

Com optimitzar la prevenció del ictus cardioembòlic?

Diagnòstic i nous tractaments.

Dra. Mercè Roqué

Hospital Clínic de Barcelona

ICTUS CARDIOEMBÒLIC

- Etiologia
- Diagnòstic
- Estratificació del risc embòlic
- Opcions terapèutiques

Avaluació de pacients amb risc d'ictus cardioembòlic

- **Anamnesi**

Palpitacions, episodis bradi / taquicardia, dispnea, malaltia valvular coneguda, símptomes d'insuficiència cardíaca.

- **Exploració**

Ritme, bufes, signes IC, ...

- **Analítica**

Plaquetes, coagulació, estudi trombofilia, BNP

- **ECG/Holter**

Trastorns del ritme

- **Ecocardiograma**

Funció ventricular, diàmetres cavitats, patologia valvular, shunts.

- **Neuroimatge**

Identificar patró d'infart , lesions isquèmiques prèvies

Alt risc embolígen

- Aritmies (ACxFA, flutter)
- IAM recent
- IAM previ (aneurisma)
- Miocardiopaties
- Masses cardíques
 - Trombus
 - Tumors
 - Fibroelastoma
 - Veg. maràntiques
- Valvulopatia reumàtica (EM)
- Trombosis pròtesis mecàniques
- Endocarditis
- Ateromatosi aòrtica
- Dispositius implantables

Risc baix o incert

- Prolapse mitral
- Calcificació anell mitral
- Estenosi aòrtica calcificada
- Aneurisma del septum IA
- FOP
- Excrecències de Lambl

Etiologia	Risc d'AVC isquèmic
AC x FA	2-18% / any
SSS	3,5% (5-10 % si + FA)
IAM (anterior >inferior)	1-2 % en 3 m
FE <45%	2-4% /any
Trombus intraventricular	15% en 3 m
FOP	2,3% (AVC recurrent)
FOP + ASIA	15,2% (“)

Paper de les tècniques d'imatge en el diagnòstic del ictus tromboembòlic

- ETT/ETE ($\pm$ contrast). >80% pacients.
 - Tamany i funció auricular
 - FOP (20-25% població)
 - Trombus intraventricular
 - Presència ateromatosis aòrtica (> 4 mm)
- TAC / RM
 - Presència trombus ventricular/auricular
 - Millor definició masses intracardíaques
 - Plaques aòrtiques

Fibril·lació Auricular i Risc Tromboembòlic

- Freqüent
- Responsable del 20% d' AVCs.
- Tipus:
 - FA no reumàtica (risc TE x 5,6)
 - FA reumàtica (risc TE x 17,6)
- Major risc TE a l' inici FA, durant el primer any i post-cardioversió.

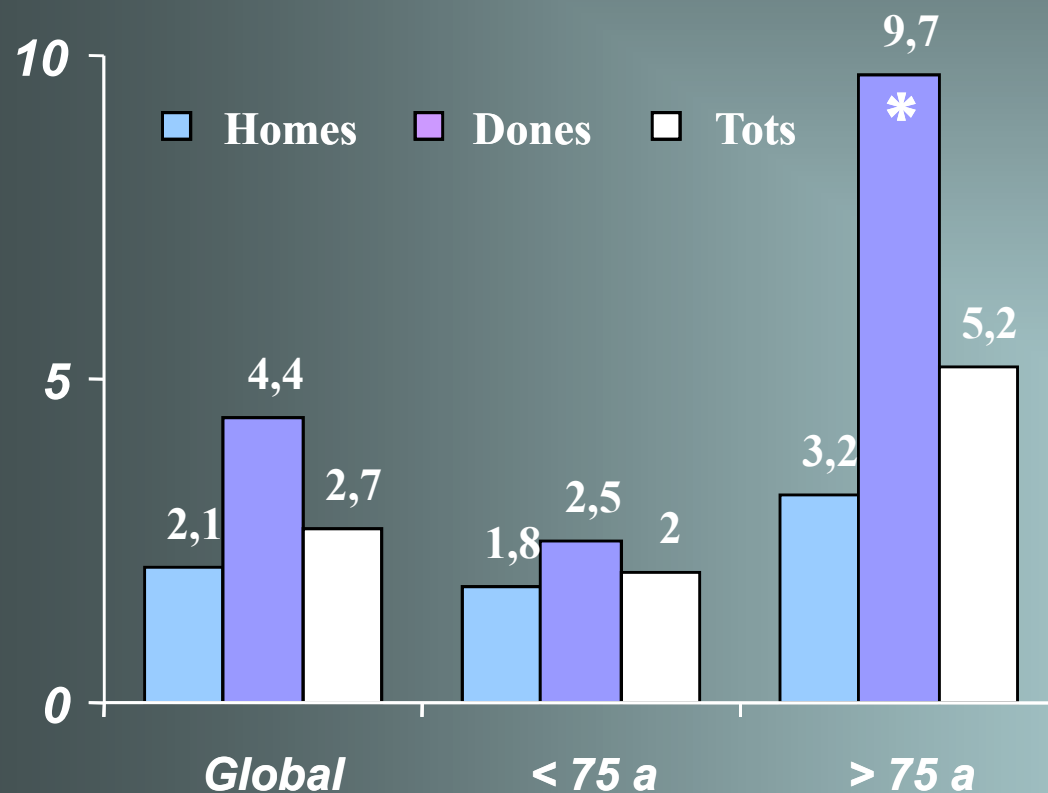
Determinants de tromboembolisme FANV

- Edat
 - > 65 a. **2.97** (2.54-3.48)
 - > 75 a. **5.28** (4.57-6.09)
- Dones
- Insuficiència cardíaca, FE < 30%
- Hipertensió
- Malaltia cardiovascular
 - IAM
 - CABG previ
 - vasculopatia perifèrica
- Diabetes mellitus
- AVC isquèmic previ **2.81** (2.68-2.95)
- Hemorràgia intracranial
- Tirotoxicosi

Determinants de risc tromboembòlic

Edat i Gènere

N= 2012 SPAF I-III tractats amb AAS o AAS + a/c INR < 1.4



< 75 a (n=1361)

> 75 a (n=492)

Incidència 1^{er} AVC

* : p<0.001 vs homes

Hart RG, et al. Stroke 1999; 30: 1223-9

Predictors ecocardiogràfics de risc tromboembòlic en la FA

- Disfunció ventricular esquerra ($FE < 35\%$) .
- Presència de plaques aòrtiques complexes.
- Presència de trombus a l'aurícula esquerra (**RR 2.5**)
- Presència d'eco-contrast espontani (**RR 3.7**).
- Disfunció auricular esquerra (velocitats ≤ 20 cm/s (**RR 1.7**), i/o contractilitat disminuïda al mode-M.

Risc TE a la FA Paroxística o Permanent

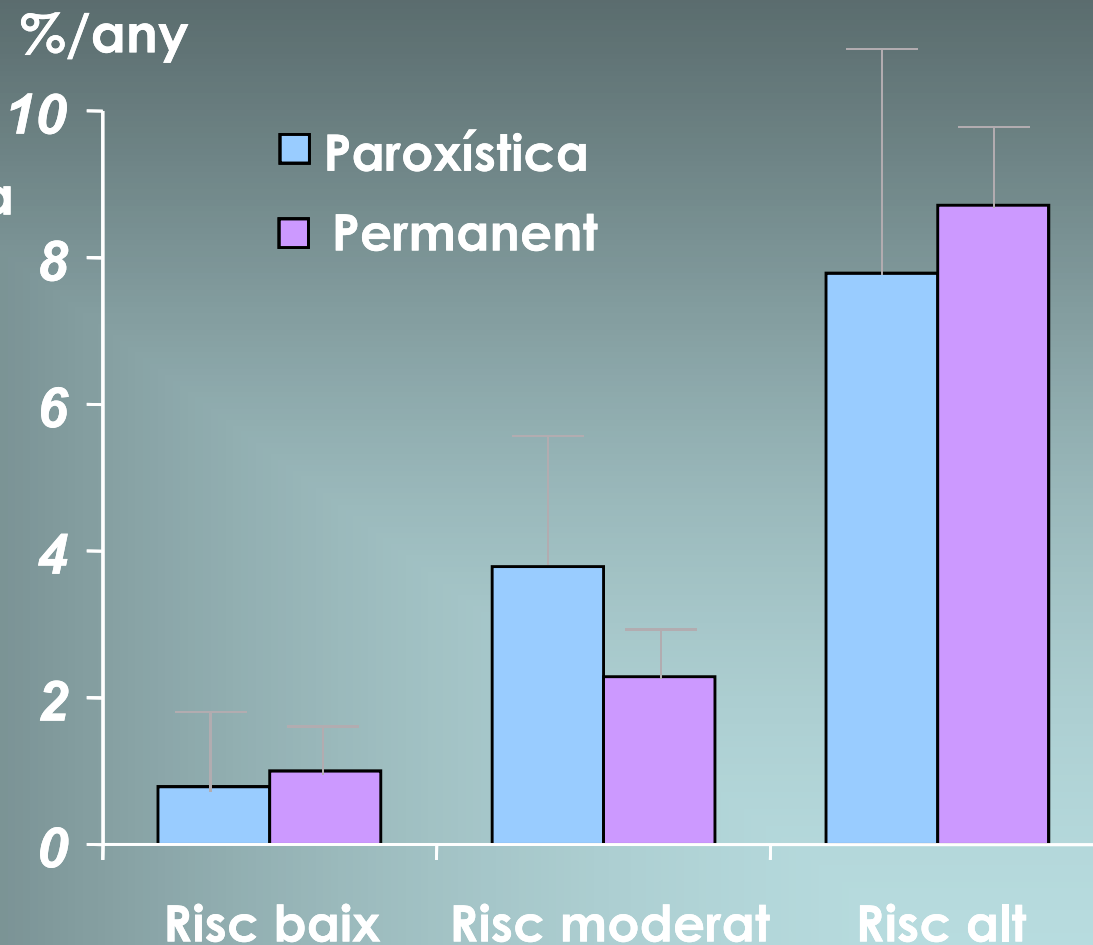
Risc Alt

Edat >75 a + HTA
Edat >75 a + dona
TA > 160 mmHg
TE previ

Risc Moderat

Edat <75 a + HTA
Diabetis
Sense altres FR

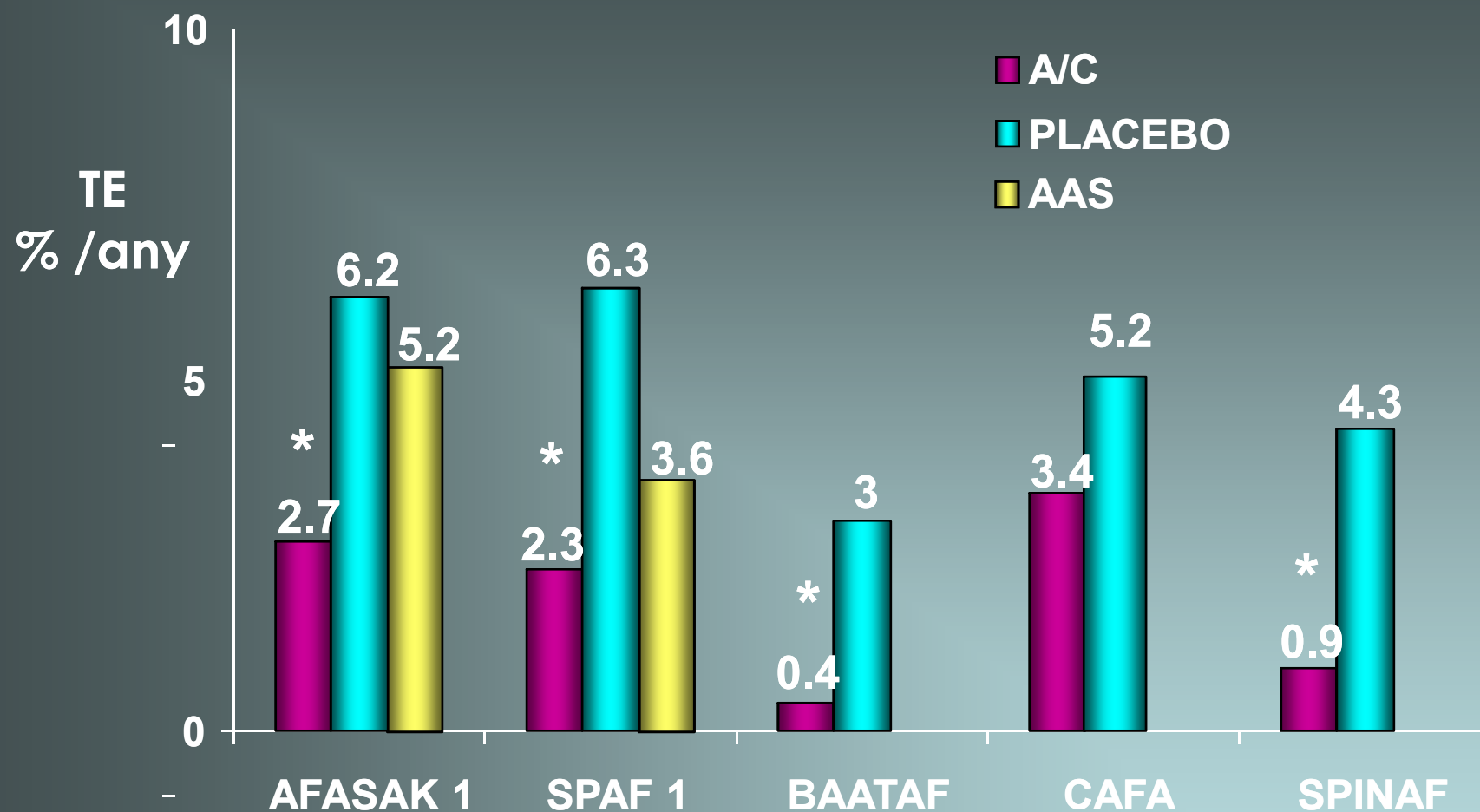
Risc Baix



Risc Tromboembòlic del Flutter Auricular

- Risc embòlic 1.8 - 3 % /any
- Post-cardioversió 6 %
- Trombe auricular 30 %
- Flutter i FA poden alternar 25 %
- Absència d'activitat mecànica post-cardioversió 28 %
- Risc incrementat:
 - cardiopatia
 - FE baixa
 - DM-II, HTA

Fibril·lació Auricular no Reumàtica



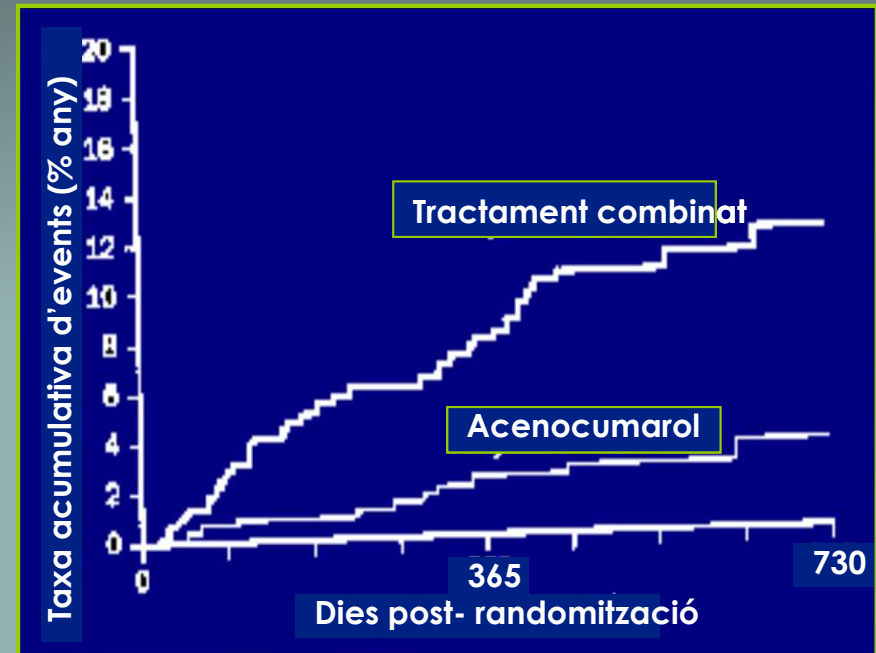
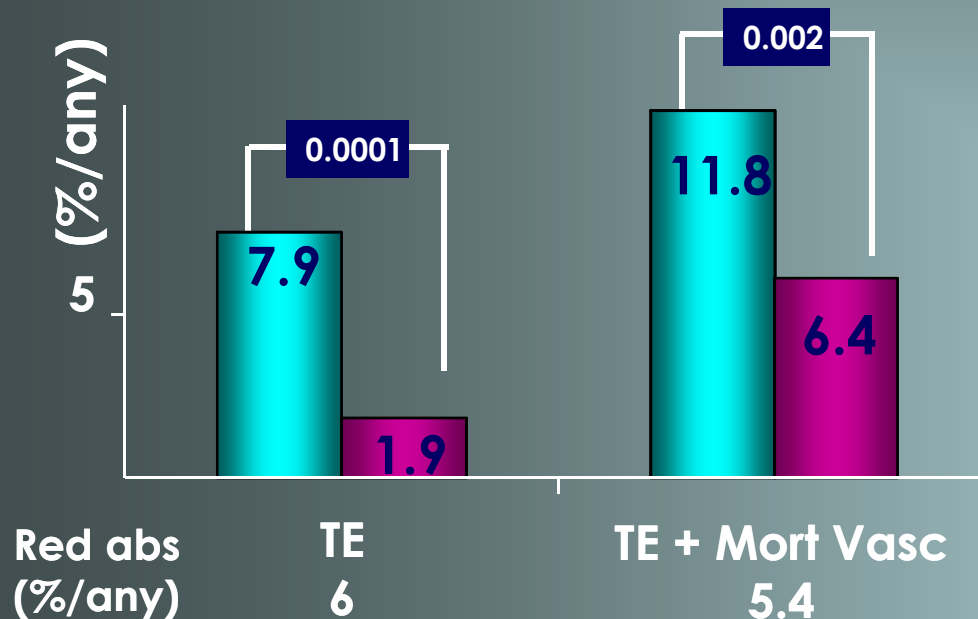
El tractament amb aspirina redueix el risc tromboembòlic en un **21 %** vs. control.

El tractament anticoagulant redueix el risc tromboembòlic en un **68 %** vs. control.

SPAF III

n = 1.044

- a/c INR 2.0 - 3.0
- a/c (INR 1.2 - 1.5) + 325 mg AAS



Al menys 1 factor de risc: ♂ >75a, HTA >160 mmHg, ICC o F.esc. <25%, TE

Stroke prevention in A.F. Investigators. Lancet 1996; 348: 633-8.

Aspirin Clopidogrel Trials with Irbesartan for Prevention of Vascular Events in Atrial Fibrillation (ACTIVE)

- n=14.000 pacients amb FA permanent, paroxística o persistent, d'alt risc. Seguiment: 3 anys.

- Tractament:

- AAS + clopidogrel vs tt. anticoagulant (INR 2-3)

- AAS + clopidogrel vs AAS

- ± irbesartan vs placebo

- Aturat per major incidència del end-point primari (tromboembolisme o mort CV) en el grup tractat amb AAS + clopidogrel (5,64% any) versus el grup sota tractament anticoagulant (3,94 % any).

- RR AVC: 1,75

- RR TE sistèmic: 5,13

- Mateix risc hemorràgic

Avaluació inicial del risc d'ictus.

Índex CHADS₂

Criterios de CHADS ₂	Puntuación
IC congestiva	1
H ipertensión	1
Edad ≥ 75 A ños	1
D iabetes	1
Antecedentes de ictu S o AIT	2

CHADS ₂	Tasa de ictus ajustada* (IC del 95%)	Pacientes (%)
6	18,2 (10,5 a 27,4)	~22%
5	12,5 (8,2 a 17,5)	
4	8,5 (6,3 a 11,1)	
3	5,9 (4,6 a 7,3)	
2	4,0 (3,1 a 5,1)	~27%
1	2,8 (2,0 a 3,8)	~33%
0	1,9 (1,2 a 3,0)	~18%

Model d'estratificació CHA₂DS₂-VASc

CHADS ₂	Puntuación	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Puntuación
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	Insuficiencia cardíaca congestiva / disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1	Hipertensión	1
Edad ≥ 75 anys	1	Edad ≥ 75 anys	2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
Ictus / AIT / TE	2	Ictus / AIT / TE	2
Puntuación máxima	6	Vasculopatía (IM previo, arteriopatía periférica o ateroma aórtico)	1
		Edad de 65 a 74 anys	1
		Sexo (femenino)	1
		Puntuación máxima	9

Uso de CHA₂DS₂-VASc:

- En pacientes con 0 o 1 puntos en CHADS₂
- Cuando se requiera una evaluación más exhaustiva del riesgo de ictus

Avaluació del risc hemorràgic.

Escala HAS-BLED

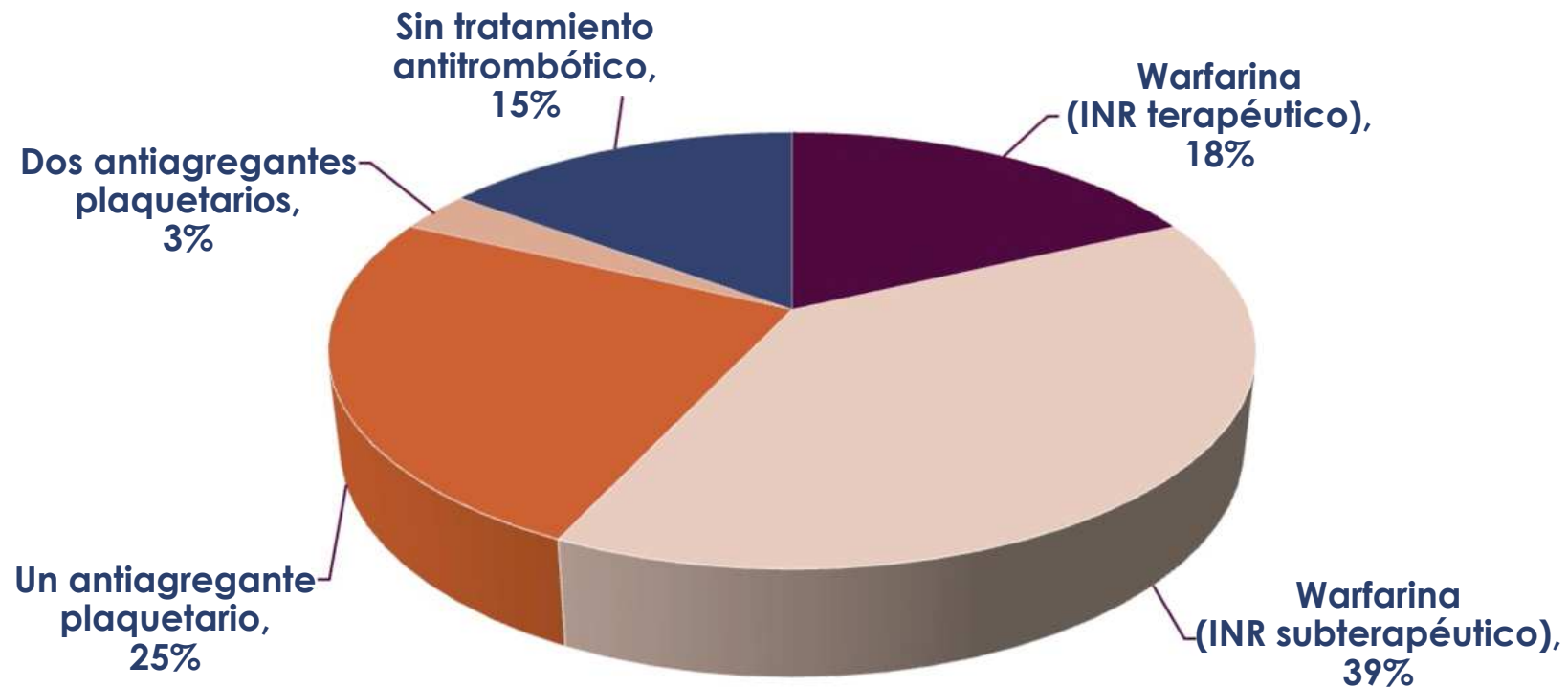
Letra	Característica clínica	Puntuación asignada
H	Hipertensión	1
A	Alteración de la función renal o hepática (1 punto cada una)	1 o 2
S	Ictus	1
B	Sangrado	1
L	Labilidad del INR	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2
		Máximo 9 puntos

Puntuación en HAS-BLED $\geq$ 3:

- Indica «riesgo elevado»
- El tratamiento antitrombótico, ya sea ACO o AAS, debe administrarse con precaución y es necesario efectuar revisiones periódicas

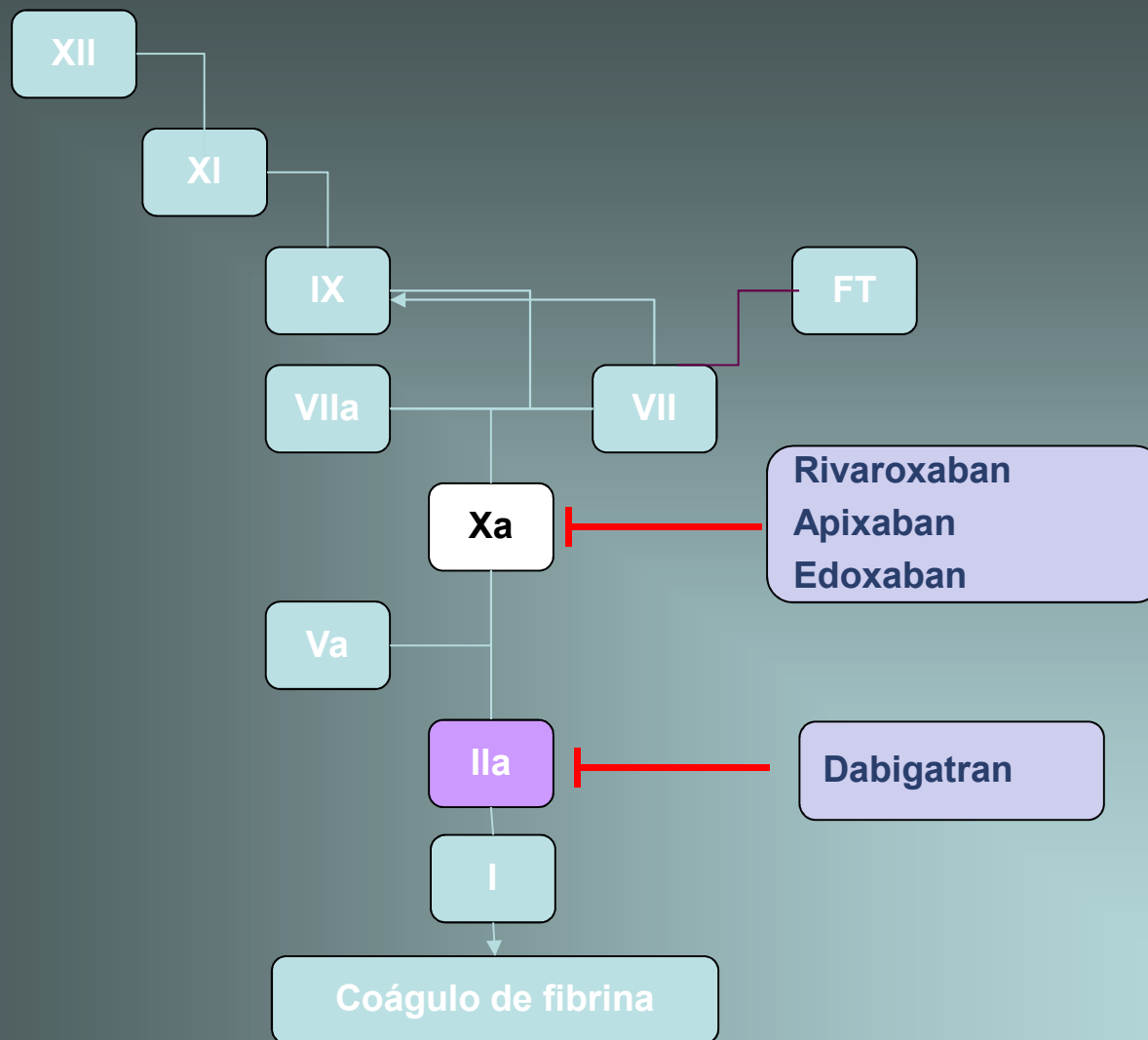
Infrautilització dels AVK en pacients amb antecedents d'ictus o AIT

Pacientes con FA y antecedentes de ictus isquémico o AIT, considerados aptos para la anticoagulación e ingresados por ictus isquémico agudo



NOUS ANTICOAGULANTS ORALS

- DABIGATRAN (RE-LY)
- RIVAROXABAN (ROCKET)
- APIXABAN (ARISTOTLE, AVERROES)
- EDOXABAN (ENGAGE AF-TIMI 48)



Farmacología clínica dels nous ACO

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Mecanismo de acción	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo de la trombina
Biodisponibilidad administración oral	~50%	80% al 100%	50%	~6,5%
Profármaco	No	No	No	Sí
Efectos de los alimentos	No	Sí (dosis de 20 mg y 15 mg administradas con alimentos)	No	No
Aclaramiento renal	~27%	33%	35%	85%
Diálisis	No se recomienda	No dializable	No dializable	Dializable
Semivida de eliminación ($t_{1/2}$)	~12 h	5 a 13 h	8 a 11 h	12 a 14 h
T_{máx}	3 a 4 h	2 a 4 h	1-2 h	0,5 a 2 h

<i>Estudi</i>	<i>RE-LY</i>	<i>ROCKET-AF</i>	<i>ARISTOTLE</i>	<i>ENGAGE-AF</i>
Fàrmac	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
End-point primari	1.71% warfarina 1.54% Dabi 110 1.11% Dabi 150*	2.42% warfarina 2.12% rivaroxab	1.60% warfarina 1.27% apixab*	1.50% warfarina 1.61% edox 30 1.18% edox 60
Hemorràgia major	3.57% warfarina 2.87% Dabi 110* 3.32% Dabi 150	3.45% warfarina 3.60% rivaroxab	3.09% warfarina 2.13% apixab*	3.43% warfarina 1.61% edox 30* 2.75% edox 60*
Hemorràgia intracranial	0.38% warfarina 0.12% Dabi 110* 0.10% Dabi 150*	0.74% warfarina 0.49% rivaroxab*	0.80% warfarina 0.33% apixab*	0.47% warfarina 0.16% edox 30* 0.26% edox 60*
	Dabi 150 superior a warfarina amb tasa hemorràgia similar i menys HIC. Dabi 110 no inferior i 20% menys HIC.	No inferior a warfarina.	Superior a warfarina. Reducció de mortalitat, hemorràgia major i HIC.	No inferior a warfarina. Reducció d'hemorràgia major, HIC i mortalitat cardiovascular.

Abrens et al, Thromb Haemos 2011
Giugliano, NEJM 2013; 360:2093

Eficàcia
(↓ AVC o embolisme sistèmic)

Dabigatran 150 mg/12h
RR 0.66(0.53-082)

Apixaban 5 mg/12h
HR 0.79 (0.66-0.95)

Edoxaban 60 mg
HR 0.87 (0.73-1.04)

Rivaroxaban 20 mg
HR 0.88 (0.74-1.03)

Dabigatran 110 mg/12h
RR 0.91 (0.74-1.11)

Edoxaban 30 mg
HR 1.13 (0.96-1.96)

Millor



Pitjor

Seguretat
(Sagnat major)

Edoxaban 30 mg
HR 0.47 (0.41-0.55)

Apixaban 5 mg/12h
HR 0.69 (0.60-0.80)

Dabigatran 110/12h
RR 0.80 (0.69-0.93)

Edoxaban 60 mg
HR 0.80 (0.71-0.90)

Dabigatran 150/12h
RR 0.93 (0.81-1.07)

Rivaroxaban 20 mg
HR 1.04 (0.90-1.20)

Pitjor estimació del risc, encara que no és inferior a warfarina. 95% I.C.

Schulman et al, Thromb Haemos 2014;111:doi:10.1160/TH 13-09-0803.

Risc de sagnat major amb els nous ACOs per grups d'edat

<i>Edat</i>	<i>Dabigatran 110</i>	<i>Dabigatran 150</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>
<65	0.33 (0.19-0.59)	0.36 (0.21-0.62)	0.91 (0.70-1.19)	0.77 (0.54-1.10)
65-75	0.70 (0.56-0.89)	0.80 (0.64-1.00)		0.71 (0.56-0.91)
>75	1.01 (0.83-1.23)	1.18 (0.98-1.43)	0.67 (0.51-0.88)	0.66 (0.53-0.81)

95 I.C.

Dabigatran RR

Rivaroxaban i apixaban HR

Schulman et al, Thromb Haemos 2014;111:doi:10.1160/TH 13-09-0803.

Nous anticoagulants en pacients d'edat

- Mantenen el benefici en reducció d'events tromboembòlics
- Dabigatran perd el benefici en reducció d'hemorràgies majors (excepte HIC).
- Rivaroxaban i apixaban tenen millor perfil de seguretat versus warfarina.
- Apixaban té el millor perfil de seguretat, similar a AAS.

Precaucions

- Atenció a la funció renal, pitjor dabigatran, millor apixaban
- Atenció a l'associació d'insuficiència renal i baix pes
- Precaució amb associació de fàrmacs antitrombòtics
- Precaució amb el risc d'hemorràgia digestiva
- Assegurar bona adherència

Recomanacions de tractament antitrombòtic de la ESC

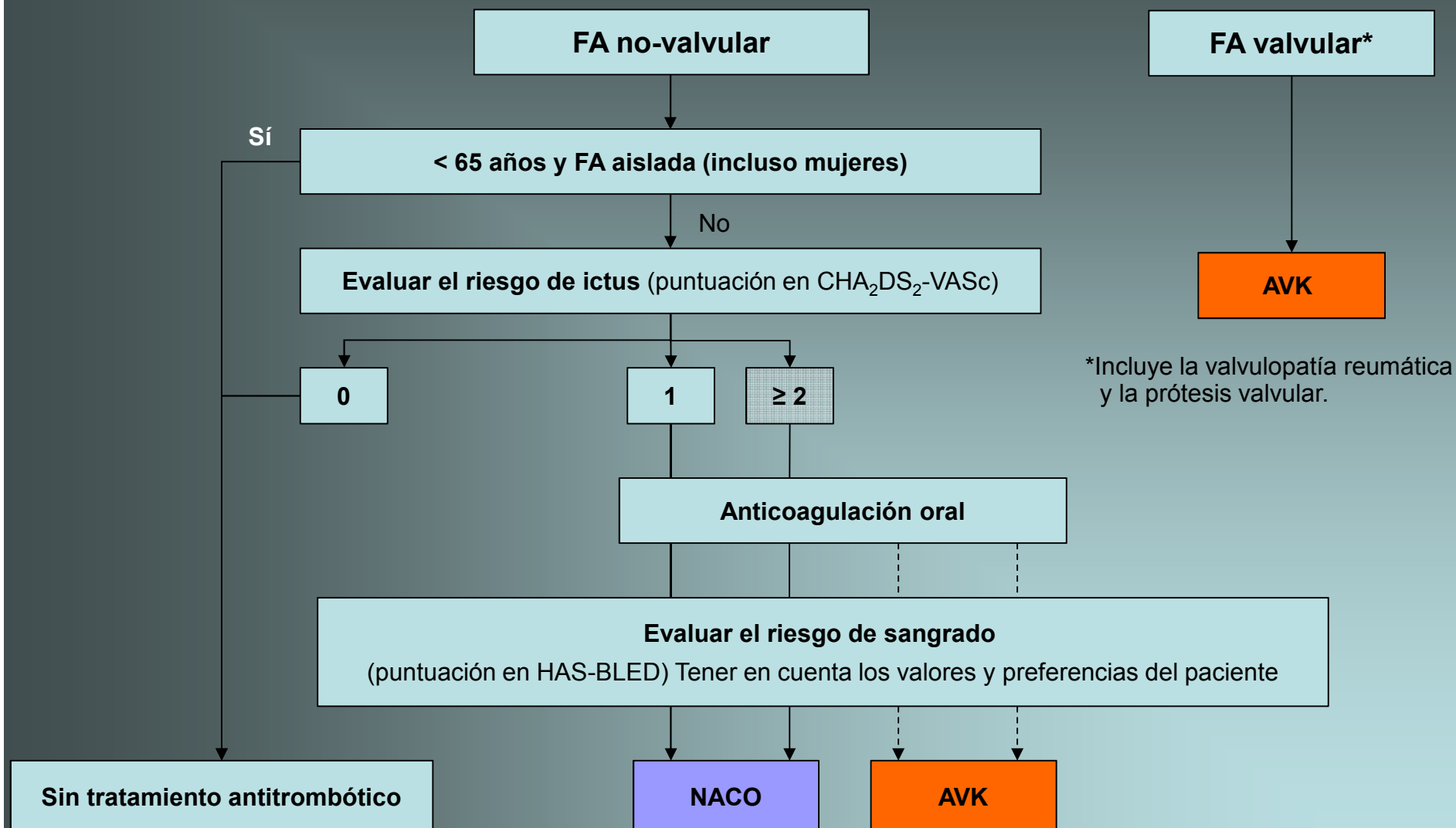
Recomendaciones	Clase	Nivel
Se recomienda administrar un tratamiento antitrombótico para prevenir el tromboembolismo a todos los pacientes con FA, a excepción de los pacientes (tanto varones como mujeres) con riesgo bajo (edad < 65 años y FA aislada) o con contraindicaciones	I	A
La elección del tratamiento antitrombótico debe ser personalizada, basada en el riesgo absoluto de ictus o tromboembolismo y sangrado de cada paciente, así como el beneficio clínico neto	I	A
En los pacientes que rechacen cualquier tipo de ACO (ya sea un AVK o un NACO), se debe valorar la conveniencia de administrar antiagregantes plaquetarios, ya sea la combinación de AAS 75 a 100 mg y clopidogrel 75 mg/día (si el riesgo de sangrado es bajo) o –aunque de menor eficacia– AAS 75 a 325 mg/día en monoterapia	Ila	B

Recomendaciones	Clase	Nivel
Cuando el tratamiento con un AVK en dosis ajustadas (INR: 2 a 3) no sea factible en un paciente con FA e indicación de ACO, ya sea por dificultad para mantener la anticoagulación dentro del rango terapéutico, reacciones adversas asociadas a los AVK o imposibilidad de efectuar un control del INR, se recomienda administrar un NACO*	I	B
Cuando esté indicada la ACO, en la mayoría de los pacientes con FANV es preferible utilizar un NACO* en lugar de un AVK a dosis ajustadas (INR: 2 a 3), atendiendo al beneficio clínico neto	Ila	A

*** Ya sea:**

- un inhibidor directo de la trombina (dabigatran) o
- un inhibidor directo del factor Xa (p. ej., rivaroxaban o apixaban)

Recomanacions de tractament AC de la ESC

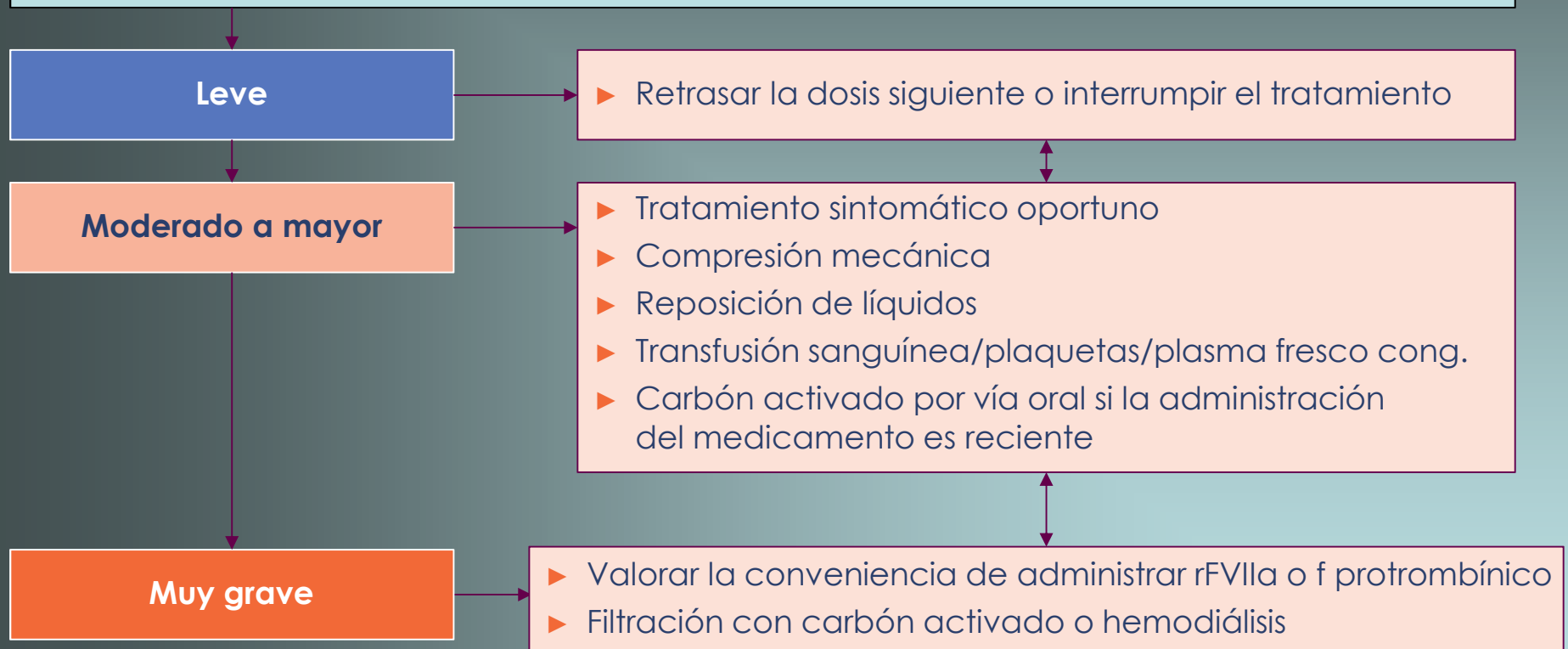


Quin és el millor nou anticoagulant pel nostre pacient?

- ALT RISC D'AVC ISQUÈMIC → Dabigatran 150 mg/12h
- ALT RISC HEMORRÀGIC → Dabigatran 110 mg/12h
Apixaban 5 mg/12h
- SÍNDROM CORONARI AGUT → Rivaroxaban / Apixaban
- SÍMPT. GASTRO-INTESTINALS → Apixaban
- COMPLIMENT → Rivaroxaban

Recomanacions en cas de sagnat amb NACO

Comprobar el estado hemodinámico, efectuar pruebas de coagulación ordinarias para medir el efecto anticoagulante (p. ej., TTPa con dabigatran y TP o actividad antifactor Xa con rivaroxaban), función renal, etc.



Alternatives terapèutiques

- Ablació venes pulmonars
- Maze
- Tancament percutani orelleta E
- Tancament percutani FOP