

# Ataque cerebrovascular recurrente por fibrilación auricular: perspectivas sobre un problema no resuelto

## Recurrent stroke due to atrial fibrillation: perspectives about an unsolved problem

Karen Sánchez-Acosta<sup>1\*</sup>, Lizbeth Galeano<sup>1,2</sup>, Daniel Villarreal<sup>1,2</sup>, Angie Montoya<sup>1</sup> y Hernán Bayona<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes; <sup>2</sup>Departamento de Neurología, Fundación Santa Fe de Bogotá; <sup>3</sup>Centro de ACV, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia

### Resumen

**Antecedentes:** La tasa de recurrencia en ataque cerebrovascular (ACV) cardioembólico podría ser del 10% en el primer año e incrementar con el tiempo. Existe escasa evidencia del mejor enfoque terapéutico en pacientes anticoagulados que presentan un ACV. **Objetivos:** Explorar la relación entre el tipo de anticoagulante y el desenlace de ACV isquémico, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia no sistémica en pacientes anticoagulados que presentan ACV recurrente relacionado con fibrilación auricular. **Materiales y método:** Estudio de corte transversal en el que se incluyeron pacientes atendidos en la unidad ACV entre el 2014 al 2019 por ACV relacionado con fibrilación auricular. Se consideraron solamente pacientes con historia clínica posterior al ACV índice, se categorizaron en recurrentes/no recurrentes y fueron comparados según factores sociodemográficos, comorbilidades y anticoagulante oral usado; el grupo recurrente fue caracterizado en gravedad, dosis y niveles de anticoagulación plasmática. **Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes, 17 de los cuales fueron recurrentes y 43 no recurrentes. De los pacientes recurrentes, 82.2% fueron ACV, 17.6% fueron AIT y embolia no sistémica con una mediana de tiempo en recurrencia de 398 días. No se encontró relación entre el tipo de anticoagulación y los desenlaces de interés, aunque se halló una prevalencia considerable de subdosificación y niveles de anticoagulante subterapéuticos. **Conclusión:** No es posible determinar una relación entre el tipo de anticoagulante y la recurrencia. Se identificó la presencia de posibles factores explicativos; sin embargo, el estudio y rol de estos factores en la aparición del evento van más allá del objetivo y alcance de esta investigación, por lo que debe dilucidarse en futuros estudios.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular. Accidente cerebrovascular. Anticoagulantes. Recurrencia.

### Abstract

**Introduction:** Cardioembolic stroke recurrence rate could be up to 10% in the first year and increases over time. There is a lack of evidence concerning the best therapeutic approach in patients with recurrent stroke while on anticoagulation.

**Objective:** To explore the relationship between anticoagulant type and the composite outcome of ischemic stroke, transient ischemic attack (TIA) or systemic embolism in patients with recurrent atrial fibrillation related stroke with anticoagulation.

**Materials and method:** Cross-sectional study involving patients who attended the stroke unit between 2014- 2019 for atrial

#### \*Correspondencia:

Karen Sánchez-Acosta

E-mail: [kj.sanchez74@uniandes.edu.co](mailto:kj.sanchez74@uniandes.edu.co)

Fecha de recepción: 30-06-2022

Fecha de aceptación: 18-08-2022

DOI: [10.24875/RCCAR.22000049](https://doi.org/10.24875/RCCAR.22000049)

Disponible en internet: 03-07-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(3):185-192

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*fibrillation related stroke. Patients with clinical records after index stroke were considered. Patients were divided into recurrent/non-recurrent and were compared in terms of sociodemographic factors, comorbidities and oral anticoagulant used. Meanwhile, the recurrent group were characterized in severity, dosification and plasma anticoagulation levels. Results: 60 patients were included (17 with recurrence and 43 without recurrence); regarding the patients who had a recurrence, 82.3% of the events were stroke, 17.6% were TIA, and no systemic embolism events with a recurrence median time of 398 days. It was not found any relationship between the type of anticoagulation and the pre-specified outcomes, although a considerable prevalence of underdosing and subtherapeutic blood anticoagulant levels was found. Conclusion: It is not possible to conclude on any relationship between the type of anticoagulant and the occurrence of a recurrent event. However, the study of these factors and their role on the occurrence of the event is beyond the aim and scope of the present study and should be elucidated in future studies.*

**Keywords:** Atrial Fibrillation. Stroke. Anticoagulants. Recurrence.

## Introducción

Se estima que la segunda causa de ataque cerebrovascular (ACV) isquémico es la fibrilación auricular (FA), un trastorno del ritmo cardíaco que afecta a más de 33 millones de personas en el mundo<sup>1</sup>. En pacientes con FA, la anticoagulación resulta ser la intervención más efectiva, dado que disminuye el riesgo de ACV en un 60%<sup>2</sup> y la mortalidad por todas las causas<sup>1,3</sup>. Aunque la anticoagulación se configura como un tratamiento efectivo, el riesgo de presentar ACV por embolia cardíaca a la circulación cerebral es de tres a cinco veces mayor en pacientes con FA, comparado con pacientes sin este trastorno<sup>4</sup>. El riesgo aumenta cuando el paciente ha presentado un ACV previo, pues se ha calculado un riesgo de recurrencia del 10 al 20% en el primer año<sup>5</sup> y este riesgo aumenta anualmente en un 2 a un 3% en pacientes con ACV previo, a pesar de la anticoagulación<sup>6</sup>.

La evidencia sobre ACV recurrente por FA es limitada; la mayoría se centra en estudios observacionales que han evaluado los factores de riesgo asociados a la recurrencia<sup>7-9</sup> y el tiempo óptimo para el reinicio de la anticoagulación<sup>8,10,11</sup>. Sin embargo, en cuanto al tratamiento farmacológico ideal después de la recurrencia en el paciente que recibe anticoagulación, la evidencia es escasa. Entre lo que se ha logrado estudiar desde el punto de vista farmacológico, se reconoce que el tratamiento con anticoagulantes orales es superior a la heparina de bajo peso molecular o la terapia puente, para la prevención de eventos recurrentes<sup>12</sup> y que la adición de antiagregantes plaquetarios puede ser contraproducente<sup>13</sup>. Otro estudio de cohorte prospectivo multicéntrico no encontró diferencias en términos de recurrencia entre quienes continúan el mismo anticoagulante o cambian el tipo de medicamento después del evento recurrente<sup>14</sup>. Por otro lado, hasta el momento no hay ensayos clínicos que sugieran preferencia hacia

algún anticoagulante oral directo (ACOD) en particular o cambiar de un ACOD a otro en estos pacientes<sup>11</sup>.

De lo anterior se concluye que, a la fecha, la estrategia terapéutica óptima para prevenir las recurrencias en pacientes con falla terapéutica es desconocida<sup>6,14</sup>. El vacío en el conocimiento antes expuesto es reconocido por las mismas sociedades científicas al declarar en las guías de práctica clínica que no hay evidencia de que cambios en el tratamiento farmacológico, como un incremento en la dosis del anticoagulante o la adición de antiagregantes plaquetarios al esquema terapéutico, sean efectivos para prevenir la aparición de nuevos eventos isquémicos<sup>13</sup>. Las guías americanas y europeas de práctica clínica señalan los ACOD como los medicamentos de elección en pacientes con FA que tienen indicación para anticoagulación *de novo*<sup>15,16</sup>.

Las guías de práctica clínica no tienen una recomendación de alta calidad sobre el mejor enfoque terapéutico en los pacientes que tienen un evento recurrente bajo anticoagulación, pero coinciden en que se debe optimizar el tratamiento, comprobar la dosis y verificar la adherencia a medicamentos<sup>15,16</sup>. Además del vacío en el conocimiento ya existente, en el país solo se identificó un estudio de una serie de casos sobre esta enfermedad en la Fundación Valle del Lili<sup>17</sup>.

El objetivo de esta investigación fue explorar la relación entre el tipo de anticoagulante prescrito y el desenlace compuesto de nuevo evento de ACV isquémico, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica, en pacientes con ACV previo por fibrilación auricular no valvular (FANV) que se encontraban en terapia anticoagulante en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia.

## Materiales y método

Estudio observacional de corte transversal que involucró pacientes que ingresaron al centro de ACV de la

Fundación Santa Fe de Bogotá entre 2014 a 2019 por ACV isquémico secundario a FANV.

Se identificaron consecutivamente los pacientes con ACV secundario a FANV en el registro institucional durante el período de estudio. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años que, tras el ACV, fueron dados de alta anticoagulados y tuvieron al menos un ingreso posterior al hospital. Se excluyeron los que presentaron el desenlace de interés dada la mala adherencia a anticoagulación, suspensión del consumo del medicamento de más de 48 horas o declaración explícita por parte de los familiares de que no lo consume según lo prescrito, alergia o intolerancia a los anticoagulantes, enfermedad autoinmune, neoplasia, trombofilia, otros mecanismos de ACV documentados, otra indicación para anticoagulación o en quienes no se tuvieran registros clínicos posteriores para excluir la aparición del desenlace de interés.

Después de identificar los pacientes elegibles, se revisaron los registros hospitalarios institucionales para excluir la presencia de un nuevo evento de ACV isquémico, AIT o embolia sistémica, de manera que los pacientes se clasificaron en aquellos que tuvieron una recurrencia mientras estaban anticoagulados y pacientes anticoagulados sin recurrencias.

Se extrajo información de la historia clínica para todos los sujetos sobre variables sociodemográficas (edad y sexo), presencia de comorbilidades y factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal, FA crónica, dislipidemia, puntaje  $CHA_2DS_2VASC$  e índice de masa corporal —IMC—), características y atención del ACV (escala de severidad NIHSS al ingreso/egreso, clasificación Oxford, trombólisis, estancia hospitalaria, Rankin modificado de ingreso/egreso) e indicación de anticoagulantes al egreso para todos los pacientes en el evento índice. Los anticoagulantes se clasificaron en dos grandes grupos según su mecanismo de acción: ACOD (apixabán, rivaroxabán y dabigatrán) y antagonistas de la vitamina K (AVK) (warfarina).

En pacientes con una recurrencia, se midieron variables sobre características del evento recurrente, tipo de anticoagulante que consumía durante el evento y conducta terapéutica después de la recurrencia. En el grupo de los que no tuvieron recurrencia, no se midieron variables adicionales a las del evento índice. Se tomó la variable de tener recurrencia o no como variable desenlace, mientras que la variable del tipo de anticoagulante utilizado fue la variable de interés ya que se quiso evaluar la relación con esta exposición

principalmente. Las demás variables fueron tomadas como explicativas.

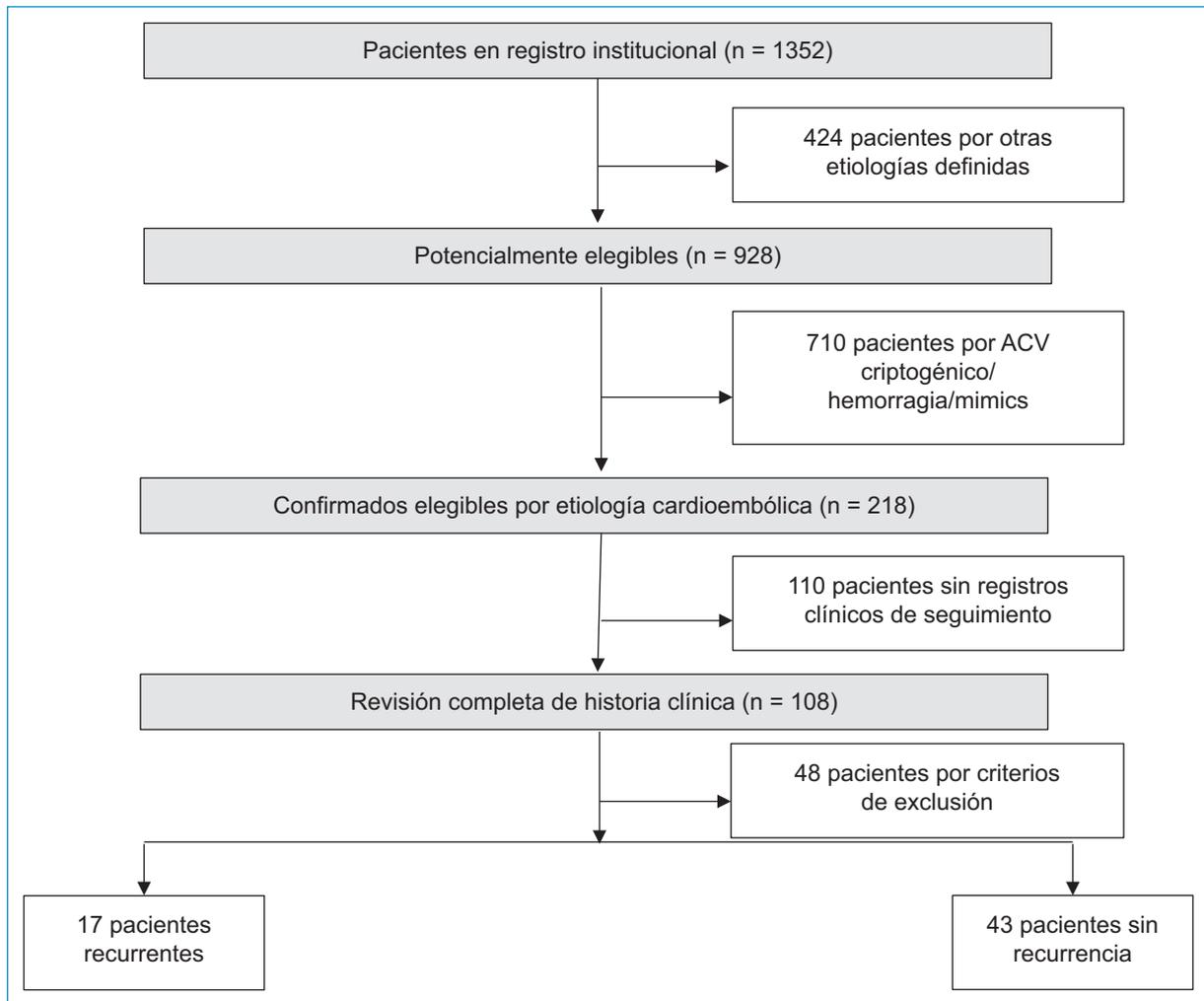
Se utilizó la calculadora para tamaño de muestra Epiinfo (versión 7.2.4.0) para estimar una proporción. Se tomó un nivel de confianza del 95%, precisión de 0.05 y proporción estimada de recurrencia del 10% según lo publicado en la literatura con 350 pacientes como población de muestra que es la cantidad estimada de ACV cardioembólico atendido en la institución durante el período de estudio. Con todos los datos, se estimó un tamaño muestral de 100 pacientes y se acordó un muestreo por conveniencia consecutivo.

Para evitar el sesgo de selección derivado de participación diferencial, los pacientes fueron incluidos dada la etiología y la disponibilidad de registros hospitalarios, por lo que los investigadores desconocían el desenlace. Por otra parte, se realizó restricción de sujetos con factores de riesgo por eventos trombóticos, como trombofilia y cáncer, para evitar el sesgo de confusión. Se operativizaron y estandarizaron todas las variables clínicas extraídas *a priori* en un diccionario de variables, de acuerdo con las definiciones aceptadas para las variables de interés (ACV, AIT, embolia sistémica, subdosificación, definiciones de las comorbilidades) con el fin de evitar sesgos de medición.

Se realizó un análisis descriptivo; las variables continuas se presentaron con medidas de tendencia central y de dispersión, en tanto que las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas. La normalidad de las variables se probó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizaron análisis bivariados utilizando pruebas de Fisher y pruebas de t o de Mann-Whitney según aplicó, para comparar los pacientes con recurrencia y sin recurrencia de factores de riesgo para ACV, así como para el tipo de anticoagulante. Se definió como significancia estadística un valor p menor a 0,05. Todos los análisis de datos se realizaron con el paquete estadístico STATA SE. versión 16.0.

## Resultados

Después de cribar 218 pacientes por etiología cardioembólica se tomaron un total de 60 pacientes (Fig. 1). De los pacientes incluidos, 17 fueron recurrencias de ACV y 43 sin recurrencia. Del total de pacientes, 50% eran mujeres, con edad promedio de 79.41 años. La principal comorbilidad en toda la población fue la hipertensión arterial, con una prevalencia del 75.0%, seguida de la enfermedad coronaria (20.0%). El 61.7% de los pacientes ya tenía el diagnóstico de FA al ingreso de la hospitalización y en el porcentaje



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

restante se hizo diagnóstico de FA de *novus* durante la hospitalización.

En cuanto a las características del ACV, el 3.33% de los casos fueron eventos intrahospitalarios, el 81.67% fueron eventos agudos, el 20% fueron ACV del despertar y el 41.67% tenía evidencia imagenológica de un infarto previo. En cuanto a la localización, el 57.63% tuvo una obstrucción parcial de la circulación anterior y 18.64% una obstrucción parcial de la circulación posterior según la clasificación Oxford<sup>18</sup>. La población total tuvo un NIHSS al ingreso promedio de 8.62 puntos; 49.12% tenía un Rankin modificado (mRS) de 0 al momento del evento y solamente se realizó trombólisis al 33.33%. El promedio de estancia hospitalaria total para el primer evento fue de 10.61 días y 3.4 días en unidad de cuidado intensivo. El anticoagulante más prescrito al egreso fue apixabán (46.67%), seguido de

warfarina (21.7%), dabigatrán (18.3%) y rivaroxabán (13.3%). La terapia anticoagulante se instauró en los tres primeros días después del ACV en el 46.67% de los pacientes; el 98.33% de los pacientes recibió algún tipo de hipolipemiente. El 90% recibió educación sobre ACV, redes de atención para ACV y adherencia a los medicamentos anticoagulantes. Se presentaron complicaciones en el 20% de los pacientes, como transformación hemorrágica no sintomática (6.67%) e infección de vías urinarias intrahospitalaria (6.67%).

Se encontró que el 82.35% de los eventos fueron ACV con un NIHSS promedio de 6 puntos, 17.65% fueron AIT y no se presentaron eventos de embolia sistémica. La mediana de tiempo de presentación del evento recurrente fue de 398 días; el total de los pacientes que recurrieron estaba en anticoagulación con un ACOD. La mayoría de las recurrencias correspondieron al

**Tabla 1.** Características de los pacientes por tipo de anticoagulante

	Apixabán (n = 11)	Dabigatrán (n = 5)	Rivaroxabán (n = 1)
Sexo femenino	7 (63.64%)	3 (60%)	0 (0%)
Edad promedio, (DE)	78.9 (10.36)	75.8 (7.52)	89
NIHSS promedio de recurrencia, (DE)	6.2 (5.76)	6.4 (6.54)	2
TFG			
> 50	7 (63.64%)	3 (60%)	0
30-49	3 (27.27%)	2 (40%)	1 (100%)
< 29	1 (9.09%)	0	0

DE: desviación estándar; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; TFG: tasa de filtración glomerular.

apixabán, con el cual estaban anticoagulados el 64.71% de los pacientes. Las características más notables de los pacientes por tipo de anticoagulante se presentan en la [tabla 1](#). Se evidenció que hasta un 17,65% se encontraba en subdosificación tomando como criterio la tasa de filtración glomerular, peso o edad. Se midieron niveles anti-Xa en menos de la mitad de los pacientes (41.67%), según la decisión individual del neurólogo tratante y se encontró que en quienes se tomaron niveles de anti-Xa, el 57.14% no estaba anticoagulado. La conducta terapéutica más común después de la recurrencia fue continuar el mismo manejo en el 56.12% de los pacientes, aunque a un 18.75% se le realizó cambio por otro ACOD y a otro 18.75% se le aumentó la dosis. En cuanto a discapacidad, la mitad de los pacientes recurrentes tenían un grado de discapacidad de 4 o más según escala Rankin y se presentó un caso de muerte durante el evento recurrente.

Al comparar los pacientes que tuvieron el evento de interés frente a los que no, se encontró que los primeros fueron más frecuentemente mujeres, de menor edad, con ataque índice más grave dado por NIHSS más alto al ingreso, más comúnmente trombolizado en el ACV índice, con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC mayor, y mayor prevalencia de enfermedad renal crónica e infarto crónico en imagen, además de IMC más altos ([Tabla 2](#)), aunque solamente la presencia de infarto crónico en la imagen del evento índice y el IMC mostraron diferencias significativas entre los grupos. No se identificaron diferencias entre la proporción de pacientes con prescripción de warfarina al egreso del anterior evento. Sin embargo, se encontró que, entre los recurrentes, al 22.22% se le había prescrito warfarina previamente, pero se les había cambiado por un ACOD al momento de la recurrencia.

## Discusión

Se evidenció que la proporción de los diferentes tipos de anticoagulantes fue similar entre ambos grupos. No se encontraron diferencias entre la proporción de pacientes a quienes se les prescribió AVK o ACOD como anticoagulantes al egreso después del evento índice, lo cual estaría en contra de una posible relación entre el tipo de anticoagulante y el desenlace de interés. Sin embargo, al no estar este estudio exento de limitaciones metodológicas, no se puede establecer una relación real o no entre el tipo de anticoagulante empleado y el desenlace de interés. Algunos hallazgos de este análisis podrían sugerir que enfrentamos un problema que va más allá del tipo de anticoagulante utilizado, como la falta de adherencia o la subdosificación sin indicación; no obstante, su papel real se debe establecer con futuros estudios.

Se halló una diferencia en el enfoque terapéutico, puesto que entre los sujetos con recurrencia ninguno estaba anticoagulado con warfarina. Esto podría reflejar preferencias de los médicos en cuanto al uso de ACOD, por ser la warfarina un medicamento que requiere monitorización en sangre y tiene mayores interacciones y cuidados con los alimentos<sup>19</sup>.

Como señalan Seiffge et al.<sup>14</sup> es posible que los mecanismos de la falla terapéutica sean baja adherencia a la medicación, efectividad reducida de los anticoagulantes en algunos individuos o etiologías de ACV alternativas. Otro de los factores explicativos para la recurrencia en pacientes anticoagulados es la presencia de mecanismos de ACV alternativos. Un estudio encontró que la estenosis de más del 50% se asoció a mayor mortalidad y recurrencias en comparación con pacientes sin estenosis significativa a pesar de los mismos estándares de anticoagulación y niveles de INR<sup>20</sup>. Du et al.<sup>21</sup> reportaron que en sujetos con ACV

**Tabla 2.** Características de línea de base entre pacientes con recurrencia y sin recurrencia

	Pacientes con recurrencia (n = 17)	Pacientes sin recurrencia (n = 43)	p
Edad*	77.23	80.27	0.203
Sexo masculino**	7 (41.18)	23 (53.49)	0.567
ACV crónico en imagen**	11 (64.71)	14 (32.56)	0.040 <sup>†</sup>
NIHSS ingreso*	8.85	8.54	0.832
Hipertensión arterial**	12 (70.59%)	33 (76.74%)	0.743
Enfermedad coronaria**	4 (23.52%)	8 (18.60%)	0.726
Diabetes**	3 (17.65%)	7 (16.28%)	1.000
Dislipidemia**	7 (41.18%)	19 (44.19%)	1.000
Enfermedad renal**	3 (17.65%)	3 (6.98%)	0.338
Promedio IMC*	27.87	25.14	0.025 <sup>†</sup>
Trombólisis**	13 (76.47%)	27 (62.79%)	0.375
Uso de warfarina**	4 (23.53%)	9 (20.93%)	1.000
Uso de ACOD	13 (76.47%)	34 (79.07%)	1.000
Anticoagulación temprana**	9 (52.94%)	23 (53.49%)	1.000
Estancia hospitalaria (días)*	8.41	11.48	0.278
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC*	4.47	3.97	0.438
Educación al egreso	15 (88.24%)	39 (90.70%)	1.000

\*Wilcoxon rank test.

\*\*Prueba Fisher.

<sup>†</sup>p < 0.05.

ACV: ataque cerebrovascular; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; IMC: índice de masa corporal; ACOD: anticoagulantes orales directos.

previo por fibrilación auricular, la presencia de marcadores imagenológicos de enfermedad de pequeño vaso se relacionó con un alto riesgo de recurrencia, y concluyeron que mecanismos alternativos de ACV también podrían impactar en los desenlaces de este grupo de pacientes y no solo la anticoagulación.

En este estudio se intentó controlar el efecto de la falta de adherencia desde la restricción en los criterios de inclusión; sin embargo, llama la atención que se encontraron bajos niveles de anti Xa en los pacientes con recurrencia, aunque se debe resaltar como limitación que la adherencia fue autorreportada, por lo cual no está exenta de sesgos de información. Las guías internacionales recomiendan optimizar la adherencia

de los anticoagulantes cuando se presenta un evento recurrente mientras el paciente está anticoagulado<sup>3,13</sup>. La baja adherencia al tratamiento se considera un problema de salud pública y el principal factor determinante sobre la calidad de la anticoagulación<sup>22</sup>; el riesgo de ACV aumenta de 7 a 10% por cada descenso en la proporción de días cubiertos con anticoagulación<sup>23</sup>. Un estudio en pacientes con FA evidenció que hasta un 37% de los pacientes son no adherentes a los anticoagulantes orales<sup>24</sup>. Diversos factores se han relacionado con baja adherencia en el tratamiento incluyendo la edad, el nivel cognoscitivo y la polifarmacia; por otra parte, las tasas pueden ser más altas en países en vía de desarrollo con escasos recursos y barreras para acceder al sistema de salud<sup>22</sup>. No obstante, como se mencionó previamente, el papel que pueda desempeñar la adherencia del medicamento o el uso de intervenciones educativas para mejorarla tendrá que estudiarse mejor en futuros estudios.

Otro hallazgo fue la alta prevalencia de dosificación inadecuada en los anticoagulantes orales sin indicación, tomando como criterio el aclaramiento de creatinina, el peso o la edad entre los pacientes con recurrencia. Según lo encontrado en este estudio, alcanzó un 17,65%, lo cual está en línea con lo reportado por Stoll et al.<sup>25</sup> quienes realizaron un estudio en pacientes con ACV por FA durante anticoagulación, y encontraron que hasta un tercio de estos estaban con dosis de ACOD subterapéuticas, relacionándose directamente con menores niveles séricos del anticoagulante, mayor gravedad del evento recurrente medido por NIHSS y menor funcionalidad a los tres meses postevento.

No se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con anticoagulación temprana (1-3 días) entre quienes tuvieron recurrencia y no. Sin embargo, hasta un 20% de los pacientes fue anticoagulado después de 14 días. La recomendación para el inicio de la anticoagulación para evitar recurrencias según las guías americanas está entre los 2 a 14 días postevento<sup>15</sup>, mientras que las guías europeas establecen que se haga dentro de las dos primeras semanas<sup>16</sup>. El estudio RAF-NOAC, que evaluó la relación entre el tiempo de inicio de anticoagulación postevento y el desenlace de recurrencia de ACV o sangrado, mostró los efectos deletéreos de iniciar la anticoagulación tardía pues reportó que la tasa de ACV recurrente fue de 12.4, 2.1 y 9.1% para quienes iniciaron anticoagulación los dos primeros días, entre los 3 y 14 días y después de los 14 días postevento, respectivamente<sup>10</sup>.

Los pacientes con recurrencia en general tuvieron una edad menor, fueron, en su mayoría, mujeres, con mayor prevalencia de enfermedad renal, puntajes de NIHSS y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc más altos, IMC mayor y evidencia de infarto crónico en reporte de neuroimagen, aunque solo los últimos dos alcanzaron significancia estadística. Estos hallazgos son compatibles con lo reportado en el estudio RAF, en el cual se hizo un análisis multivariado evidenciando que un puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc alto, un NIHSS alto y el tamaño de la lesión eran factores predictores para el desenlace compuesto de isquemia o hemorragia<sup>12</sup>. Entre otros factores de riesgo reportados en la literatura para una alta tasa de recurrencias se encuentra la edad mayor, el agrandamiento de la aurícula, la presencia de un trombo intraauricular<sup>26</sup>, la enfermedad renal crónica<sup>27</sup> y la ausencia de anticoagulación al egreso<sup>28</sup>.

Una limitación correspondió el bajo tamaño de la muestra, lo cual afecta el poder sobre algunas variables en las pruebas inferenciales, aunque fueran biológicamente plausibles. Este bajo tamaño muestral refleja dificultad en el reclutamiento de pacientes con esta condición y con los criterios de inclusión que principalmente restringieron el número de pacientes elegibles porque se requerían al menos dos seguimientos, con la limitante adicional de ser un seguimiento pasivo por demanda de servicios en salud.

Por otra parte, se debe mencionar que con el objetivo de obtener la muestra se incluyeron pacientes con ACV previo, el cual es un factor de riesgo conocido para presentar eventos recurrentes. Otra limitación fue que no se pudo caracterizar el tipo de FA que padecía el paciente ya que en muchos casos se carecía de información en la historia clínica; solo se pudo caracterizar si el paciente ya tenía el diagnóstico cuando presentó el ACV o se identificó *de novo* dentro de los estudios de pesquisa cardiovascular, dando una medida indirecta de su cronicidad. Finalmente, el sesgo de selección derivado de solo incluir pacientes de una institución privada con al menos dos ingresos a la misma institución compromete la validez externa del estudio, por lo cual, extrapolar los resultados a otras poblaciones debe hacerse con precaución.

Pese a las limitaciones de este estudio, es necesario resaltar que contribuye a llenar el vacío en el conocimiento porque aporta datos sobre un problema no resuelto hasta el momento. Aunque no se puede concluir sobre alguna relación entre el tipo de anticoagulante y la ocurrencia de un evento recurrente, el enfoque descriptivo y exploratorio de este estudio permite esbozar puntos a profundizar y nuevas preguntas de

investigación a desarrollar para esclarecer el rol de factores como la subdosificación, la adherencia y el tiempo de anticoagulación tardío. El valor de esta investigación también radica en que existen pocos estudios a nivel mundial del tema, en la región Latinoamericana se han realizado algunos estudios en México<sup>28,29</sup> y en población colombiana solamente contamos con una serie de casos, además, esta patología se ha estudiado en países de alto ingreso con sistemas de salud que difieren mucho con respecto al colombiano. Entre otras fortalezas, se presenta la experiencia de un centro de alto nivel en el abordaje de esta patología, donde se observan las características demográficas y clínicas más relevantes, las preferencias terapéuticas y la dificultad en el seguimiento de estos pacientes.

## Conclusiones

No se encontró diferencia en la distribución por tipo de anticoagulante entre quienes tuvieron un evento recurrente y los que no lo presentaron, aunque se encontró un enfoque terapéutico diferente en los pacientes recurrentes. El análisis exploratorio reveló la existencia de factores ya expuestos previamente en la literatura como la adherencia o la subdosificación; sin embargo, el estudio de estos factores y su rol en la ocurrencia del evento se encuentra por fuera del objetivo y el alcance del presente estudio, por lo cual se configuran como oportunidades de estudio a futuro.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores Carlos Martínez Rubio y Eder Moreno Vargas por su cooperación para permitir y facilitar la recolección de los datos.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento de alguna agencia en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses para declarar.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

- Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: Rationale, evidence, devices, and patient selection. *Eur Heart J*. 2017;38(12):869-76.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467-77.
- Kirchhof P, Uk C, Uk DK, Uk BC, Germany HD, Heidbuchel H, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Europ. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
- Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514-26.
- Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PAG, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3,169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2001;32(10):2333-7.
- Masjuan J, Salido L, DeFelipe A, Hernández-Antolín R, Fernández-Golfín C, Cruz-Culebras A, et al. Oral anticoagulation and left atrial appendage closure: a new strategy for recurrent cardioembolic stroke. *Eur J Neurol*. 2019;26(5):816-20.
- Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, Hata J, Ago T, Tsuboi Y, et al. Left atrial size and long-term risk of recurrent stroke after acute ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2019 Oct 28];6(8). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28862939>
- Mac Grory B, Flood S, Schrag M, Paciaroni M, Yaghi S. Anticoagulation resumption after stroke from atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(8):1-11.
- Arboix A, Garcia-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.
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsvigoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with Non-Vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2019 Oct 30];6(12):1-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220330>
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *EP Eur*. 2021;23(10):1612-76.
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, 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* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Oct 27];46(8):2175-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26130094>
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236.
- Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, Paciaroni M, Wilson D, Cappellari M, et al. Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol*. 2020;87(5):677-87.
- Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-hill D, Kamel H, Meschia JF, Nguyen TN, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. 2021.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 13];74(5):437.e1-437.e116. Disponible en: <http://www.revvespcardiologia.org/es-guia-esc-2020-sobre-el-articulo-S0300893220306953>
- Amaya P. Ataque cerebrovascular isquémico (ACVI) en presencia de anticoagulación: serie de casos. In: XIV Congreso Colombiano de Neurología. 2020.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.
- Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1595-604.
- Nuotio I, Ylitalo A, Lehtola H, Airaksinen KEJ, Hartikainen P, Hartikainen JEK, et al. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol*. 2017;24(5):719-25.
- Du H, Wilson D, Ambler G, Banerjee G, Shakeshaft C, Cohen H, et al. Small vessel disease and ischemic stroke risk during anticoagulation for atrial fibrillation after cerebral ischemia. *Stroke*. 2021;91-9.
- Yanelli D, Naranjo V, Silvia DO, Bernal P. Adherencia terapéutica a los anticoagulantes orales y su importancia en la enfermedad tromboembólica venosa Adherence to oral anticoagulation drug treatment and its importance in venous thromboembolic disease. *Rev Cuba Angiol* [Internet]. 2016;17(1):55-70. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>.
- Hernandez I, He M, Brooks MM, Saba S, Gellad WF. Adherence to anticoagulation and risk of stroke among medicare beneficiaries newly diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Oct 31];20(2):199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073283/>
- Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jun 30];10(4):e034778. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/4/e034778>.
- Stoll S, Macha K, Marsch A, Germer ST, Siedler G, Fröhlich K, et al. Ischemic stroke and dose adjustment of oral Factor Xa inhibitors in patients with atrial fibrillation. *J Neurol* [Internet]. 2020;(0123456789):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09795-3>.
- Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, Caso V. Timing of anticoagulation therapy in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation. *Thromb Haemostasis* [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 27];116(3):410-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27346426>.
- Sakuta K, Iguchi Y, Sato T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H. Chronic kidney disease is independently associated with acute recurrent cerebral infarct in patients with atrial fibrillation. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2017 Jun [cited 2019 Nov 6];40:97-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284577>
- 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. *J Vasc Interv Neurol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Nov 6];9(6):5-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445431/>
- Arauz A, Morelos E, Colin J, Roldán J, Barboza MA. Comparison of functional outcome and stroke recurrence in patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS) vs. cardioembolic stroke patients. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166091.