

ORIGINALES BREVES

Factores de riesgo de un nuevo accidente cerebral cardioembólico en la fibrilación auricular no valvular tratada con acenocumarol

E. Vázquez Muñoz^a, J. Gómez Cerezo^b y A. Fernández Pavón^c

Área 5 y Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Objetivos. Investigar los factores de riesgo que determinan la presentación de un nuevo accidente cerebral cardioembólico en la tromboprolifaxis secundaria de la fibrilación auricular no valvular (FANV). **Diseño.** Estudio observacional, controlado, sobre una serie de pacientes tratados con acenocumarol, durante un período de 2,8 años.

Emplazamiento. Unidad de Anticoagulación del Hospital La Paz y enfermos del Área 5 de Madrid.

Participantes. Un total de 172 pacientes con FANV, de más de 55 años, con antigüedad de la fibrilación de al menos un año, y que hubieran presentado al menos un accidente cerebral isquémico. Todos fueron tratados con acenocumarol y controlados a un *international normalized ratio* (INR) de 2,5. Se precisaron los factores de riesgo y se vigiló la presentación de nuevos fenómenos cardioembólicos durante el tiempo de estudio.

Mediciones y resultados principales. Se registraron 12 fenómenos cardioembólicos (11 ACV y un embolismo periférico). El estudio univariante demostró que había una asociación significativa entre los pacientes en que se manifestó un nuevo ictus y los que presentaban insuficiencia cardíaca ($p < 0,05$), así como antecedentes de más de un ictus previo al inicio del estudio ($p < 0,05$). Con estudio multivariante se comprobó que el que tenía valor predictivo independiente fue el de haber tenido más de un ictus.

Conclusiones. La mayor amenaza para el desarrollo de un nuevo ACV isquémico durante la anticoagulación en la FANV es el antecedente de 2 o más ictus previos, como si la tendencia a recurrir obedeciera a que estos enfermos presentarían una aterosclerosis más extensa.

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular. Accidente cerebrovascular isquémico. Accidente cardioembólico. Tromboprolifaxis.

RISK FACTORS OF A NEW CARDIO-EMBOLIC CEREBRAL ACCIDENT IN NON-VALVULAR AURICULAR FIBRILLATION TREATED WITH ACENOCOUMAROL

Objectives. To investigate the risk factors determining the appearance of a new cardio-embolic cerebral accident on secondary thrombophylaxis of non-valvular auricular fibrillation (NVAF).

Design. Controlled observational study on a series of patients treated with acenocoumarol for a period of 2.8 years.

Setting. Anticoagulation Unit of the La Paz Hospital and patients from Madrid Area 5.

Participants. 172 patients with NVAF, over 55 and with fibrillation for at least a year, and who had suffered at least one ischaemic cerebral accident. All were treated with acenocoumarol and controlled at an INR of 2.5. The risk factors were determined and the appearance of new cardio-embolic phenomena was watched during the study period.

Measurements and main results. 12 cardio-embolic phenomena were recorded (11 CVA and one peripheral embolism). The univariate study showed there was a significant association between patients who suffered a new ictus and those who suffered heart failure ($p < 0.05$) and had a history of more than one ictus before the start of the study ($p < 0.05$). Multivariate analysis found that what had independent predictive value was having suffered more than one ictus.

Conclusions. The greatest threat for developing a new ischaemic CVA during anticoagulation in NVAF is having a history of two or more previous ictus, as if the tendency to recur was due to these patients having more extensive atherosclerosis.

Key words: Non-valvular auricular fibrillation. Ischaemic cerebrovascular accident. Cardio-embolic accident. Thromboprophylaxis.

(Aten Primaria 2001; 28: 46-49)

^aEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ^bTutor de Médicos de Familia.
^cJefe de Sección de la Unidad de Anticoagulación.

Correspondencia: Dr. E. Vázquez Muñoz.
C/ La Campana, 10. 28120 Ciudad Santo Domingo. Madrid.
Correo Electrónico: envamu@mixmail.com

Manuscrito aceptado para su publicación el 14-II-2001.

Introducción

La fibrilación auricular predispone a fenómenos tromboembólicos sistémicos. Ya en el estudio de cohorte Framingham se demostró que el riesgo de stroke era en la fibrilación auricular 5,6 veces mayor que en los pacientes en ritmo sinusal de la misma edad, mientras era 17 veces superior en los casos de estenosis mitral reumática¹.

La fibrilación auricular, cualquiera que sea su causa, implica necesariamente una falta de contractilidad auricular, que a su vez favorece la formación de trombos auriculares; estos trombos entrañan un riesgo potencial manifiesto de generar embolismos sistémicos. Aproximadamente un 15 o 20% de pacientes que presentan un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico tienen una fibrilación concomitante, siendo la mortalidad en estos casos hasta tres veces superior a los pacientes que muestran ritmo sinusal².

Otra causa que ha sido implicada es la presencia de un estado pre-trombótico. Y así se ha comunicado que en la fibrilación auricular existe elevación de los niveles de productos de generación de la trombina, del factor Von Willebrand y del dímero D³, etc. Igualmente se han encontrado elevaciones de los marcadores de la agregabilidad y activación plaquetaria, como factor plaquetario 4 y B-tromboglobulina (BTG).

Son del máximo interés los trabajos que alertan al médico acerca

de las elevadas tasas de embolismo cerebral en la FANV. Incluso el nivel de riesgo real puede exceder a los valores referidos, pues mediante TAC se ha demostrado que no son infrecuentes los infartos cerebrales silentes.

Se ha podido comprobar que la variabilidad del riesgo se halla influenciada por la presencia de diversos factores clínicos asociados⁴. La independencia de estos factores ha sido establecida con el uso de estudios estadísticos multivariantes en ensayos clínicos cooperativos. Ocurre, sin embargo, que los ensayos clínicos sobre anticoagulación oral en la fibrilación auricular fueron realizados generalmente en casos de profilaxis primaria. Nosotros, en cambio, hemos estudiado una serie de quimioprofilaxis secundaria que nos ha permitido valorar, por primera vez en la bibliografía, los factores predictores que determinan la presentación de un nuevo accidente cerebrovascular isquémico durante el tiempo en que los pacientes estaban anticoagulados.

Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en el Área 5 de Madrid y en la Unidad de Anticoagulación del Hospital La Paz, durante los años 1997-1999. De los 230 enfermos con FANV y accidente cerebrovascular, de posible origen cardioembólico, acabaron incluidos en el ensayo 172 pacientes.

Los pacientes que se incorporaron al estudio cumplían los siguientes criterios de inclusión: a) presentar una fibrilación auricular mantenida, demostrada electrocardiográficamente, con una duración mínima de un año; b) todos ellos debían tener una edad superior a 55 años, y c) era necesario, además, que todos los pacientes hubieran presentado, como máximo 3 meses antes de la inclusión en el estudio, un accidente cerebrovascular, exteriorizado bien como un ictus establecido, o como un AIT, o un cuadro embólico periférico, ya fuera visceral o de extremidades. Se excluyó del estudio a los pacientes que rehusaron el tratamiento anticoagulante y a aquellos que no reunían condiciones para un control estricto. Asimismo se descartó a

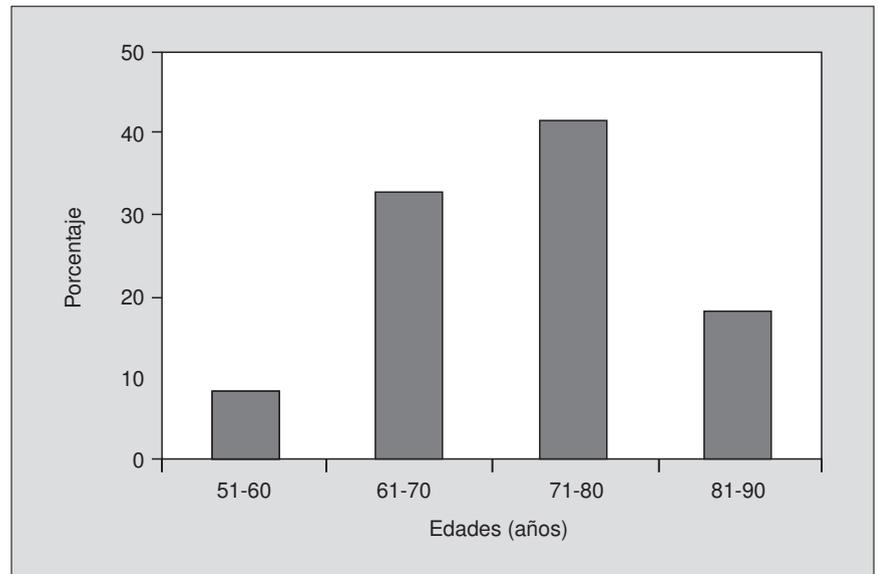


Figura 1. Distribución etaria de los pacientes anticoagulados con FANV.

los que tenían caídas frecuentes, hemorragia intracraneal previa, hipertensión descontrolada, alcoholismo, hepatopatía, hemorragia digestiva (6 meses antes) o prolongación intrínseca del tiempo de protrombina. Ninguno de ellos debía de presentar signos de valvulopatía (clínica y/o ecocardiográfica), ni haber sido sometido a implantación valvular.

Duración del estudio

La duración media del estudio fue de 2,8 años, con un tiempo de 12 meses como mínimo y un tiempo máximo de 49 meses.

Tratamiento seguido

A todos ellos se les instauró tratamiento con acenocumarol. Para ello se sometían a un control debidamente programado. Inicialmente, y hasta que se conseguían tiempos de protrombina estables, se hacían visitas semanales, para pasar después a visitas mensuales, que se seguían de un riguroso control, para procurar que todos los enfermos tuvieran un INR aproximado de 2,5 (rango, 2,0-3,0).

Estudios realizados

La determinación del internacional normalized ratio (INR) se realizó en un coagulómetro semiautomático (Trombotrack, Nycomed). Los resultados se expresan en INR^{5,6}.

En todos los pacientes se valoraron edad, sexo, antecedentes tabáquicos, tensión arterial, presencia de diabetes, colesterol sanguíneo, antecedentes de angina e infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca e ictus previo. Se hizo un seguimiento de los episodios vasculares ocurridos durante el tiempo de estudio, con especial atención a los ictus (ACV mayor o fatal, AIT y hemorragia cerebral).

Método estadístico

La asociación entre caracteres cualitativos se analizó mediante la prueba de ji-cuadrado. La magnitud de la protección se evaluó mediante el cálculo del riesgo relativo y de la odds ratio (OR), expresados con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados

La distribución por sexos fue: 88 varones (52,16%) y 84 mujeres (48,83). La edad media fue de $72,8 \pm 7,5$ años, con rango de 50-90 años (fig. 1).

El valor medio del INR en los pacientes sometidos a anticoagulación era 2,51. La dosis media de Sintron[®] fue de 13,69 mg/semana. En un 15% el INR fue superior a 3 y en el 12% inferior a 2. De los 172 pacientes anticoagulados y observados durante el tiempo

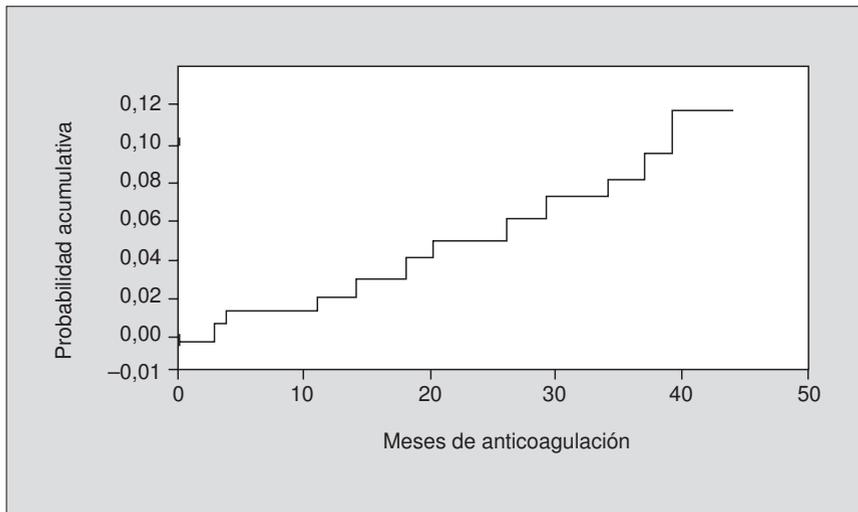


Figura 2. Probabilidad acumulativa de ACV isquémicos ocurridos durante el tiempo de anticoagulación.

TABLA 1. Estudio univariante de los factores que influyeron en la recidiva del ictus

	Serie total		Recidiva de ictus		Odds ratio
	Total pacientes	Positivos	Total pacientes	Positivos	
Hipertensión	158	92	12	10	3,90 (0,7-27,16); p = 0,067
Diabetes	148	54	12	5	
Hipercolesterolemia	146	43	10	2	
Tabaquismo	160	49	12	4	
Angina	158	20	12	4	
Infarto de miocardio	158	13	12	2	
Insuficiencia cardíaca	160	44	12	7	4,2 (1,1-16,61); p < 0,01
Sexo varón	172	83	12	8	
Exitus	172	8	12	1	
Ictus previo	172	32	12	6	5,15 (1,32-20,19); p < 0,01

po de estudio (2,8 años), se registró un nuevo episodio cardioembólico en 12 enfermos (ACV mayor, 3; AIT, 8, y embolia mesetéica, 1). Este episodio vascular se produjo durante un período de tiempo que osciló en 4-40 meses de iniciada la anticoagulación. La probabilidad acumulativa de ACV isquémicos se muestra en la figura 2.

La edad en el grupo que desarrolló un nuevo ictus durante la anticoagulación fue $74,16 \pm 6,3$ frente a la del resto de los pacientes, que fue de $72,75 \pm 7,6$.

Los factores de riesgo analizados, con potencialidad de desarrollar un nuevo episodio cardioembólico en los pacientes anticoagulados, se sometieron a un estudio univariante con la prueba de la ji-cuadrado. Se demostró una asociación significativa en los pacientes que presentaron un nuevo ictus en el período de la anticoagulación con la presencia de insuficiencia cardíaca ($p < 0,05$) y antecedentes de más de un ictus previo al del inicio del estudio ($p < 0,05$). Se observó una clara ten-

dencia con la hipertensión arterial ($p = 0,067$) (tabla 1).

También se realizó un estudio de regresión logística por el método de stepwise en los pacientes que presentaron otro ictus cuando estaban anticoagulados, con las variables que presentaron poder discriminativo en el análisis univariante, es decir (hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y más de un ictus previo). Se encontró que la variable con valor predictivo fue el haber presentado más de un ictus previamente (OR, 4,79; IC del 95%, 1,48-18,35; $p < 0,05$).

Discusión

Conforme aumentó el conocimiento con los ensayos aleatorizados en tromboprofilaxis primaria, se advirtió la conveniencia de estratificar el riesgo, para de esta manera disponer de una información adicional fundamental que nos permitiera detectar aquellos pacientes en mayor peligro de presentar un episodio cardioembólico. Y así se estimó que la edad avanzada aumenta la propensión al ictus⁷; incluso algunos han pretendido considerar la edad como factor de riesgo independiente. Hay también una fuerte evidencia de que la insuficiencia cardíaca por fracaso ventricular izquierdo condiciona una mayor frecuencia embolígena⁵. Los pacientes con diabetes⁸, del mismo modo que aquellos con antecedentes de hipertensión sostenida⁹ o mal controlada, parecen tener un riesgo aumentado, hasta el punto que se ha invocado que con un tratamiento adecuado de la hipertensión arterial se podrían prevenir 40.000 ictus anuales en nuestro país¹⁰. También se ha sugerido que el ictus en los pacientes tratados de hipertensión está relacionado con niveles altos de TA sólo en los menores de 70 años¹¹. A estas variables clínicas algunos estudios agregan parámetros ecocardiográficos como disfunción

ventricular izquierda, aumento del tamaño de aurícula izquierda y calcificación de los velos de la válvula mitral^{12,13}, y últimamente con la ecografía transesofágica se puede afinar más el pronóstico con el hallazgo de otros signos, como presencia de trombos en aurícula izquierda, así como eco contraste espontáneo (smoke) y mediciones de velocidad de flujo en la orejuela, que pueden actuar también como factores de riesgo¹⁴.

Aunque en la profilaxis secundaria todos los enfermos tienen un riesgo más elevado, porque todos ellos han presentado ya un episodio cardioembólico, nos pareció oportuno delimitar, si los hubiera, los factores de riesgo que condicionan la presentación de un nuevo episodio cardioembólico. El hecho de disponer de una serie homogénea de quimioprofilaxis secundaria, como la estudiada en el presente trabajo, nos permitió indagar este extremo.

El estudio univariante, llevado a cabo en función de investigar predictores clínicos de un nuevo tromboembolismo, demostró que había tres variables: insuficiencia cardíaca ($p < 0,01$), antecedentes de haber presentado más de un ictus ($p < 0,01$) e hipertensión arterial (fuerte tendencia, $p < 0,06$), que actuaban como factor de riesgo. En el estudio multivariante se encontró que la variable con valor predictivo fue haber presentado previamente más de un ictus.

Este fenómeno puede ser atribuido a que los pacientes con antecedentes de haber tenido más de un ictus muestren mayor resistencia a la anticoagulación o que manifiesten mayor grado de estasis intracameral. También se puede conjeturar que se trate de proce-

dos trombóticos o ateroscleróticos, que sean reflejo de una enfermedad vascular más extensa.

Pensamos que son necesarias nuevas investigaciones antes de extraer conclusiones definitivas, pues aunque en la quimioprofilaxis secundaria todos los enfermos presentan un riesgo elevado, no deja de ser interesante recabar la máxima información posible sobre las posibles amenazas cardiovascularmente a las que está expuesto cada paciente, para decidir en cada caso el tratamiento más adecuado.

Pero no es sencillo averiguar el riesgo exacto de los infartos cerebrales, pues algunos de estos infartos son clínicamente silentes, como se ha podido demostrar con el concurso de la TAC¹⁵. Así se explica que la demencia se haya citado en la bibliografía como una complicación a la que están expuestos los enfermos con FANV, por la posible ocurrencia de una demencia multiinfarto.

Bibliografía

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
2. Lip GY, Gordon DO. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1996; 312: 45-49.
3. Anderson DC. Primary and secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Semin Neurol* 1998; 18: 451-459.
4. Lip GY. Assessment of risk of thromboembolism in atrial fibrillation: which patients should be anticoagulated? *Eur Heart J* 1999; 20: 1757-1758.
5. Loeliger EA. ICSH/7CTH. Recomen-

dations for prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemostasis* 1983; 49: 238-244.

6. Loeliger EA, Van den Besselaar AM, Lewis SM. Reliability and clinical impact of the normalization of the prothrombin times in oral anticoagulant control. *Thromb Hemostasis* 1985; 53: 148-154.
7. Laupacis A, Chair MC, Albers G, Dalen J, Dann MI, Jacobson AK. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114 (Supl): 579-589.
8. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
9. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 663-638.
10. Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención primaria. Barcelona: Harcourt Brace de España, 1999.
11. Makino Y, Kawano Y, Minami J, Jamagocki T, Takishita S. Risk of stroke in relation to level of blood pressure and other risk factors in treated hypertensive patients. *Stroke* 2000; 31: 48-52.
12. Lip GY, Gordon DO. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1996; 312: 45-49.
13. Petterse P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 28: 175-178.
14. Kamp O, Verhorst PMJ, Welling RC, Wisner CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999; 20: 973-985.
15. Ezekowitz MD. Atrial fibrillation: the epidemic of the new millennium. *Ann Intern Med* 1999; 131: 537-538.