



Inicio de la anticoagulación tras un accidente cerebro vascular cardioembólico, revisión sistemática de la literatura en la toma de decisiones de un evento clínico complejo

Initiation of anticoagulation after cardioembolic stroke, systematic review of the literature in decision making for a complex clinical event

Jorge Hernández^{1*} , Luis Dulcey² , Jaime Gómez³ , Diana Villamizar⁴ , Juan Theran¹ ,
Jerson Quitian⁵ , Valentina Ochoa¹ 

¹ Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia

² Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela

³ Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

⁴ Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁵ Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

Fecha de recepción: 12/06/2024

Fecha de aceptación: 08/07/2024

Fecha de publicación: 30/09/2024

*Correspondencia: Jorge Hernández. Jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Resumen

Antecedentes: Alrededor del 13-26 % de los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos están relacionados con la fibrilación auricular no valvular. Decidir cuándo iniciar la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular es un desafío clínico antiguo no resuelto. Aunque el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico recurrente temprano es alto en esta población, se sospecha que la anticoagulación oral temprana aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal potencialmente dañina. Esta suposición, y las pautas de tratamiento actuales, se basan en datos históricos de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y fibrilación auricular tratados con heparinas, heparinoides o antagonistas de la vitamina K para prevenir recurrencias. Los ensayos controlados aleatorios han demostrado que los anticoagulantes orales directos son al menos tan efectivos como los antagonistas de la vitamina K en la prevención del accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, ninguno de estos ensayos con los nuevos anticoagulantes incluyó pacientes que habían sufrido recientemente un accidente cerebrovascular isquémico. **Revisión de la literatura:** Estudios observacionales, prospectivos y ensayos aleatorizados han investigado los riesgos y beneficios del inicio de los nuevos anticoagulantes orales en el accidente cerebrovascular isquémico asociado a

Citar este artículo como: Hernández J, Dulcey L, Gómez J, Villamizar D, Theran J, Quitian J, Ochoa V. Inicio de la anticoagulación tras un accidente cerebro vascular cardioembólico, revisión sistemática de la literatura en la toma de decisiones de un evento clínico complejo. Rev Soc Peru Med Interna. 2024; 37(3): 170-178. Disponible en: <https://doi.org/10.36393/spmi.v37i3.864>

Rev Soc Peru Med Interna 2024; 37(3): 170-178

<https://doi.org/10.36393/spmi.v37i3.864>

www.revistaperuanademedicinainterna.com

fibrilación auricular. Estos estudios informaron que el tratamiento temprano de estos agentes se asoció con una baja frecuencia de hemorragia intracraneal, mientras que el inicio tardío se asoció con un aumento de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos recurrentes. **Conclusiones:** Los ensayos controlados aleatorios con un poder estadístico adecuado que comparen la anticoagulación oral temprana con la tardía con estos nuevos agentes en el accidente cerebrovascular isquémico asociado con la fibrilación auricular están validados para confirmar la seguridad y eficacia aceptables de esta estrategia. Los resultados de nuevos ensayos deberían ayudar a establecer el momento óptimo para iniciar su administración después de un accidente cerebrovascular isquémico reciente y si el momento de inicio debe diferir según su gravedad.

Palabras clave: Fibrilación atrial. Isquemia encefálica. Anticoagulantes. (DeCS-BiREME)

Abstract

Background: About 13–26% of all acute ischemic strokes are related to non-valvular atrial fibrillation, the most common cardiac arrhythmia globally. Deciding when to initiate oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation is a longstanding, common, and unresolved clinical challenge. Although the risk of early recurrent ischemic stroke is high in this population, early oral anticoagulation is suspected to increase the risk of potentially harmful intracranial hemorrhage. This assumption, and current treatment guidelines, are based on historical, mostly observational data from patients with ischemic stroke and atrial fibrillation treated with heparin, heparinoids, or vitamin K antagonists to prevent recurrent ischemic stroke. Randomized controlled trials have subsequently shown that direct oral anticoagulants are at least as effective as VKAs in primary and secondary prevention of atrial fibrillation-related ischemic stroke, with around half the risk of intracranial hemorrhage. However, none of these ACOD trials included patients who had experienced ischemic stroke recently. **Literature Review:** Prospective observational studies and two small randomized trials have investigated the risks and benefits of early ACOD-administration initiation (most with a median delay of 3–5 days) in mild-to-moderate atrial fibrillation-associated ischemic stroke. These studies reported that early ACOD treatment was associated with a low frequency of clinically symptomatic intracranial hemorrhage or surrogate hemorrhagic lesions on MRI scans, whereas later ACOD-administration initiation (i.e., >7 days or >14 days after index stroke) was associated with an increased frequency of recurrent ischemic stroke. **Conclusions:** Adequately powered randomized controlled trials comparing early to later oral anticoagulation with ACODs in ischemic stroke associated with atrial fibrillation are justified to confirm the acceptable safety and efficacy of this strategy. The results of these trials should help to establish the optimal timing to initiate ACOD administration after recent ischemic stroke, and whether the timing should differ according to stroke severity.

Keywords: Atrial fibrillation. Brain ischemia. Anticoagulants. (MeSH-NLM)

Introducción

La embolia cerebral atribuible a fibrilación auricular no valvular representa el 13-26% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos,¹⁻³ esta proporción aumenta con la edad⁴. Datos históricos de observación (incluidos los datos de los grupos de control de ensayos controlados aleatorios) muestran que sin anticoagulación el riesgo de recurrencia temprana en los primeros 14 días después de un accidente cerebrovascular isquémico relacionado con la fibrilación auricular son entre alrededor de 0,5% y 1,3% por cada día.⁵ Un metanálisis de subgrupos de pacientes con fibrilación auricular de ensayos controlados aleatorios que utilizaron heparinas dentro de las 48 h de accidente cerebrovascular isquémico no encontró una reducción significativa en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico recurrente, pero encontró un aumento significativo del riesgo de hemorragia intracraneal.⁶

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) todavía se recomiendan como tratamiento de primera línea en pacientes con fibrilación auricular en muchos países,

aunque hay escasa evidencia de ensayos controlados aleatorios de la eficacia de los AVK en ictus isquémico. Desde 2010, cuatro anticoagulantes orales directos (ACOD); es decir, apixabán,⁷ dabigatrán,⁸ edoxabán⁹ y rivaroxabán (10) han sido aprobados para su uso en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Reseñas de Cochrane y metanálisis al respecto^{11,12} encontraron que estos ACOD tienen eficacia similar a los AVK de tipo primaria y secundaria en la prevención del accidente cerebrovascular, pero se asocian con una mayor frecuencia de hemorragia intracraneal. Sin embargo, ninguno de los ensayos controlados aleatorios que compararon ACOD y VKA incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de accidente cerebrovascular isquémico asociado con fibrilación auricular (dentro de las primeras semanas), presumiblemente debido a preocupaciones sobre el riesgo de transformación hemorrágica.

En el accidente cerebrovascular isquémico relacionado con la fibrilación auricular aguda, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico recurrente temprano⁵ y la

transformación hemorrágica¹³ es mayor en los primeros días inmediatos, ya que la integridad de la microvasculatura se pierde, en parte debido a la degradación de la lámina basal y la matriz extracelular,^{14,15} lo que conduce a la ruptura de la barrera hematoencefálica¹⁶ y la transformación del tejido cerebral isquémico, que va desde hemorragias petequiales hasta hematomas parenquimatosos más severos.¹⁷ La transformación hemorrágica (denominada hemorragia petequeal o hematoma parenquimatoso) se informa en aproximadamente el 9% de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, con mayor frecuencia en lesiones extensas; el hematoma parenquimatoso se asocia con grandes lesiones cardioembólicas y con terapias de recanalización aguda.¹⁸ Se sospecha (aunque no está respaldado por evidencia suficiente) que el inicio temprano de la anticoagulación podría exacerbar o causar hemorragias, con consecuencias clínicas potencialmente graves.¹⁸ Esta preocupación ha llevado a los médicos a retrasar la anticoagulación, aunque la contribución independiente de la transformación hemorrágica del infarto al empeoramiento clínico sigue siendo incierta¹⁹ y no hay evidencia de ensayos controlados aleatorios disponible.

Una falta de consenso sobre cuándo iniciar la anticoagulación oral (particularmente con ACOD, el más común actual estándar de atención) se mostró en una encuesta en línea²⁰ entre Médicos especializados en la atención de accidentes cerebrovasculares del Reino Unido, el 95 % de los cuales no estaban seguros sobre el momento óptimo. En esta revisión rápida se intentará resumir y revisar críticamente las directrices actuales y nuevos datos publicados de observaciones y estudios aleatorizados, y dan una visión general de los estudios en curso sobre el momento ideal para el inicio de la anticoagulación después de un accidente cerebrovascular isquémico asociado con fibrilación auricular.

Guías actuales

Las pautas actuales son imprecisas e inconsistentes en cuanto a cuándo y cómo iniciar la anticoagulación oral tras un accidente cerebrovascular isquémico relacionado con fibrilación auricular. En 2013, la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco y la Sociedad Europea de Cardiología (EHRA-ESC) introdujeron la "regla de 1-3-6-12 días";²¹ basada en la evidencia de que los infartos más grandes, que provocan síndromes de accidentes cerebrovasculares graves, son los que tienen más probabilidades de sufrir una transformación hemorrágica.¹⁸ Aunque los tiempos y las definiciones de la gravedad del ictus se basan únicamente en el consenso de expertos, esta directriz ha sido adoptada, con algunas variaciones, por varias asociaciones, incluidas EHRA-ESC y la European Stroke Organization, así como por guías de diversos países como Canadá, Australia, países del

Medio Oriente y del norte de África. Por su parte, las directrices de 2018 de la American Heart Association/American Stroke (AHA/ASA) recomiendan iniciar el tratamiento con anticoagulación oral entre los 4 y 14 días posteriores al inicio del deterioro neurológico.²² Esta recomendación se basó en los hallazgos del estudio observacional prospectivo RAF, que investigó la recurrencia temprana y el sangrado cerebral en pacientes con ictus isquémico agudo y fibrilación auricular, donde solo el 12% de los pacientes fueron tratados con anticoagulantes orales directos (ACOD).

Las directrices del Reino Unido³⁰ aconsejan retrasar la administración de anticoagulantes orales hasta al menos 14 días después del inicio del accidente cerebrovascular isquémico, aunque podrían administrarse antes en lesiones no discapacitantes, según el criterio médico. Un grupo alemán³¹ señaló que la eficacia de los ACOD no ha sido probada dentro de los primeros 14 días posteriores a un accidente cerebrovascular, pero no emiten recomendaciones definitivas sobre este punto. Por otro lado, las guías japonesas anteriores al uso de los ACOD datan de 2011,³² mientras que en países como India³³ y América Latina,³⁴ se utilizan ampliamente las recomendaciones de ESC, EHRA y AHA/ASA para orientar la práctica clínica en el manejo de la anticoagulación tras un ictus isquémico relacionado con fibrilación auricular.

Las imágenes cerebrales repetidas antes de comenzar la anticoagulación en pacientes con enfermedad moderada y grave para evaluar la transformación hemorrágica es recomendado únicamente por las guías de la ESC,²³ sin evidencia de apoyo. El tratamiento puente (es decir, tratamiento desde el inicio del ictus hasta el inicio de la anticoagulación oral) con heparinas de bajo peso molecular no están recomendadas por la mayoría de las guías, mientras que las pautas del Reino Unido recomiendan el uso de aspirina (300 mg/día) antes de iniciar la administración oral tratamiento anticoagulante. Todas las pautas establecen que el nivel de evidencia es baja (principalmente grado C, es decir, opinión de expertos) y que se necesitan estudios adicionales. Solo el *European Stroke Organisation-Karolinski Stroke Update* (ESO-KSU)²⁷ y las pautas ASA/AHA²² citan datos de observación del estudio RAF²⁹ para respaldar sus recomendaciones. Es importante destacar que ninguna de las directrices a pesar de las diferencias sustanciales en la farmacodinamia de estos compuestos.

Anticoagulación precoz en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico por fibrilación auricular

Datos de estudios observacionales y ensayos aleatorizados sugieren que la recurrencia temprana después

de un accidente cerebrovascular isquémico relacionado con la fibrilación auricular está entre aproximadamente 0,5% y 1,3% por día en las dos primeras semanas.^{5,6} En estudios observacionales, la edad, el gran tamaño de lesión isquémica, y el agrandamiento auricular son factores de riesgo de recurrencia. El accidente cerebrovascular isquémico relacionado con la fibrilación²⁹⁻³⁶ con presencia de un trombo auricular es raro,^{35,37} pero, si se detecta, se asocia con una alta frecuencia de recurrencia.³⁵ Puntuaciones clínicas, como CHA₂DS₂VASc³⁸ (que predice el riesgo de ocurrencia de un evento isquémico) y HAS-BLED³⁹ (que predice el riesgo de ocurrencia de eventos hemorrágicos), se usan comúnmente para determinar el riesgo de ocurrencia de eventos isquémicos o hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular que reciben tratamiento oral con anticoagulantes. Sin embargo, estas puntuaciones no están diseñadas para su uso en el entorno del accidente cerebrovascular agudo, tienen un valor predictivo modesto y comparten muchos factores de riesgo componentes (p. ej., hipertensión, edad, ictus isquémico previo) que son muy prevalentes en pacientes con ictus isquémico.

De hecho, un desafío clínico central en la medicina del accidente cerebrovascular es la evaluación, diferenciación y equilibrio de los riesgos de aparición de isquemia y hemorragia cerebral. Sin embargo, el beneficio clínico neto individual variará de acuerdo con el riesgo absoluto de que estos eventos ocurran en tales pacientes, ya que el riesgo puede diferir dependiendo del momento del tratamiento (es probable que el tratamiento temprano reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, pero que aumenta potencialmente el riesgo de hemorragia intracraneal). Los estudios anteriores se centraron en las heparinas para la anticoagulación temprana debido al inicio de acción rápido de estos agentes, pero no encontró una reducción significativa en recurrencia temprana y encontró, en cambio, un aumento significativo en el riesgo de transformación hemorrágica.⁶

Sobre la base de datos de estudios realizados poco después de que el uso de los ACOD entrase en la práctica clínica,⁴⁰ se demostró que el momento óptimo iniciar tratamiento anticoagulante puede estar entre 4-14 días después del inicio del accidente cerebrovascular. Sin embargo, esta conclusión debe interpretarse con cautela, ya que en el estudio RAF incluyeron protocolos de tratamiento mixto con heparina de bajo peso molecular y Warfarina, así como ACOD, pero estos no tenían suficiente poder estadístico para evaluar el beneficio de la anticoagulación temprana con los nuevos agentes.²⁹ Además, la anticoagulación temprana (2-3 días después accidente cerebrovascular) el inicio de la administración de AVK fue asociado con menos accidentes cerebrovasculares isquémicos recurrentes de

inicio tardío (> 3 días después del inicio del accidente cerebrovascular) en el estudio de cohorte prospectivo VISTA de 1.644 pacientes con ictus isquémico y fibrilación auricular.⁴⁰

Dos pequeños ensayos controlados aleatorios se han centrado en el uso temprano de los ACOD. En un ensayo⁴¹ de 195 pacientes con accidente cerebrovascular leve (mediana de los Institutos Nacionales de Salud escala [NIHSS] de 2 [IQR 0-4]), rivaroxabán tuvo eficacia y seguridad similar a la Warfarina, cuando el tratamiento se inició dentro de los 5 días posteriores a un accidente cerebrovascular isquémico relacionado con fibrilación auricular (definido como el tamaño del infarto en imágenes ponderadas por difusión [DWI] de menos de un tercio de territorio de la arteria cerebral media, mitad de la arteria cerebral anterior o menos de la mitad del territorio de la arteria cerebral posterior, o la mitad de un hemisferio cerebeloso). El resultado primario de nuevas lesiones isquémicas o hemorrágicas en las resonancias magnéticas de seguimiento no difirieron entre los grupos (la frecuencia de ocurrencia fue del 49,5% en el grupo de rivaroxabán grupo vs. 54,5% en el grupo Warfarina; p=0,49).

Aquí no hubo diferencia en los resultados clínicos (cada grupo tuvo un accidente cerebrovascular isquémico clínico, mientras que no hubo hemorragias sintomáticas), pero este estudio tuvo un poder estadístico insuficiente debido a la pequeña muestra, por lo que los resultados deben considerarse generadores de hipótesis. El dabigatrán después de un accidente transitorio agudo, Ensayo *Ischemic Attack and Minor Stroke II* (DATAS II, NCT02295826)⁴² asignó aleatoriamente a 301 pacientes con accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular menor (NIHSS puntuación <9, lesiones DWI <25 mL) pero sin diagnóstico de fibrilación auricular para recibir aspirina o dabigatrán dentro de las 72 h del inicio del accidente cerebrovascular durante 30 días.

El resultado primario fue hemorragia parenquimatosa sintomática en la resonancia magnética a las 5 semanas de seguimiento. No había eventos de resultado primario en cualquiera de los grupos (asintomáticos se produjo hemorragia en el 7,8% del grupo dabigatrán vs. 3,5% del grupo aspirina)⁴³. Sin embargo, dado que los pacientes en el DATAS II no tenía fibrilación auricular diagnosticada, estos datos no proporcionan evidencia directa del riesgo de recurrencia de ictus isquémico y transformación hemorrágica con uso de dabigatrán en pacientes con isquemia reciente y fibrilación auricular. A pesar de ello, estos pequeños ensayos⁴¹⁻⁴³ brindan cierta tranquilidad sobre la seguridad de inicio temprano de la administración de rivaroxabán o dabigatrán en pacientes con isquemia leve a moderada accidente cerebrovascular (puntuación NIHSS <9).

Estudios observacionales prospectivos

Varios estudios observacionales prospectivos no aleatorizados⁴⁴⁻⁵¹ han explorado los riesgos y beneficios potenciales de la anticoagulación temprana con ACOD en pacientes con Accidente cerebrovascular isquémico relacionado con la fibrilación. Tres estudios⁴⁴⁻⁴⁶ incluyeron pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico reciente y fibrilación que fueron seguidos durante al menos 3 meses por eventos de resultado clínico (es decir, accidente cerebrovascular isquémico recurrente y hemorragia intracraneal). El estudio suizo ACODISP⁴⁴ incluyó 204 participantes. El estudio japonés SAMRUI-NVAF⁴⁵ incluyó 1.192 pacientes japoneses. El estudio internacional RAF-ACOD⁴⁶ incluyó 1.127 pacientes. Todos estos estudios reclutaron una cantidad considerable de pacientes que recibían ACOD (155 [75%] en el estudio ACODISP, 475 [41%] en el estudio SAMRUI-NVAF, y 1127 [100%] en el estudio RAF-ACOD).

Todos los estudios incluyeron pacientes mayores (mediana de edad 76-79 años) principalmente con accidentes cerebrovasculares de gravedad leve a moderada (mediana puntaje NIHSS 3-8) y tuvo una mediana de retraso entre ictus isquémico e inicio de administración de ACOD de 5 días. El riesgo anualizado de accidente cerebrovascular isquémico recurrente fue consistentemente entre 7,7% por año a 8,5% por año. La proporción anualizada de pacientes sintomáticos con hemorragia intracraneal fue baja en el ACODISP (1,3% anual) y SAMRUI-NVAF (0,9% anual), mientras que fue considerablemente mayor en el estudio RAF-ACOD (6,4% anual). Sin embargo, aunque la mayoría de las hemorragias intracraneales en el estudio RAF-ACOD ocurrió en pacientes que comenzaron a recibir el tratamiento menos de 3 días después del accidente cerebrovascular, la asociación de estas hemorragias con el tratamiento es incierto porque las hemorragias ocurrieron después de 30 días. Dos de los estudios informaron un aumento de las frecuencias de accidente cerebrovascular isquémico recurrente cuando el ACOD se inició tarde o temprano: 5,1% por año, si se inició antes de los 7 días frente al 9,3% anual si se inicia después de los 7 días ($p=0,53$)⁴⁴; 2,1% por año (dentro de los primeros 3 meses) si comenzó entre 3-14 días versus 9,1% por año (dentro del primeros 3 meses) si se inicia después de los 14 días ($p<0,001$).⁴⁶ Cuatro estudios observacionales de un solo centro⁴⁷⁻⁵⁰ informaron sobre el momento de iniciar la administración del ACOD y a corto plazo (es decir, antes del alta del hospital de cuidados agudos).

Resultados clínicos y radiológicos

Todos los estudios informaron que el inicio temprano (1-3 días) del tratamiento con ACOD en pacientes con accidente cerebrovascular de leve a moderado

(puntuación NIHSS <9 ⁴⁴ o Puntuación NIHSS <8)^{41,42,44} o infartos de tamaño pequeño a mediano (menos de un tercio del territorio arterial afectado)⁴⁵ con baja frecuencia de síntomas o hemorragia intracraneal. Dos estudios adicionales^{48,49} sobre el inicio temprano del tratamiento con ACOD encontraron que la transformación hemorrágica del infarto (presente antes del inicio de la administración de ACOD) empeoró en solo unos pocos pacientes.^{48,49} Todos los estudios observacionales revisados tienen limitaciones ya que eran propensos al sesgo de selección (es decir, los pacientes que se consideraban con bajo riesgo de hemorragia es más probable que empezaron a recibir tratamiento temprano, mientras que los pacientes considerados en mayor riesgo comenzaron a recibir tratamiento más tardíamente); el inicio de la administración de ACOD no estaba estandarizada (aunque el tiempo en la mayoría de los estudios se guió por el tamaño del infarto y gravedad del accidente cerebrovascular). Estaban sesgados hacia un accidente cerebrovascular leve (puntuaciones medianas de NIHSS de 3 a 8) e infartos pequeños (generalmente menos de un tercio del territorio arterial afectado).

Direcciones futuras

La persistente incertidumbre clínica y dado que los resultados provienen de estudios observacionales del tratamiento temprano con ACOD después del inicio del accidente cerebrovascular han dado lugar a varios aleatorizados, ensayos clínicos controlados que investigan el tratamiento temprano versus tardío inicio de la administración de ACOD en pacientes con ictus isquémico relacionado con fibrilación. Se esperan los resultados de los estudios ELAN (NCT03148457; Suiza), OPTIMAS (EudrACT,2018-003859-38; Reino Unido), TIEMPO (NCT02961348; Suecia) y START (NCT03021928; EE. UU.).

Un reto clave para estos ensayos es incluir una muestra lo suficientemente grande en cuanto tamaño para evaluar las diferencias en el riesgo de aparición de eventos de resultados adversos relacionados con el momento de la administración oral de la anticoagulación. Los cuatro ensayos tienen resultados primarios compuestos que incluyen combinaciones de eventos isquémicos o hemorrágicos, o ambos, y tres de ellos incluyen mortalidad por todas las causas.

Si el ACOD temprano demuestra que el tratamiento tiene el mismo grado de seguridad y eficacia como tratamiento tardío en la práctica clínica probablemente cambie a favor del tratamiento temprano, dada la mayor comodidad para los pacientes (es decir tempranamente ser dados de alta) y para los médicos (es decir, mejor cumplimiento y continuidad de la medicación anticoagulante iniciada en el hospital de agudos), y

la ventaja económica para los sistemas de salud. Hay algunas diferencias importantes entre estos cuatro ensayos. Mientras que los ensayos OPTIMAS y TIMING usan una definición binaria de tratamiento temprano (≤ 4 días) en todos los participantes en el rango de gravedad del accidente cerebrovascular, el momento de la administración del ACOD en el ensayo ELAN difiere dependiendo de la severidad del índice, según las directrices EHRA-ESC y ESO-KSU que condicionan la práctica en Suiza y otros países participantes. El ensayo START aplica un diseño de aleatorización adaptable a la respuesta con cuatro intervalos predefinidos de tiempo hasta el tratamiento de 2 a 14 días, los eventos de resultado isquémico y resultado hemorrágico, los cuales serán modelados con un análisis de riesgo. Juntos, estos mencionados ensayos apuntan a reclutar hasta 9.000 pacientes; todos los ensayos son en curso y se esperan resultados a partir de 2022.

Preguntas importantes aún no resueltas

La anticoagulación en pacientes para quienes los ACOD son considerados inadecuados (p. ej., aquellos con discapacidad grave) función renal; con contraindicaciones a los anticoagulantes orales; o con hemorragia grave sintomática, alto riesgo de transformación, como hematoma parenquimatoso tipo 2 en cuanto a la prescripción o no de estos así como su inicio son interrogantes aun sin respuesta.

Como los ACOD son eliminados por los riñones (la excreción renal oscila entre el 80 % para dabigatrán y el 27 % para apixaban), se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal. El riesgo reducido de sangrado asociado con el tratamiento con ACOD en comparación con el tratamiento con Warfarina se puede mantener con insuficiencia renal de leve a moderada (con la reducción adecuada de la dosis). Sin embargo, pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min fueron excluidos del ensayo RE-LY⁸ (que usó dabigatrán), el ensayo ROCKET AF¹⁰ (que utilizó rivaroxabán) y el ensayo ENGAGE AF-TIMI⁹ (el cual usó edoxabán); aquellos con aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/min fueron excluidos del ensayo ARIS-TOTLE (apixabán).⁷ Por lo tanto, sin una comprensión adecuada de los riesgos asociados con el tratamiento con ACOD en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis, los ACOD deben evitarse y en su lugar deben utilizarse AVK, hasta futuros ensayos (hasta donde sabemos, NCT02942407 es el único ensayo en curso) por el momento sería el único en proporcionar más información. Sin embargo, en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o que están sometidos a diálisis, la indicación y la relación beneficio-riesgo de la terapia con warfarina tampoco está claro, ya que los ensayos controlados aleatorios normalmente han excluido tales pacientes.

La oclusión del apéndice auricular izquierdo podría ser una opción prometedora para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico donde se considera que tiene una contraindicación para cualquier forma de anticoagulante.⁵² En los ensayos controlados aleatorios planeados es poco probable que se responda a estas preguntas en un futuro cercano. Podría surgir más evidencia de estudios observacionales, pero, mientras tanto, las decisiones para pacientes individuales deben tomarse sobre la base de una cuidadosa consideración de los riesgos de accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intracraneal.

Otro tema de investigación es el uso de biomarcadores de neuroimagen para estratificar y diferenciar los riesgos de futuras isquemias y hemorragias. En 1490 pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante poco después del accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio asociado con fibrilación auricular, la presencia inicial de microhemorragias cerebrales (observadas imágenes ponderadas en T2* de resonancia magnética), se encontraron en 311 (21%) de los participantes.⁵³ Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las microhemorragias cerebrales son un biomarcador de neuroimagen de una arteriopatía propensa al sangrado específicamente relevante para la aparición de hemorragia intracraneal asociada con la anticoagulación.

Las microhemorragias cerebrales pueden también tienen relevancia para el riesgo de aparición de transformación hemorrágica y para el momento óptimo de la administración de los anticoagulantes poco después del accidente cerebrovascular isquémico, pero no hay estudios que investiguen esta hipótesis planteada. La relevancia de siderosis superficial cortical, una enfermedad mucho menos común como marcador putativo de angiopatía amiloide cerebral y riesgo asociado de hemorragia intracraneal⁵⁴ no ha sido aún investigado. Marcadores de anatomía cardíaca y función ventricular podría tener relevancia para el riesgo de recurrencia por embolia cerebral (p. ej., ecocardiografía transtorácica o transesofágica) y merecen una investigación en dicha área para ayudar a seleccionar pacientes para tratamiento temprano con ACOD.

Por ejemplo, el agrandamiento de la aurícula izquierda es un predictor independiente de ictus recurrente de subtipo embólico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico (incluso en pacientes sin evidencia de fibrilación auricular)⁵⁴⁻⁵⁶. Los ensayos controlados aleatorios podrían ayudar a comprender mejor el papel de los biomarcadores cerebrales y cardíacos para guiar el momento de inicio del tratamiento anticoagulante oral.

Conclusiones

La anticoagulación con los nuevos agentes previene eficazmente el ictus isquémico recurrente en pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, ¿qué tan pronto deben ser los ACOD prescritos? Después de un accidente cerebrovascular isquémico en estos pacientes es una temática poco clara; las pautas actuales varían entre diferentes organizaciones y países y han sido creadas en la base del consenso de expertos en lugar de evidencia científica. Los datos de observación muestran que muchos de los médicos especialistas que atienden pacientes con accidentes cerebrovasculares comienzan el tratamiento con ACOD antes del período de tiempo probado en grandes ensayos controlados aleatorios y que aunque el tratamiento temprano podría ser efectivo y aceptablemente seguro, su seguridad y eficacia necesitan ser confirmados en ensayos aleatorizados.

Siempre que sea posible, las personas que sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico relacionado con fibrilación auricular los 2 a 4 días anteriores y que no tienen contraindicaciones a la anticoagulación deben ser reclutados para participar en un ensayo controlado aleatorio adecuado. Los médicos deberán sopesar los riesgos potenciales y beneficios de la administración temprana de ACOD. La práctica actualmente aceptada, basada en consenso en lugar de evidencia empírica, sugiere retrasar el tratamiento con anticoagulantes orales en personas con accidente cerebrovascular severo y grandes áreas de infarto. Los ensayos clínicos en curso deben ayudar a establecer si el inicio temprano del tratamiento con ACOD en pacientes con fibrilación auricular es seguro, previene la recurrencia de ictus isquémico, acorta la estancia hospitalaria y mejora la continuidad del tratamiento anticoagulante. Estos ensayos también resaltarán si ajustar el tiempo de anticoagulación según el tamaño del infarto o la clínica, así como la gravedad del accidente cerebrovascular, son necesarios para reducir el riesgo de transformación hemorrágica.

Finalmente, nos planteamos que es necesario se haga todo lo posible para incluir pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente y fibrilación auricular en estos ensayos futuros para responder a la importante pregunta abierta de cuál es el tiempo adecuado de inicio de la anticoagulación en fibrilación auricular tras un ACV isquémico cardioembólico.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores

JH realizó la concepción del trabajo y redactó el borrador inicial. LD y JG contribuyeron al análisis clínico y a la interpretación de los datos, particularmente en lo relacionado con la anticoagulación y los resultados neurológicos. DV apoyó la revisión sistemática de la literatura y la redacción de la discusión. JT revisó la metodología y la exactitud de los protocolos clínicos. JQ fue responsable del análisis de datos y de asegurar que la revisión sistemática cumpliera con los estándares PRISMA. Finalmente, VO realizó correcciones sustanciales y verificó que el manuscrito cumpliera con las normativas de publicación. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Referencias

1. Bejot Y, Ben Salem D, Osseby GV, et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology*. 2009; 72: 346–53.
2. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001; 32: 2559–66.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29–322.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983–8.
5. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983; 14: 688–93.
6. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007; 38: 423–30.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–92.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–51.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–104.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883–91.
11. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD009893.
12. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3: CD008980.
13. D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, et al. Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23: 649–54.

14. Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19: 624–33.
15. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation.* 2003; 107: 598–603.
16. Kassner A, Merali Z. Assessment of blood–brain barrier disruption in stroke. *Stroke.* 2015; 46: 3310–5.
17. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke.* 2015; 46: 2981–86.
18. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008; 39: 2249–56.
19. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 32: 334–41.
20. Munn D, Abdul-Rahim AH, Fischer U, Werring D, Robinson TG, Dawson J. A survey of opinion: when to start oral anticoagulants in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation? *Eur Stroke J* 2018; published online July 10. DOI:10.1177/2396987318787124.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2094–106.
22. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018; 49: e46–110.
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2893–962.
24. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018; published online March 19. DOI:10.1093/europace/euy054.
25. Wein T, Lindsay MP, Cote R, et al. Canadian stroke best practice recommendations: secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke.* 2018; 13: 420–43.
26. Hersi AS, Alhebaishi YS, Hamoui O, et al. Practical perspectives on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a view from the Middle East and North Africa. *J Saudi Heart Assoc.* 2018; 30: 122–39.
27. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017; 2: 95–102.
28. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. 2016. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/stroke-guidelines>
29. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke.* 2015; 46: 2175–82.
30. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. 2016. [https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-forStroke-5t-\(1\).aspx](https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-forStroke-5t-(1).aspx)
31. Endres M, Diener HC, Roether J, Benkhe M. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1). 2015. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133k_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf
32. Shinohara Y, Yanagihara T, Abe K, et al. II. Cerebral infarction/transient ischemic attack (TIA). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011; 20: S31–73.
33. Prasad K, Kaul S, Padma MV, Gorthi SP, Khurana D, Bakshi A. Stroke management. *Ann Indian Acad Neurol* 2011; 14: S82–96.
34. Cantu-Brito C, Silva GS, Ameriso SF. Use of guidelines for reducing stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review from a Latin American perspective. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24: 22–32.
35. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: findings from the RAF study. *J Neurol.* 2016; 263: 231–37.
36. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Prediction of early recurrent thromboembolic event and major bleeding in patients with acute stroke and atrial fibrillation by a risk stratification schema: the ALESSA score study. *Stroke.* 2017; 48: 726–32.
37. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke.* 2006; 37: 2531–4.
38. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137: 263–72.
39. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138: 1093–100.
40. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol.* 2015; 22: 1048–55.
41. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017; 74: 1206–15.
42. Ng KH, Sharma M, Benavente O, et al. Dabigatran following acute transient ischemic attack and minor stroke II (DATAS II). *Int J Stroke.* 2017; 12: 910–14.
43. Butcher K, Ng K, Field T. The dabigatran following acute transient ischemic attack and minor stroke trial: final results. *Eur Stroke J.* 2018; 3 (suppl 1): 3 (abstr).
44. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, Engelter ST, Bonati LH, De Marchis GM. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology.* 2016 Nov 1;87(18):1856-1862. doi: 10.1212/WNL.0000000000003283.
45. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation:

- the SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke* 2016; 11: 565–74.
46. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-ACODs) study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007034.
47. Macha K, Volbers B, Bobinger T, et al. Early initiation of anticoagulation with direct oral anticoagulants in patients after transient ischemic attack or ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25: 2317–21.
48. Cappellari M, Carletti M, Danese A, Bovi P. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42: 393–98.
49. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2016; 47: 1917–19.
50. Deguchi I, Tanahashi N, Takao M. Timing of treatment initiation with oral anticoagulants for acute ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2017; 81: 180–84.
51. Wilson D, Ambler G, Banerjee G, et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicenter cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press).
52. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 2614–23.
53. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 539–47.
54. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 639–47.
55. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2015; 46: 1488–93.
56. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1317–29