

Presencia de trombo y contraste espontáneo en la aurícula izquierda en pacientes con fibrilación auricular, anticoagulados con dabigatrán y acenocumarol

Presence of Thrombus and Spontaneous Contrast in the Left Atrium of Patients with Atrial Fibrillation Anticoagulated with Dabigatran and Acenocoumarol

DANIEL A. CHIRINO NAVARTA^{1,1}, ROLANDO PALACIOS², MARIELA S. LEONARDI², GRACIELA TREJO², LORENA BALETTI¹,
MARÍA L. RODRÍGUEZ VÁZQUEZ^{MTSAC, 1}, ROGELIO A. MACHADO^{MTSAC, 1}, CLAUDIO DIZEO^{1, MTSAC}

RESUMEN

Introducción: El dabigatrán (DAB) ha demostrado una eficacia similar a la warfarina en la prevención de embolias en pacientes con fibrilación auricular (FA), pero debe administrarse con precaución en pacientes ancianos. El trombo en la aurícula izquierda es un marcador importante de embolias.

Objetivos: Evaluar la presencia de trombo en la aurícula izquierda y contraste espontáneo en la aurícula izquierda en pacientes ≥ 65 años con FA persistente en plan de cardioversión eléctrica que reciben tratamiento con DAB o acenocumarol (AC). Evaluar además la presencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos al mes de seguimiento.

Material y métodos: Se incluyeron en forma prospectiva pacientes ≥ 65 años con FA persistente en plan de cardioversión eléctrica que se encontraban en tratamiento con DAB (dosis de 110 mg o 150 mg dos veces día en \geq o $<$ 75 años, respectivamente) o AC. Se les realizó ecocardiograma transesofágico previo a la cardioversión en busca de presencia de trombo en la aurícula izquierda y contraste espontáneo en la aurícula izquierda. Fueron puntos secundarios las tromboembolias cerebral o sistémica y el sangrado mayor al mes.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes, 45 recibían DAB (23 con dosis de 110 mg y 22 con dosis de 150 mg) y 56 recibían AC. Se encontró trombo en la aurícula izquierda en el 8,9% versus el 19,6% [RR de 0,45 (IC 95% 0,15-1,32); $p = 0,08$] y contraste espontáneo en la aurícula izquierda en el 20% versus el 44,5% [RR de 0,44 (IC 95% 0,23-0,86); $p = 0,007$] en los grupos DAB y AC, respectivamente. Al mes se registraron 2 embolias, ambas en el grupo AC ($p = 0,3$) y 4 pacientes con sangrado mayor, dos en cada grupo ($p = 0,5$).

Conclusiones: Los pacientes con DAB presentaron menor contraste espontáneo en la aurícula izquierda y una tendencia a menor trombo en la aurícula izquierda que los pacientes con AC. No hubo diferencias en la tasa de embolias ni de sangrado mayor al mes de seguimiento.

Palabras clave: Dabigatrán - Cumarinas - Fibrilación auricular - Trombo en aurícula izquierda

ABSTRACT

Background: Dabigatran (DAB) has shown similar efficacy to warfarin in the prevention of embolism in patients with atrial fibrillation (AF), but it should be administered with caution in elderly patients. Left atrial thrombus is an important marker of embolism.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the presence of left atrial thrombus and spontaneous contrast in patients ≥ 65 years with persistent AF in planned electrical cardioversion, receiving DAB or acenocoumarol (AC) treatment, and to assess the occurrence of thromboembolic and hemorrhagic events at one-month follow-up.

Methods: Patients ≥ 65 years with persistent AF in planned electrical cardioversion and with DAB (110 mg or 150 mg b.i.d. in \geq or $<$ 75 year-old patients, respectively) or AC treatment were prospectively included in the study. Transesophageal echocardiography prior to cardioversion examined for the presence of thrombus and spontaneous contrast in the left atrium. Secondary endpoints were cerebral or systemic thromboembolism and major bleeding at one month follow-up.

Results: A total of 101 patients were included in the study; 45 received DAB (23 at a dose of 110 mg and 22 at a dose of 150 mg) and 56 AC. Left atrial thrombus was found in 8.9% versus 19.6% [RR 0.45 (95% CI 0.15-1.32); $p=0.08$] and spontaneous contrast in 20% versus 44.5% [RR 0.44 (95% CI 0.23-0.86); $p=0.007$] of cases in DAB and AC groups, respectively. Two embolisms were registered at one month, both in the AC group ($p=0.3$) and 4 patients with major bleeding, two in each group ($p=0.5$).

Conclusions: Patients treated with DAB presented with less spontaneous left atrial contrast and lower trend of thrombus than patients with AC. No differences were found in the rate of embolisms and major bleeding at one-month follow-up.

Key words: Dabigatran - Coumarins - Atrial Fibrillation - Heart Atrial - Thrombus

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:536-542. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v83.i6.7171>

Recibido: 10/09/2015 - Aceptado: 09/11/2015

Dirección para separatas: Dr. Chirino Navarta, Daniel Agustín - La Rioja 951 - (1221) CABA, Argentina - e-mail: daniel.chirino@hotmail.com

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología de la Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein

² Unidad Coronaria de la Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein

Abreviaturas

AC	Acenocumarol	ETE	Ecocardiograma transesofágico
ACV	Accidente cerebrovascular	FA	Fibrilación auricular
AI	Aurícula izquierda	OI	Orejuela izquierda
BARC	Bleeding Academic Research Consortium	RIN	Razón internacional normalizada
CEspAI	Contraste espontáneo en la aurícula izquierda	TAI	Trombo en la aurícula izquierda
CVE	Cardioversión eléctrica	Vel OI	Velocidad pico de la orejuela izquierda
DAB	Dabigatrán		

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, con una prevalencia en la población general del 1,5% al 2%, llegando al 5-15% en mayores de 80 años. (1, 2) La presencia de FA está asociada con un aumento de 5 veces del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y de mortalidad. (3) La edad es un factor de riesgo muy importante tanto para eventos tromboembólicos (4) como para sangrado mayor relacionado con el tratamiento anticoagulante. (5) Por otro lado, la presencia de trombo en la aurícula izquierda (TAI) detectada por ecocardiograma transesofágico (ETE) también es un potente predictor de ACV. (6, 7)

Es sabido que la terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K reduce significativamente el riesgo de ACV en pacientes con FA no valvular con un incremento del sangrado. (8) En los pacientes con FA de > 48 horas se recomienda iniciar anticoagulación por 3 a 4 semanas antes de intentar la cardioversión eléctrica (CVE) para disminuir el riesgo de ACV. (9, 10)

En los últimos años se han desarrollado y aprobado nuevos anticoagulantes para la prevención de eventos tromboembólicos en FA. (11) El etexilato de dabigatrán es un profármaco de dabigatrán (DAB), un inhibidor directo de la trombina, (12) que en dosis de 110 mg cada 12 horas ha demostrado ser no inferior a la warfarina con menor riesgo de sangrado y, en dosis de 150 mg cada 12 horas, superior a la warfarina con riesgo similar de sangrado mayor. (13) En pacientes que se someten a CVE, el DAB resultó similar a la warfarina en la tasa de ACV y de sangrado al mes. (14) El DAB debe administrarse con cuidado en los pacientes ancianos debido al riesgo de hemorragias, principalmente extracraneales. (15)

El objetivo de este trabajo es analizar la presencia de TAI y de contraste espontáneo en la aurícula izquierda (CEspAI) en una población de pacientes ancianos mayores de 65 años en plan de CVE de FA que se encuentran en tratamiento con DAB o acenocumarol (AC). Evaluar además la presencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos a un mes de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un registro prospectivo en el que se incluyeron pacientes con edad \geq 65 años, con FA persistente en plan de CVE, que se encontraban en seguimiento por el servicio

de cardiología de un hospital que atiende exclusivamente pacientes ancianos. El registro se realizó entre octubre de 2012 y marzo de 2015. Los pacientes debían presentar por lo menos 4 semanas de tratamiento anticoagulante y fueron divididos en dos grupos: aquellos que recibían tratamiento con DAB y quienes recibían AC. La elección del tratamiento se realizó de acuerdo con el criterio del equipo tratante. En los pacientes que recibían DAB, la dosis utilizada fue de 150 mg cada 12 horas en < 75 años y de 110 mg cada 12 horas en \geq 75 años o en aquellos con depuración de creatinina de entre 50 y 30 ml/min. (15). El ajuste de la dosis de AC con el objetivo de mantener una razón internacional normalizada (RIN) > 2 lo realizó el Servicio de Hematología del hospital.

Los criterios de inclusión eran pacientes con FA de más de 48 horas de evolución que iniciaron el seguimiento por el Servicio de Cardiología del hospital dentro del año previo a la derivación para CVE. Se incluyeron tanto pacientes internados como ambulatorios. También se incluyeron pacientes con antecedentes de FA y cardioversión eléctrica o farmacológica con un nuevo episodio de FA de entre > 48 horas y < 1 año de evolución, y pacientes con antecedentes de FA paroxística que presentarían al momento de la decisión de CVE episodio de FA con > 48 horas y < 1 año de evolución.

Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina < 30 ml/min (medida por fórmula de Cockcroft-Gault), plaquetopenia < 100.000/mm, pacientes con contraindicaciones de anticoagulación, con enfermedad valvular mitral moderada o grave, o con otra indicación de anticoagulación (p. ej., reemplazo valvular, tromboembolia de pulmón).

A todos los pacientes se les efectuó un ETE antes del intento de CVE. Se realizó en el Laboratorio de Ecocardiografía de nuestro hospital con equipo Philips HDI 5000 Sono CT, con sonda transesofágica multiplanar ATL MPT7-4, con el objetivo de buscar la presencia de trombo en la AI y/o en la orejuela izquierda (OI). Los operadores se encontraban ciegos respecto de la medicación que recibían los pacientes. Las variables TAI y CEspAI se consideraron como su presencia tanto en la AI como en la OI. Se definió TAI a la presencia de masa ecogénica de consistencia uniforme, de densidad distinta de la de la pared auricular y de la de los músculos pectíneos, mientras que se consideró CEspAI a la presencia de imágenes ecodensas, de movimiento lento, en remolino, similar al humo, distinguiéndolas de las imágenes de "ruido" o artefacto. (21) Los pacientes que no presentaban TAI se internaban en la unidad coronaria para la realización de CVE y en aquellos que presentaban TAI no se realizaba CVE y se continuaba con el tratamiento anticoagulante que venían recibiendo.

Todos los pacientes fueron seguidos durante el primer mes luego del ETE con entrevistas médicas.

Se consideraron puntos primarios la presencia de TAI y de CEspAI detectados en el ETE. Como punto secundario se consideró la presencia de eventos embólicos cerebrales o sistémicos y como punto de seguridad, el sangrado mayor utilizando la clasificación BARC. (16) Se definieron sangrado

mayor los tipos 3 y 5 y sangrado menor los tipos 1 y 2 de la clasificación BARC.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las categóricas como porcentajes. En las comparaciones entre los grupos DAB y AC se utilizaron la prueba de la *t* de Student o la de Mann-Whitney para las variables continuas, según presentaran o no distribución normal. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher. El riesgo relativo (RR) para los puntos primarios (TAI y CEspAI) y secundarios (embolias y sangrado), con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%), se calculó con el *software* Epi-Info 7.

Se realizó análisis multivariado con regresión logística para establecer predictores del punto primario de TAI y CEspAI utilizando el puntaje CHA₂DS₂VASc, la velocidad pico de la OI (Vel OI) y el tratamiento con DAB.

Para el seguimiento se realizó análisis de sobrevida de Kaplan-Meier para el punto tromboembolias y para sangrado mayor. Para comparar los grupos AC y DAB en el seguimiento se utilizó el *log rank test*.

En todos los casos se aceptó como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis se utilizaron los *softwares* Epi-Info 7 y Statistix 7.

Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética institucional.

RESULTADOS

De un total de 140 pacientes que fueron derivados a CVE, 125 eran mayores de 65 años, de los cuales a 19 no se les pudo realizar ETE y 5 presentaban depuración de creatinina < 30 ml/min, por lo que quedaron incluidos en el análisis 101 pacientes. Cuarenta y cinco pacientes recibían DAB (23 con dosis de 110 mg cada 12 horas y 22 con dosis de 150 mg cada 12 horas) y 56 AC, de los cuales 29 presentaban RIN ≥ 2 (51,7%) al momento del ETE. La edad promedio fue de 75 ± 6 años, el 41,7% eran mujeres. Las características basales se muestran en la Tabla 1. Los pacientes del grupo DAB eran más hipertensos (86,6% grupo DAB vs. 67,8% grupo AC; $p = 0,02$) y presentaron menos antecedentes de ACV (0% vs. 8,9%; $p = 0,02$), sin diferencias en el resto de las variables. Como era de esperar, el grupo DAB presentaba mayor tiempo de protrombina ($75\% \pm 18\%$ vs.

	DAB (n = 45)	AC (n = 56)	p
Edad, años	75 \pm 6	74,9 \pm 6	0,85
≥ 75 años, n (%)	23 (51)	32 (57)	0,3
Sexo femenino, n (%)	19 (44)	26 (43)	0,54
Hipertensión, n (%)	39 (86,6)	38 (67,8)	0,02
Diabetes, n (%)	7 (15,5)	11 (19,6)	0,39
Insuficiencia cardíaca, n (%)	10 (22,2)	8 (14,3)	0,15
ACV previo, n (%)	0 (0)	5 (8,9)	0,02
CHADS ₂ ≥ 2 , n (%)	29 (64)	32 (58)	0,66
CHA ₂ DS ₂ VASc, n (%)			0,2
0-1	7 (15,5)	12 (21,4)	
2	12 (26,7)	10 (17,8)	
3-9	26 (57,8)	34 (60,8)	
HAS-BLED, n (%)			0,6
0	2 (4,4)	2 (3,5)	
1	7 (15,5)	13 (23,3)	
2	32 (71,1)	33 (58,9)	
3	4 (9)	7 (12,5)	
4	0 (0)	1 (1,8)	0,6
Días de ACO previa, días*	42 (32-50)	45 (39-49)	0,1**
Cl Cr, ml/min	80 \pm 40	75 \pm 12	0,38
TP, %	75 \pm 18	23 \pm 2	$< 0,0001$
RIN	1,0 \pm 0,2	2,1 \pm 0,5	$< 0,0001$
Tratamiento concomitante			
AAS, n (%)	7 (15,5)	6 (10,7)	0,23
Clopidogrel, n (%)	0 (0)	2 (3,5)	0,25

Tabla 1. Características basales de ambos grupos

DAB: Dabigatrán. AC: Acenocumarol. ACV: Accidente cerebrovascular. ACO: Anticoagulación oral. Cl Cr: Depuración (clearance) de creatinina. TP: Tiempo de protrombina. RIN: Razón internacional normalizada. AAS: Ácido acetilsalicílico. *: Mediana (rango intercuartil). **: Prueba de Mann-Whitney.

23% \pm 11%; $p < 0,0001$) y menor RIN (0,95 \pm 0,15 vs. 2,1 \pm 0,5; $p < 0,0001$). Los datos ecocardiográficos se muestran en la Tabla 2. Se destaca que el grupo DAB presentó mayor Vel OI (0,37 \pm 0,16 m/seg vs. 0,29 \pm 0,12 m/seg; $p = 0,004$), con valores similares de área de la OI (4,7 \pm 1,5 cm² vs. 4,3 \pm 1,3 cm²) y de AI (27,1 \pm 4,5 cm² vs. 28 \pm 4,8 cm²).

El punto primario de TAI se presentó en el 14,8% ($n = 15$), 8,9% ($n = 4$) en el grupo DAB contra el 19,6% en el grupo AC ($n = 11$), con un RR de 0,45 (IC 95% 0,15-1,32), $p = 0,08$. Respecto de la presencia de CEspAI, el grupo DAB lo presentó en el 20% ($n = 9$) frente al 44,5% del grupo AC ($n = 25$), con un RR de 0,44 (IC 95% 0,23-0,86), $p = 0,007$.

Se realizó un seguimiento con una media de 39 \pm 8 días luego del ETE. El 1,9% ($n = 2$) presentó el punto de tromboembolias, ambos ACV y en el grupo AC. De estos, uno presentaba TAI y ambos CEspAI. En tanto, el sangrado mayor se presentó en 4 pacientes (3,9%), dos en cada grupo ($p = 0,5$) y el sangrado menor en 8 pacientes (7,9%), tres en el grupo DAB y cinco en el grupo AC ($p = 0,8$). Del sangrado mayor, tres pacientes presentaron hemorragia digestiva alta con requerimiento de transfusiones; uno de ellos, que

recibía DAB y que falleció, fue clasificado BARC 5A. Un paciente presentó hemorragia intracraneal, en el grupo AC. En la Tabla 3 se muestran los resultados del punto primario y de los eventos durante el seguimiento.

Análisis multivariado

Se realizó el análisis multivariado para la presencia de TAI y CEspAI incluyendo la Vel OI, el puntaje CHA₂DS₂VASc y el tratamiento con DAB. Solo el puntaje CHA₂DS₂VASc fue predictor independiente de TAI [OR 1,81 (IC 95% 1,03-3,34); $p = 0,04$] y CEspAI [OR 2,33 (IC 95% 1,38-3,95); $p = 0,002$]. La Vel OI fue predictora de CEspAI con un OR de 0,98 (IC 95% 0,97-0,99); $p = 0,02$ (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo se trata de un registro que evaluó la presencia de TAI y CEspAI en una población de pacientes mayores de 65 años, con FA persistente en plan de CVE, que se encuentran en tratamiento con DAB o AC. La edad promedio de nuestra población fue de 75 años, casi 4 años mayor que la del RE-LY, que fue de 71,5 años (13) y 5 años mayor que la encontrada en el

Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos

	DAB (n = 45)	AC (n = 56)	p
DDVI, mm	50,3 \pm 6	50,2 \pm 5	0,9
FEVI < 45%, n (%)	11 (24,4)	14 (25)	0,56
AAI, cm ²	27,1 \pm 4,5	28,0 \pm 4,6	0,7
AOI, cm ²	4,7 \pm 1,5	4,3 \pm 1,3	0,3
Vel OI, m/seg	0,37 \pm 0,16	0,29 \pm 0,12	0,02

DAB: Dabigatrán. AC: Acenocumarol. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. AAI: Área de la aurícula izquierda. AOI: Área de la orejuela izquierda. Vel OI: Velocidad pico de la orejuela izquierda.

Tabla 3. Puntos finales: Trombo en la aurícula izquierda, contraste espontáneo en la aurícula izquierda y eventos al mes de seguimiento

	DAB	AC	RR	IC 95%	p
TAI, n (%)	4 (8,9)	11 (19,6)	0,45	0,15-1,32	0,08
CEspAI, n (%)	9 (20)	25 (44,6)	0,44	0,23-0,86	0,007
Embolias, n (%)	0 (0)	2 (3,4)	–	–	–
Sangrado mayor, n (%)	2 (4,4)	2 (3,5)	1,24	0,28-8,4	0,5
Sangrado menor, n (%)	3 (6,7)	5 (8,9)	0,74	0,18-2,95	0,8

DAB: Dabigatrán. AC: Acenocumarol. TAI: Trombo en la aurícula izquierda. CEspAI: Contraste espontáneo en la aurícula izquierda. Embolias: Cerebral y sistémicas.

Tabla 4. Análisis multivariado para trombo y contraste espontáneo en la aurícula izquierda

	OR	TAI IC 95%	p	OR	CEspAI IC 95%	p
DAB	0,81	0,24-3,6	0,8	0,57	0,19-1,6	0,3
Vel OI	0,99	0,98-1,01	0,12	0,98	0,97-0,99	0,02
CHA ₂ DS ₂ VASc	1,81	1,03-3,34	0,04	2,33	1,38-3,95	0,002

TAI: Trombo en la aurícula izquierda. CEspAI: Contraste espontáneo en la aurícula izquierda. DAB: Tratamiento con dabigatrán. Vel OI: Velocidad pico de la orejuela izquierda.

Registro Nacional Danés. (17) En tanto, en el registro CONAREC XIX publicado recientemente en nuestro país, la edad fue de 73 años. (18)

Encontramos una tasa de TAI cercana al 15% y de CEspAI del 33%. Un estudio realizado en nuestro país, con 129 pacientes con FA de más de 48 horas de evolución que fueron sometidos a ETE previo a la CVE, encontró TAI en el 16%. (19) En ese estudio solo el 29% presentaba una RIN ≥ 2 , mientras que en el nuestro el 51% se encontraba en rango. Por otro lado, en el estudio ACUTE, que evaluó la utilidad del ETE *versus* tratamiento convencional con warfarina previo a la CVE, se encontró trombo en el 14% de los pacientes. (6) El subestudio del RE-LY, (14) que evaluó 1.270 pacientes que fueron sometidos a CVE, de los cuales a 415 se les realizó ETE, halló una tasa de TAI menor del 2% y de CEspAI de alrededor del 26%. En un trabajo que analizó pacientes con FA derivados para ablación que se encontraban en rango de anticoagulación se observó un 3,6% de trombo. (20) Otros estudios han encontrado prevalencias de alrededor del 10% de TAI. (21, 22)

En nuestra población, los pacientes en tratamiento con al menos un mes de DAB presentaron menor CEspAI que los que recibían AC, sin diferencias significativas en la presencia de TAI. En el subestudio ya mencionado (14) no hubo diferencias en la tasa de TAI con warfarina (1,8%) y con ambas dosis de DAB (1,2% con 110 mg y 1,1% con 150 mg), mientras que el grupo DAB 150 mg presentó una tendencia a menor CEspAI (21,2%, contra 27,3% en el grupo DAB 110 mg y 31% en el grupo warfarina). Si bien la edad de nuestros pacientes fue casi 4 años mayor que la de los del RE-LY, el riesgo tromboembólico fue similar (puntaje CHADS₂ ≥ 2 de más del 60% en ambos). En nuestro trabajo, más del 85% de los pacientes presentaban un CHA₂DS₂VASc ≥ 2 ; en el RE-LY no se consignó este puntaje. El tiempo de anticoagulación previo fue de 45 días con AC y de 42 días con DAB. En el subestudio del RE-LY, más del 75% de los pacientes con ambas dosis de DAB y más del 85% de los pacientes con warfarina recibieron tratamiento por más de 3 semanas previo a la CVE.

La alta tasa de TAI que encontramos, principalmente en los pacientes con AC, podría deberse a una tasa baja de RIN ≥ 2 . Varios estudios han mostrado que la anticoagulación insuficiente se asocia con mayores eventos tromboembólicos (23, 24) y con presencia de trombo y CEspAI. (21, 22) Por otro lado, el grupo de pacientes que recibían DAB presentaban una mejor función de la OI, evidenciada por una mayor velocidad pico de esta. Otros trabajos han hallado que la Vel OI es un predictor de TAI (25, 26) y de eventos tromboembólicos. (27) En nuestro trabajo, la Vel OI y el CHA₂DS₂VASc fueron predictores de CEspAI, pero solo el CHA₂DS₂VASc fue predictor de trombo. Esto concuerda con los hallazgos de otros trabajos, en los que los puntajes CHA₂DS₂VASc (19) y CHADS₂ (21) han resultado predictores importantes de TAI.

Los pacientes del grupo DAB recibían dosis de 150 mg cada 12 horas y de 110 mg cada 12 horas según la

edad menor o mayor de 75 años, teniendo en cuenta el subanálisis *post-hoc* del RE-LY. (15) Por este motivo fueron analizados en conjunto, sin discriminar las dosis. Las guías de nuestra sociedad al igual que las europeas sugieren la dosis de 110 mg en los pacientes mayores de 80 años; (10, 29) sin embargo, un metaanálisis de reciente publicación que evaluó la eficacia y la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes mayores de 75 años mostró que la dosis de 150 mg cada 12 horas se asocia con un riesgo incrementado de sangrado gastrointestinal y una tendencia a más sangrado mayor. (28) Nuestros pacientes presentaron una tasa de tromboembolias del 1,9%, mayor que la reportada en el subestudio del RE-LY, (14) donde la tasa de eventos fue menor del 1% en todos los grupos. Esto podría deberse a la elevada presencia de trombo y CEspAI (ambos pacientes con eventos presentaban alguna de las dos situaciones). Varios trabajos han demostrado la asociación entre TAI y eventos embólicos. (6, 7, 30)

La tasa de sangrado mayor fue menor del 5%, sin diferencias entre el DAB y el AC (4,4% y 3,5%). En el estudio ACUTE, (6) la tasa de sangrado al mes fue del 2,9% en el grupo ETE (con menos tiempo de anticoagulación) y del 5,5% en el grupo convencional. En el subanálisis del RE-LY, el sangrado al mes fue del 1,7% en el grupo DAB 110 mg y del 0,6% en los grupos DAB 150 mg y warfarina. (14) El hecho de que nuestra población sea más añosa que la del RE-LY puede explicar en parte el mayor sangrado. La edad es uno de los factores más importantes asociados con sangrado en pacientes tratados con DAB. (31) En el metaanálisis citado, (28) el DAB 110 mg presentó similar sangrado mayor que la warfarina y la dosis de 150 mg presentó una tendencia a mayor sangrado con incremento significativo en el sangrado gastrointestinal. En el registro danés, (17) donde más del 80% de los pacientes mayores de 75 años recibieron dosis de 110 mg de DAB, el sangrado con ambas dosis de DAB fue similar al de la warfarina, con menor sangrado intracraneal. En nuestro trabajo se utilizó una dosis conservadora de DAB teniendo en cuenta la relación eficacia-seguridad y el DAB fue tan seguro como el AC, con menor CEspAI y una tendencia a menor TAI.

Limitaciones

Se trata de un estudio de un centro, donde se registró el uso de DAB en pacientes que se atienden en el Servicio de Cardiología. No se trata de un estudio clínico aleatorizado, por lo que pueden haberse producido sesgos y los resultados deben considerarse en este contexto. Es un estudio observacional que intenta mostrar el manejo de esta clase de pacientes en nuestro medio. Se trata de una población relativamente pequeña, de un subgrupo de pacientes mayores de 65 años, por lo que la tasa de eventos podría estar sobrestimada. El seguimiento no es a largo plazo, pero es adecuado teniendo en cuenta que son pacientes en plan de CVE, donde la mayoría de los eventos en este subgrupo aparecen en el primer mes pos-CVE.

CONCLUSIONES

En nuestra población de mayores de 65 años con FA en plan de CVE, los pacientes en tratamiento con DAB presentaron menor CEsPAI y una tendencia a menor trombo en la AI que los pacientes en tratamiento con AC. A un mes de seguimiento no hubo diferencias en la tasa de eventos embólicos ni de sangrado mayor con ambos tratamientos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9. <http://doi.org/bjhrxj>
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-21. <http://doi.org/bzv4f3>
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429. <http://doi.org/ftqx5q>
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57. <http://doi.org/c7m27j>
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. 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. <http://doi.org/bj48wr>
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al, for the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20. <http://doi.org/dfbc9k>
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731-8. <http://doi.org/2nb>
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67. <http://doi.org/9wb>
- A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2014;130:e199-e267. <http://doi.org/9wb>
- Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas. Consenso de Fibrilación Auricular. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(Supl 1):1-28.
- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013;13(C):33-41.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-95.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <http://doi.org/bcqqd>
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6. <http://doi.org/fsqb5n>
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72. <http://doi.org/cnrrn3c>
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. *Circulation* 2011;123:2736-47. <http://doi.org/frsbmr>
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation. A Prospective Nationwide Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73. <http://doi.org/f2f3vt>
- Roel V, MouAkarez JA, Zaidel EJ, Galli AJ, Da Rosa W, Leiva R, Cicero C, Thierer J, en nombre del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología. Estrategias antirombóticas en fibrilación auricular. Registro CONAREC XIX. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:208-14. <http://doi.org/8kz>
- Allende NA, Rodríguez Pagani R, Carrasco E, Marambio G, López Soutric G, Cintora F, Calvo F, Pérez de la Hoz R. Relación entre el índice CHA₂DS₂-VASc y la presencia de trombo auricular en pacientes con fibrilación auricular en plan de cardioversión. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:144-50. <http://doi.org/9wc>
- Wallace TW, Atwater BD, Daubert JP, Voora D, Crowley AL, Bahnson TD, Hranitzky PM. Prevalence and clinical characteristics associated with left atrial appendage thrombus in fully anticoagulated patients undergoing catheter-directed atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:849-52.
- Corrado G, Beretta L, Sormani L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, Tagliagambe LM, et al. Prevalence of atrial thrombi in patients with atrial fibrillation/flutter and subtherapeutic anticoagulation prior to cardioversion. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:257-61. <http://doi.org/bt8zc3>
- Shen X, Li H, Rovang K, Hee T, Holmberg MJ, Mooss AN, et al. Prevalence of intra-atrial thrombi in atrial fibrillation patients with subtherapeutic international normalized ratios while taking conventional anticoagulation. *Am J Cardiol* 2002;90:660-2. <http://doi.org/czt8t6>
- The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulation in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;335:5-10.
- Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low-intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:926-33. <http://doi.org/bq7rpr>
- Tsai LM, Chao TH, Chen JH. Association of follow-up change of left atrial appendage blood flow velocity with spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 2000;117:309-13. <http://doi.org/b5r63h>
- Malik R, Alyshmeri DM, Wang Z, Goldstein SA, Torguson R, Lindsay J, Waksman R, Ben-Dor I. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? *Cardiovasc Revasc Med* 2015;16:12-4. <http://doi.org/9wd>
- Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999;20:979-85. <http://doi.org/bfxssn>
- Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132:194-204. <http://doi.org/9wf>

29. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47. <http://doi.org/n97>

30. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predict-

ing stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70. <http://doi.org/djqhd4>

31. Reilly PA, Thorsten L, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY Trial Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:321-8. <http://doi.org/f2qrnb>