

COMENTARIO EDITORIAL

Eventos Cerebrovasculares (ECV): riesgo, escalas de riesgo y prevención

Juan Esteban Gómez Mesa, MD

RIESGO DE ECV

Diferentes estudios se han realizado para identificar factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso (TEV) y embolismo cerebral, más específicamente en pacientes con fibrilación auricular (FA). Lo anterior teniendo en cuenta el impacto de la FA y los eventos cerebrovasculares (ECV) embólicos en la calidad de vida, grado de discapacidad y costos que imponen a los sistemas de salud en todo el mundo. (1) Estos factores de riesgo para ECV se pueden clasificar de acuerdo a la posibilidad de modificarlos (modificables, no modificables y potencialmente modificables) y al nivel de evidencia (bien documentados y menos documentados). (2) (**tabla 1**)

ESCALAS DE RIESGO PARA ECV

“High-risk MI initiative” es un proyecto que evaluó pacientes de alto riesgo después de un infarto de miocardio (IM/MI) complicado con signos de FC o evidencia de disfunción ventricular izquierda que fueron incluidos en 4 estudios clínicos: CAPRICORN, EPHEBUS, OPTIMALL y VALIANT. Se incluyeron 28.711 pacientes, encontrando 17.600 eventos cardiovasculares, 5.100 muertes y 15.700 hospitalizaciones. El objetivo primario de esta iniciativa era usar esta gran base de datos para definir de una forma más precisa el pronóstico de esta población de alto riesgo y estimar el riesgo de eventos cardiovasculares teniendo en cuenta las características demográficas de la población. (3)

Teniendo en cuenta que la combinación entre IM y disfunción ventricular izquierda favorece un estado trombogénico y que la incidencia de ECV después de IM varía entre 1% y 5%, Ferreira et al analizaron la población del “High-risk MI initiative” para identificar factores de riesgo en los pacientes que presentaron ECV en ausencia de FA y de esta forma desarrollar una escala de riesgo

de ECV (Stroke Risk Score – SRS) para este grupo de pacientes. De esta población se excluyeron 3.754 pacientes con presencia o historia de FA y 2.113 pacientes que recibían anticoagulantes orales (ACO), quedando finalmente 22.904 pacientes que presentaron 600 ECV. Edad, IM Killip III o IV, enfermedad renal (TFG < 45), antecedente de HTA y ECV previo fueron las variables independientes que se asociaron con un mayor riesgo de ECV en este análisis. (3, 4)

En su artículo publicado en JACC en febrero del 2018, Ferreira et al mencionan que la incidencia de ECV en pacientes con FA es aproximadamente 2 veces más alta comparada con pacientes sin FA. Además describen que los pacientes que tenían un puntaje ≥ 3 en la SRS presentaron tasas de ACV similares (escala de riesgo = 3) o superiores (escala de riesgo > 3) a las observadas en los pacientes con FA. Lo anterior lleva a los autores a plantearse que los pacientes sin FA y con las características descritas en la SRS (puntajes ≥ 3) pudieran beneficiarse de ACO, como se indica actualmente para los pacientes con FA. Sin embargo también aclaran que esta no es una recomendación válida o aprobada actualmente para prevención de ECV en pacientes sin FA. (4)

Dentro de las limitantes que plantean Ferreira et al en su publicación, es importante mencionar las siguientes: Primero, es un estudio retrospectivo no preespecificado a partir de estudios clínicos aleatorizados y con adjudicación independiente de eventos para cada uno de ellos. Segundo, no se tuvo información de los pacientes que pudieron presentar episodios de FA en el seguimiento (paroxística, persistente o permanente). Tercero, la SRS no aplica para pacientes con IM y función ventricular izquierda preservada. Cuarto, se excluyeron pacientes con ECV que estaban recibiendo ACOs, esto sin poder definir la indicación de anticoagulación y pudiendo corresponder a pacientes con ECV y un riesgo embólico muy alto a juicio del médico tratante. (4, 5)

TABLA 1

No modificables	Modificables y bien documentados		Potencialmente modificables y menos documentados	
Edad	Tabaquismo	Estenosis carotídea	Consumo de alcohol	Hiper-homocisteinemia
Sexo	Falla cardíaca (FC)	Sedentarismo		
	Diabetes mellitus (DM)	Uso de anticonceptivos		
Bajo peso al nacer	Colesterol total, HDL y LDL	Terapia de reemplazo hormonal	Síndrome metabólico	Aumento de Lp (a)
Raza	Fibrilación auricular (FA)	Obesidad	Migraña con aura	Inflamación crónica
Antecedente familiar ECV	Hipertensión arterial (HTA)	Enfermedad coronaria	Trastorno del sueño	Trastorno de coagulación

En el análisis editorial publicado en el mismo volumen del JACC, Freudenberger menciona 4 aspectos muy importantes que se deben tener en cuenta al analizar la validez de un modelo de riesgo: 1) Fuente de la cohorte original, 2) Que se pueda generalizar, 3) Que pueda discriminar, y 4) Adecuada calibración. Basado en lo anterior, Freudenberger considera que este modelo de riesgo es la única herramienta desarrollada para guiar a los clínicos en la conducción de estudios clínicos para diseñar estrategias de prevención en esta población. (5)

Es importante tener en cuenta que, a pesar de lo mencionado por Freudenberger, existen otras herramientas para calcular el riesgo de ECV en pacientes con y sin FA en diferentes contextos clínicos (ATRIA, CHAD2S2, CHAD2S2Vasc, UCLA, Score Card Stroke Risk, Essen Stroke Risk Score, SRAT, ABC, ASCVD) y que también podrían ser consideradas dentro del diseño de futuros estudios clínicos que busquen estrategias para prevenir ECV

en esta población (4, 5, 6 – 13). La comparación de estas herramientas con la herramienta diseñada por Ferreira JP et al no se debe realizar debido a que no hay estudios clínicos que lo hayan realizado y que permitan hacer cualquier tipo de comparación.

Al separar las variables de las 10 escalas de riesgo mencionadas previamente, encontramos que los factores de riesgo que más se describen (incluidas en al menos 5 de estas escalas) son edad (9), HTA (9), DM (8), FA (7), sexo, (6), embolismo previo (6), tabaquismo (5), FC (5) y enfermedad coronaria (5). De estos 9 factores de riesgo “frecuentemente” descritos, 6 hacen parte de la escala de Ferreira et al (se excluyen sexo, tabaquismo, DM y obviamente FA). (4, 6 – 13) Otro punto a tener en cuenta al momento de interpretar estas escalas de evaluación de riesgo de ECV es que no se incluyen otros factores de riesgo que se incluyen en otras escalas de evaluación de riesgo de TEV, como son cáncer activo, enfermedad

TABLA 2

	APPRAISE (14)	WARCEF (15)	ATLAS ACS 2-TIMI 51 (16)	COMPASS (17)	COMMANDER HF (18)
Año	2011	2012	2012	2017	En curso
Población	7.392 pacientes	2.305 pacientes	15.526 pacientes	24.824 pacientes	1.200 desenlaces
Indicación	Síndrome coronario agudo	Disfunción ventricular	Síndrome coronario agudo	Enfermedad coronaria estable	Falla cardíaca y enfermedad coronaria
Medicamento	Apixaban	Warfarina	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban
Dosis	5 mg c/12 horas vs placebo	Warfarina (INR 2.0-3.5) vs ASA	2.5/5.0 mg c/12 horas vs placebo	2.5 mg c/12 horas + ASA vs 5.0 mg c/12 horas vs ASA	2.5 mg c/12 horas vs placebo
Tiempo de seguimiento	241 días	6 años	13.1 meses	1.95 años	29 meses
Objetivo primario : Eficacia	ECV, IM, muerte CV	ECV y muerte cualquier causa	ECV, IM, muerte CV	ECV, IM, muerte CV	ECV, IM, muerte cualquier causa
Objetivo primario: Seguridad	Sangrado mayor TIMI	Hemorragia IC	Sangrado mayor TIMI no relacionado con RVM	Sangrado mayor: Fatal, sintomático, quirúrgico, hospitalización	Sangrado fatal o sangrado en sitio crítico
Falla cardíaca	2.969 (40%)	2.305 (criterio de inclusión) (100%)	Sin dato	5.714 (23%)	100% (criterio de inclusión)
ECV	742 (10%)	294 (12.8%)	Sin dato	797 (3%)	100% (criterio de inclusión)
Desenlace: Eficacia	HR: 0.95 . IC95% 0.80-1.11, P= 0.51	HR: 0.93 . IC95% 0.79-1.10, P=0.40	HR: 0.84 . IC95% 0.74-0.96; P=0.008	HR: 0.74 . IC95% 0.65-0.86, p<0.0001	En curso
Desenlace: Seguridad	HR 2.59 . IC95% 1.5-4.46, P=0.001	HR: 2.05 . IC95% 1.36-3.12, P<0.001	HR: 3.96 . IC 95% 2.46-6.38, P<0.001	HR: 1.66 . IC95% 1.37-2.03, p<0.0001	En curso

arterial periférica, obesidad, raza y parámetros de laboratorio (colesterol LDL, colesterol HDL, NT proBNP, Troponina, Dímero D). Finalmente, las escalas de riesgo CHAD2S, CHA2DS2 Vasc y Essen STS calculan el riesgo de ECV a 1 año, mientras que la escala de Ferreira et al calcula el riesgo a 3 años. (4, 7, 8) Teniendo en cuenta todo esto, es posible que el valor del riesgo calculado con una herramienta pueda ser diferente al valor calculado con otra o al riesgo que se presenta en la vida real, esto debido a que las variables clínicas y factores de riesgo son diferentes, dinámicos, cambiantes y siempre existirán otros factores que no podrán ser medidos.

PREVENCIÓN DE ECV

Se han realizado diferentes estudios para evaluar el tratamiento anticoagulante en pacientes con riesgo elevado de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y que no tienen una indicación específica de anticoagulación (tabla 2). El estudio APPRAISE se suspendió tempranamente por un aumento de los episodios de sangrado sin disminuir significativamente los eventos isquémicos recurrentes. (14) El estudio WARCEF disminuyó el desenlace primario de eficacia, disminuyendo además el riesgo específico de ECV pero persistió el aumento de episodios de sangrado mayor (hemorragia intracerebral). (15) El estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51 disminuyó el desenlace primario de eficacia, pero con aumento no significativo del riesgo de ECV y aumento significativo de episodios de sangrado mayor. (16) El estudio COMPASS disminuyó el

significativamente el desenlace primario de eficacia, los episodios de ECV y mortalidad cardiovascular pero también se asoció a un aumento significativo de los episodios de sangrado mayor (especialmente gastrointestinal). (17) El estudio COMMANDER – HF busca evaluar el beneficio de la ACO a bajas dosis en pacientes con enfermedad coronaria y falla cardíaca recientemente descompensada, lo cual podría suponer una luz para el tratamiento de los pacientes con un riesgo elevado de ECV sin FA. (18)

El uso de las diferentes escalas de evaluación del riesgo de ECV permite identificar la población a mayor riesgo de complicaciones, sin embargo en la actualidad no hay una aproximación terapéutica que nos permita modificar este riesgo o prevenir estos eventos, lo cual nos lleva solamente a la necesidad de intensificar las terapias no farmacológicas (sedentarismo, obesidad, tabaquismo, etc.) y farmacológicas (HTA, DM, dislipidemia, etc.) así como a realizar un seguimiento estricto hasta identificar condiciones concomitantes que indiquen la necesidad de instaurar el manejo ACO cuando el beneficio clínico supera el riesgo de sangrado o hasta que hayan nuevos estudios con resultados que indiquen que se puedan modificar favorablemente los desenlaces y nuestras conductas.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Doctor Juan Esteban Gómez Mesa. Servicio de Cardiología, Falla Cardíaca – Trasplante Cardíaco. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Valle del Lili. Carrera 98 Nro 18-49. Cali, Colombia. Correo electrónico: juan.gomez.me@fvl.org.co

BIBLIOGRAFÍA

1. Flynn RW, MacWalter RSM, Doney ASF. The cost of cerebral ischaemia. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 250 - 256
2. Goldstein LB. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 517 - 584
3. Dickstein K, Bechuk J, Wittes J. The High-Risk Myocardial Infarction initiative. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012; 54: 362 - 366
4. Ferreira JP. et al. Stroke Risk in Patients With Reduced Ejection Fraction After Myocardial Infarction Without Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 727 - 735
5. Freudenberger RS. Risk Scores - Medical Derivatives. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (7): 736 - 738
6. Singer DE. et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2 (3): e000250. Published online 2013 Jun 21. doi: 10.1161/JAHA.113.000250
7. Gage BE. et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004; 110 (16): 2287 - 92
8. Lip GY. et al. 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 (2):263 - 72
9. <http://stroke.ucla.edu/stroke-risk-calculator>
10. <http://www.stroke.org/stroke-resources/resource-library/stroke-risk-scorecard>
11. Wilson WF. on behalf of the REACH Registry Investigators. The Essen Stroke Risk Score Predicts Recurrent Cardiovascular Events - A Validation Within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH). *Stroke*. 2009; 40: 350 - 354
12. <https://www.stroke.org/we-can-help/health-care-professionals/improve-your-skills/tools-training-and-resources/tools/stroke>
13. Hijazi Z. et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) Stroke Risk Score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur H Journal*. 2016; 37 (2020): 1582 - 1590
14. Alexander JH. et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699 - 708
15. Homma S. et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. *N Eng J Med*. 2012; 366: 1859 - 1869
16. Mega JL. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9 - 19
17. Connolly SJ. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018; 391 (10117): 205 - 218
18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01877915>