Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the Use of Anticoagulation for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Representative Survey of Australian Family Physicians. *Stroke.* enero de 2008;39(1):227-30.
47. Chang HJ. Physician Variation in Anticoagulating Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med.* 1 de enero de 1990;150(1):83.
48. Mb NRJ, Fhea BMC. Underuse of anticoagulation therapy for atrial fibrillation. :2.
49. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing Antithrombotic Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation Who Are at Risk for Falls. *Arch Intern Med.* 12 de abril de 1999;159(7):677.
50. Echocardiographic Predictors of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: A Prospective Study of 1066 Patients From 3 Clinical Trials. *Arch Intern Med.* 22 de junio de 1998;158(12):1316.
51. The story of the discovery of heparin and warfarin.pdf.

- 52.Zafra JT. Uso de la warfarina en neurología. 2010;26(2):10.
- 53.Wysowski DK. Surveillance of Prescription Drug-Related Mortality Using Death Certificate Data: Drug Saf. 2007;30(6):533-40.
- 54.Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. :18.
- 55.Moridani M, Fu L, Selby R, Yun F, Sukovic T, Wong B, et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. Clin Biochem. junio de 2006;39(6):606-12.
- 56.Skov J, Bladbjerg EM, Leppin A, Jespersen J. The influence of VKORC1 and CYP2C9 gene sequence variants on the stability of maintenance phase warfarin treatment. Thromb Res. febrero de 2013;131(2):125-9.
- 57.Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics: Warfarin, vitamin K and genetics. Br J Clin Pharmacol. agosto de 2010;70(2):164-70.
- 58.Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. Can Med Assoc J. 14 de agosto de 2007;177(4):369-71.
- 59.Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 14 de mayo de 2009;360(20):2066-78.
- 60.ACTIVE W 2006 .pdf.
- 61.Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.
- 62.Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 8 de septiembre de 2011;365(10):883-91.
- 63.Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 3 de marzo de 2011;364(9):806-17.
- 64.Giugliano RP, Murphy SA, Waldo AL, Špinar J, Koretsune Y, Grip LT, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;12.
- 65.Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. marzo de 2014;383(9921):955-62.
- 66.Baines JPO, Grana EC, García IV. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new oral anticoagulants. :9.

- 67.Schwarb H, Tsakiris D. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J*. 11 de marzo de 2016;4(1):5.
- 68.Havel NH, Nar H, Pripke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W. Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin Inhibitors. *J Med Chem*. abril de 2002;45(9):1757-66.
- 69.Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab Dispos*. enero de 2009;37(1):74-81.
- 70.Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 de septiembre de 2011;365(11):981-92.
- 71.Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Cerebrovasc Dis*. :18.
- 72.Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. junio de 2009;40(6):2276-93.
- 73.Transient Ischemic Attack — Proposal for a New Definition. *N Engl J Med*. 2002;4.
- 74.Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. enero de 1993;24(1):35-41.
- 75.Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol*. diciembre de 1989;26(6):759-65.
- 76.Weinberg KM, Denes P, Kadish AH, Goldberger JJ. Development and Validation of Diagnostic Criteria for Atrial Flutter on the Surface Electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. abril de 2008;13(2):145-54.
- 77.Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GYH, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 15 de septiembre de 2015;101(18):1446-55.
- 78.Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. febrero de 2010;137(2):263-72.

79. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. marzo de 2006;151(3):713-9.
80. HAS BLED 1.pdf.
81. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, et al. A Comparison of the Clinical Impact of Bleeding Measured by Two Different Classifications Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2006;47(4):809-16.
82. CHARLSON Score.pdf.
83. Clinical interpretation and use of stroke scales.pdf.
84. Lesion Characteristics, NIH Stroke Scale, and Functional Recovery After Stroke.pdf.
85. Original Rankin Score 1957 .pdf.
86. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de diciembre de 1991;54(12):1044-54.
87. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients.pdf.
88. VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD FÍSICA- EL INDICE DE BARTHEL .pdf.
89. Johnston SC. Short-term Prognosis After Emergency Department Diagnosis of TIA. *JAMA*. 13 de diciembre de 2000;284(22):2901.
90. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. septiembre de 1983;14(5):688-93.
91. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 4 de julio de 2020];50(12). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
92. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. agosto de 2016;388(10046):761-75.
93. Griñán K, Arboix A, Massons J, Díez L, Vergés E, Gil F, et al. Cardioembolic Stroke: Risk Factors, Clinical Features, and Early Outcome in 956 Consecutive Patients. *Rev Investig Clínica*. 8 de febrero de 2021;73(1):4713.
94. Torn M. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. *ARCH INTERN MED*. 2005;165:6.

- 95.Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. 2007;370:11.
- 96.Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol.* junio de 2019;123(12):2051-7.
- 97.Sadlon A, Tsakiris D. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly [Internet].* 28 de septiembre de 2016 [citado 1 de mayo de 2022]; Disponible en: <http://doi.emh.ch/smw.2016.14356>
- 98.Deng K, Cheng J, Rao S, Xu H, Li L, Gao Y. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *Front Med.* 7 de abril de 2020;7:107.
- 99.Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* octubre de 2011;8(10):602-6.
- 100.Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace.* 1 de mayo de 2014;16(5):631-8.
- 101.Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* junio de 2012;33(12):1500-10.
- 102.Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* octubre de 2004;94(7):889-94.
- 103.Andrade JG, Deyell MW, Lee AYK, Macle L. Sex Differences in Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* abril de 2018;34(4):429-36.
- 104.Appelros P, Stegmayr B, Terént A. A review on sex differences in stroke treatment and outcome: Sex differences in stroke treatment and outcome. *Acta Neurol Scand.* 30 de noviembre de 2009;121(6):359-69.
- 105.Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1 de marzo de 2001;56(3):M146-57.
- 106.Bowen ME. The Relationship Between Body Weight, Frailty, and the Disablement Process. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1 de septiembre de 2012;67(5):618-26.
- 107.Sun W, Huang Y, Xian Y, Zhu S, Jia Z, Liu R, et al. Association of body mass index with mortality and functional outcome after acute ischemic stroke. *Sci Rep.* diciembre de 2017;7(1):2507.

- 108.Zhang P, Yan X, Qu Y, Guo Z, Yang Y. Association between abnormal body weight and stroke outcome: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Neurol.* agosto de 2021;28(8):2552-64.
- 109.Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest.* noviembre de 2010;138(5):1093-100.
- 110.Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* enero de 2011;57(2):173-80.
- 111.Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol.* 15 de marzo de 2011;173(6):676-82.
- 112.Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. *Heart.* 15 de febrero de 2014;100(4):288-94.
- 113.Hossain MI, Hossain AM, Ibrahim QS. Study of Comorbidities Among Stroke Patients Admitted In A Tertiary Level Hospital. *KYAMC J.* 2019;10:4.
- 114.Zhang Y, Wang C, Liu D, Zhou Z, Gu S, Zuo H. Association of total pre-existing comorbidities with stroke risk: a large-scale community-based cohort study from China. *BMC Public Health.* diciembre de 2021;21(1):1910.
- 115.Kimura K. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 de mayo de 2005;76(5):679-83.
- 116.Heinsius T, Bogousslavsky J, Melle GV. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. :11.
- 117.Amin A. Oral anticoagulation to reduce risk of stroke in patients with atrial fibrillation: current and future therapies. *Clin Interv Aging.* enero de 2013;75.
- 118.MHSc TG, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. :7.
- 119.Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol.* junio de 2018;3(2):76-83.
- 120.Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of Falls and Major Bleeds in Patients on Oral Anticoagulation Therapy. *Am J Med.* agosto de 2012;125(8):773-8.

121. Gupta A, Giambone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. marzo de 2016;47(3):719-25.
122. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent Stroke: Not Listened to Rather Than Silent. *Stroke*. noviembre de 2012;43(11):3102-4.
123. Healey JS, Israel CW, Capucci A, Bailleul C, Themeles E, Kaufman ES, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012;10.
124. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Silent Cerebral Infarctions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 4 de noviembre de 2014;161(9):650.
125. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. febrero de 2017 [citado 29 de enero de 2022];48(2). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.000000000000116>
126. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals en fibril·lació auricular. :76.
127. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. septiembre de 2015;68(9):761-8.
128. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clínica*. octubre de 2013;141(7):279-86.
129. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 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* [Internet]. 15 de agosto de 2006 [citado 26 de enero de 2022];114(7). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292>
130. Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. septiembre de 2014;12(9):1419-24.
131. Zhang S, He WB, Chen NH. Causes of Death Among Persons Who Survive an Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. agosto de 2014;14(8):467.

132. Alberti A, Agnelli G, Caso V, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, et al. Non-neurological complications of acute stroke: frequency and influence on clinical outcome. *Intern Emerg Med*. octubre de 2011;6(S1):119-23.
133. Vernino S, Brown RD, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-Specific Mortality After First Cerebral Infarction: A Population-Based Study. *Stroke*. agosto de 2003;34(8):1828-32.
134. Arauz A, Ruiz-Navarro F, Barboza MA, Ruiz A, Colin J, Reyes M, et al. Outcome, Recurrence and Mortality after Non-Valvular Atrial Fibrillation Stroke: Long-Term Follow-Up Study. 9:7.
135. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. agosto de 1991;84(2):527-39.
136. Park J, Lee SR, Choi EK, Kwon S, Jung JH, Han KD, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulant for Secondary Prevention in Asians with Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 17 de diciembre de 2019;8(12):2228.
137. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. marzo de 2014;383(9921):955-62.
138. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. julio de 2021 [citado 6 de febrero de 2022];52(7). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375>
139. Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M, Massons JB, Targa C. Clinical Predictors of Early Embolic Recurrence in Presumed Cardioembolic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(6):345-53.
140. Yaghi S, Mistry E, Liberman AL, Giles J, Asad SD, Liu A, et al. Anticoagulation Type and Early Recurrence in Cardioembolic Stroke: The IAC Study. *Stroke*. septiembre de 2020;51(9):2724-32.
141. Fawzy AM, Yang WY, Lip GYH. Safety of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: translating the trials to everyday clinical management. *Expert Opin Drug Saf*. 4 de marzo de 2019;18(3):187-209.
142. Lee SR, Choi EK, Kwon S, Jung JH, Han KD, Cha MJ, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Relation to Temporal Changes in Their Use. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. marzo de 2020;13(3):e005894.
143. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*. mayo de 2017;48(5):1432-7.

144. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. 2009;374:9.

145. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. J Am Coll Cardiol. julio de 2014;64(1):1-12.

146. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. junio de 2020;75(25):3122-35.