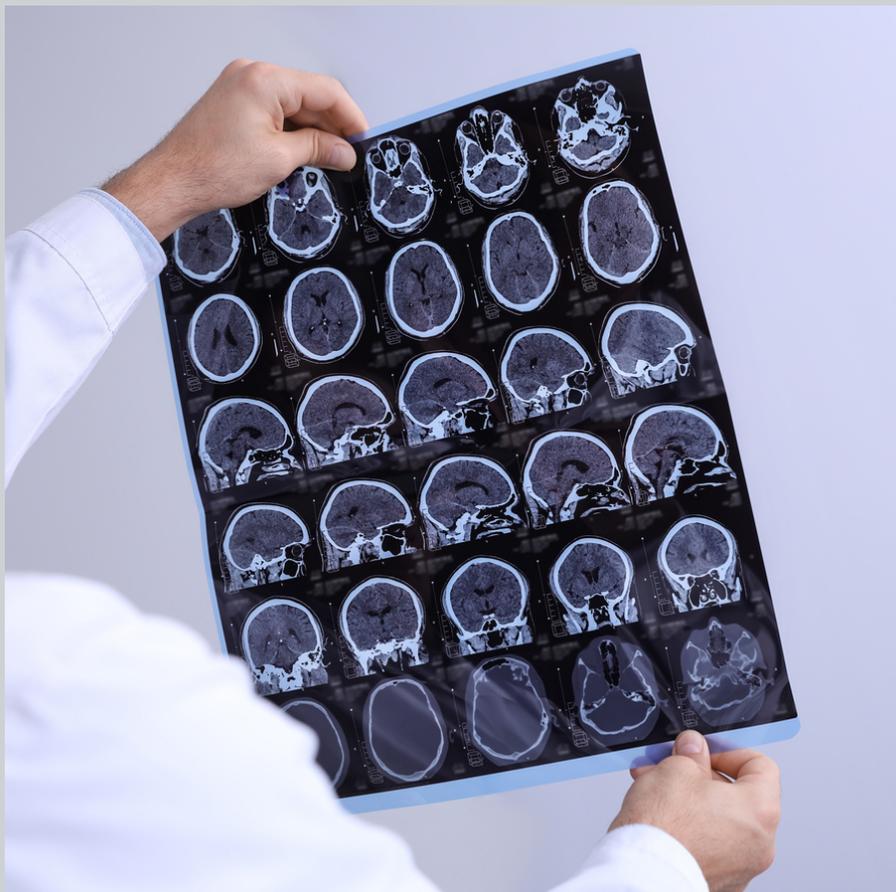


INICIO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL TEMPRANO O DEMORADO EN FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO POR FIBRILACIÓN AURICULAR: ESTUDIO TIMING



VOL 4 - N° 62

JOURNAL



OCTUBRE 2023

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

Lina Carazo Barrios
Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

ESPECIALIDADES

Neurología
Cardiología
Hematología

REVISTA ORIGINAL

Vol. 146. 2022 **Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study.** Jonas Oldgren , MD, PhD*; Signild Åsberg , MD, PhD*; Ziad Hijazi , MD, PhD; Per Wester , MD, PhD; Maria Bertilsson, MSc; Bo Norrving , MD, PhD; for the National TIMING Collaborators. . DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10200822>

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular
Ictus
Anticoagulación

KEY WORDS

Atrial fibrillation
Stroke
Anticoagulation

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

ABSTRACT

La fibrilación auricular es la causa más frecuente de ictus cardioembólico. Su tratamiento una vez que se detecta y para prevenir la recurrencia del ictus, es la anticoagulación. Sin embargo, el momento idóneo de inicio del tratamiento anticoagulante sigue constituyendo un punto controvertido. El presente trabajo muestra que el inicio temprano de la anticoagulación es seguro y no inferior al inicio tardío, aunque quedan puntos por esclarecer y se necesitan más estudios al respecto centrados en la extensión del ictus, características clínicas y de neuroimagen para mejorar la evidencia disponible y dilucidar si el inicio temprano de la anticoagulación es superior al inicio tardío.

Atrial fibrillation is the most frequent cause of cardioembolic stroke. Treatment, once atrial fibrillation is detected, is aimed at preventing stroke recurrence, and lies upon oral anticoagulation. Nevertheless, the optimal moment for anticoagulation starting is still controversial. The present study shows early starting of anticoagulation is safe and non-inferior to delayed starting, but there are still questions and clinical controversies to solve, and further studies are needed, focused in stroke extension, clinical and neuroimaging characteristics, in order to improve the available evidence and to firmly establish if early starting is superior to delayed starting.

ARTÍCULO

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más estudiada y de más frecuente presentación y constituye la causa más frecuente de cardioembolismo. Entre el 15 y el 24% de todos los ictus están causados por una FA, y estos son con más frecuencia fatales, comportan una mayor discapacidad y recurren con más frecuencia. El tratamiento, una vez descubierta la FA, es la anticoagulación oral, preferiblemente con los fármacos denominados anticoagulantes orales de acción directa o nuevos anticoagulantes orales (ACOD).

La Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) publicó en 2016 unas guías de práctica clínica que proponían iniciar la anticoagulación en un intervalo de entre 1 y 16 días tras el ictus, considerando la gravedad de la isquemia cerebral. Sin embargo, en los años siguientes ha ido apareciendo cada vez más evidencia que apunta hacia un inicio de la terapia más temprano, aunque aún se precisan ensayos clínicos de mayor tamaño y evidencia más sólida. Así, el momento en el cual debe iniciarse esta terapia tras haber sucedido el ictus sigue siendo un punto de controversia, ya que en los primeros días tras el ictus el riesgo de recurrencia es máximo, así como también lo es el riesgo de transformación hemorrágica. Esta controversia no fue aclarada en los grandes ensayos clínicos de los ACOD, que excluyeron pacientes en los primeros 30 días tras el ictus.



Para intentar dar respuesta a esta controversia se presenta el estudio TIMING, un estudio prospectivo multicéntrico randomizado y controlado basado en el registro nacional de ictus de Suecia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que hubieran tenido un ictus en las 72 horas previas, que tuviesen FA documentada conocida previamente o diagnosticada durante el evento índice. Aquellos que ya estaban bajo tratamiento anticoagulante se incluyeron siempre que la terapia hubiese sido interrumpida al menos 48 horas antes del ictus. Fue obligatoria la realización de una prueba de neuroimagen en las primeras 48 horas antes de considerar la inclusión del caso particular para descartar la presencia de hemorragia intracerebral. Se establecieron dos grupos según los pacientes hubiesen recibido el tratamiento anticoagulante de forma temprana (≤ 4 días) o tardía (≥ 5 a 10 días). El estudio se basó en el registro poblacional de ictus de Suecia, por lo que se deben considerar las particularidades y los posibles sesgos de un muestreo de este tipo, si bien se trata de un registro con una alta calidad metodológica. Como resultados primarios se establecieron la recurrencia del ictus (definido como un déficit neurológico focal de más de 24 horas de duración), la aparición de hemorragia cerebral sintomática (definida como un déficit focal de nueva aparición o un empeoramiento en más de 4 puntos en la escala NIHSS y la presencia de un hematoma cerebral de más de 10 mm) y la muerte por cualquier causa en los primeros 90 días tras el ictus. La escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) es la escala más empleada para la valoración de funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus. Se compone de 11 ítems, cada uno con valores de 0 a 4 (0 indica función normal y a mayor número más déficit neurológico). El mínimo es 0 puntos y el máximo nivel de afectación es de 42 puntos.

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

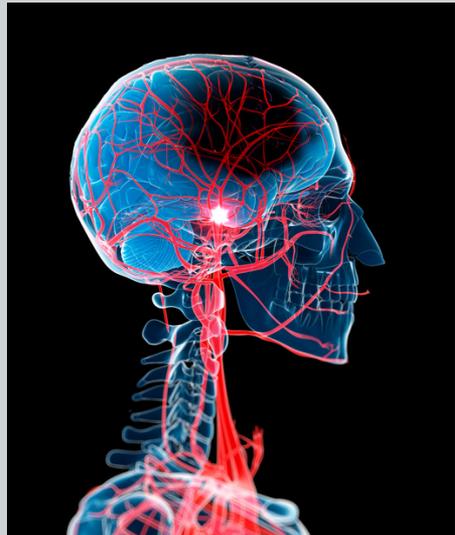
ARTÍCULO

Se incluyeron un total de 888 pacientes. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban FA antes del estudio y al resto se les diagnosticó a raíz del ictus. La media de puntuación NIHSS al ingreso fue de 6,1, por lo que la gravedad de los ictus fue moderada. En el grupo anticoagulado de forma temprana, se inició el tratamiento una media de 66 horas tras el ictus y en el grupo anticoagulado de forma tardía 116 horas. La puntuación compuesta que se calculó en conjunto con el riesgo de nuevo ictus isquémico, hemorragia intracerebral sintomática y riesgo de muerte por cualquier causa arrojó un resultado de no inferioridad estadísticamente significativo a favor del inicio temprano de la anticoagulación. Las tasas de ictus isquémico, transformación hemorrágica y fallecimiento fueron similares entre ambos grupos.

El estudio TIMING es el primer estudio randomizado centrado en evaluar la seguridad del inicio de anticoagulación oral de forma temprana en pacientes con FA e ictus cardioembólico. Viene a tratar de resolver esta controversia, que se presenta muy frecuentemente y constituye un problema clínico importante. La variable principal que debe considerarse en este escenario clínico es el riesgo de transformación hemorrágica, que está determinado por varios factores, principalmente la extensión del ictus y por supuesto el tiempo de evolución desde el mismo. El estudio aporta evidencia importante, ya que muestra que el inicio temprano de la anticoagulación en pacientes con ictus es no inferior al inicio tardío y resulta seguro.

Sin embargo, quedan algunos puntos controvertidos que discutiremos a continuación. Si consideramos que la extensión del ictus es uno de los factores principales que determinan el riesgo de transformación hemorrágica del ictus al iniciar anticoagulación, llama la atención que la puntuación en la escala NIHSS como medida de valoración indirecta de la extensión del ictus no fuera un criterio para la selección ni para la randomización de los pacientes. Se incluyeron pacientes con puntuaciones entre 0 y 26 (lo cual lleva a inferir que se incluyeron también pacientes con accidente isquémico transitorio [AIT], que presentarían una puntuación NIHSS de 0).

La mediana de puntuación fue de 6,1, por lo que la severidad de los ictus fue moderada. El estudio menciona que en los pacientes con puntuación NIHSS mayor de 15 se presumió un daño potencial con el inicio temprano de la anticoagulación, pero estos pacientes se incluyeron en el análisis, aunque se trató de grupos muy pequeños.



El estudio menciona que no existió interacción entre la puntuación NIHSS y el momento de inicio de la anticoagulación, pero no muestra los datos, ya que atribuye a los mismos un carácter exploratorio e indica que hay otros trabajos en marcha para aportar evidencia sólida a este respecto (Estudio OPTIMAS [Optimal Timing of Anticoagulation After Acute Ischemic Stroke], NCT0375993834; Estudio ELAN [Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-Ischemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation], NCT0314845735; Estudio START [Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation], NCT03021928).

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

ARTÍCULO

Con respecto a la inclusión de pacientes con AIT, se presupone que estos pacientes son los que presentan un menor riesgo de transformación hemorrágica y por tanto en ellos se inicia la anticoagulación de forma inmediata o no se interrumpe si ya la recibían. Esta práctica se basa en las guías de la AHA del año 2016 que, tal y como hemos mencionado se basan en un consenso de expertos y en recomendaciones de guías clínicas europeas. Sin embargo, sigue sin haber evidencia clara sobre el momento idóneo en el que iniciar el tratamiento anticoagulante en este tipo de pacientes, ni sobre la tasa de hemorragias o fallecimiento en estos escenarios. De hecho, un estudio poblacional muy reciente basado en el análisis de una cohorte de más de 11000 pacientes con ictus menor o AIT atendidos en urgencias no encontró beneficio en el inicio temprano de anticoagulación en estos pacientes ni tampoco en la tasa de hemorragias. Por tanto, sigue siendo un subgrupo de pacientes en el que se precisa evidencia sólida.

Por otro lado, debemos considerar que no hubo hemorragias sintomáticas en ninguno de los dos grupos durante el periodo de estudio. La tasa de hemorragias en general fue muy baja, incluso menor a la de otros estudios observacionales anteriores realizados en épocas en las que el uso de agentes anti vitamina K era más extendido. Así, considerando la dificultad previa que hemos desgranado sobre la infrarrepresentación, por otro lado lógica, de pacientes con ictus extensos, no está claro que la tasa de hemorragias presentada en el estudio refleje de forma fidedigna la realidad clínica. Por último, las hemorragias incluidas en el estudio debían presentar un tamaño mayor a 10 mm. Esto asegura la inclusión de la mayoría de eventos hemorrágicos, pero excluye otro grupo de pacientes que presentan hemorragias petequiales o no sintomáticas. En estos pacientes, de forma análoga a como ocurre con los pacientes con AIT, la fisiopatología y la información obtenida de la práctica diaria nos orienta a pensar que se puede reintroducir la anticoagulación de forma segura y temprana, pero de nuevo faltan estudios randomizados y específicos que confirmen esto.

Enlazamos así con otra limitación importante del estudio y es que no se aportaron datos de neuroimagen. Estos datos no estuvieron disponibles, dadas las características y la orientación poblacional del estudio, pero se excluye información importante que sólo se puede obtener del análisis de la imagen hemorrágica, como son las características visuales del hematoma que predicen un mayor riesgo de crecimiento del mismo (signo del punto, hematomas satélites, márgenes irregulares, presencia de edema perilesional, etc.) o un peor pronóstico funcional o incluso vital. La evidencia no sólo se enriquecería con datos sobre las características de las hemorragias, sino con datos sobre el volumen de infarto, su distribución o incluso con datos obtenidos de estudios de perfusión cerebral.

Por último, en la lectura del trabajo surge una duda con respecto a los tiempos que se manejan. El grupo de inicio temprano recibió la anticoagulación una media de 66 horas (2 días y 18 horas) tras el ictus, mientras que el grupo de inicio tardío la recibió una media de 116 horas (4 días y 20 horas) tras el ictus. La magnitud de esta diferencia puede ser de gran importancia a la hora de establecer puntos de corte para estudios futuros, pero surge la pregunta de si es una diferencia clínicamente relevante.

En conclusión, se trata de un estudio de gran tamaño, randomizado, obtenido de una cohorte poblacional de alta calidad metodológica, que demuestra que el inicio temprano de la anticoagulación en pacientes con ictus y FA es no inferior al inicio tardío. Se encontraron tasas de hemorragia, recurrencia de ictus y fallecimiento muy bajas, lo que puede llevar a inferir que este abordaje temprano es seguro. Sin embargo, quedan por aclarar controversias clínicas y de neuroimagen, y por establecer sobre todo si el inicio temprano de anticoagulación supera al inicio tardío, es decir, si aporta realmente más beneficios clínicos en este grupo de pacientes.

JOURNAL

VOL 4 - N^o 62



OCTUBRE 2023

REFERENCIAS

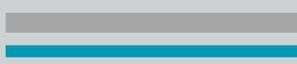
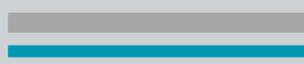
1.- Choi SE, Sagris D, Hill A, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2023;21(1):35-56. doi:10.1080/14779072.2023.2160319

2.- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210

3.- Boursier-Bossy V, Zuber M, Emmerich J. Ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: When to introduce anticoagulant therapy?. *J Med Vasc.* 2020;45(2):72-80. doi:10.1016/j.jdmv.2020.01.153

4.- Wilson G, Sharma M, Eagles D, et al. Ninety-Day Stroke or Transient Ischemic Attack Recurrence in Patients Prescribed Anticoagulation in the Emergency Department With Atrial Fibrillation and a New Transient Ischemic Attack or Minor Stroke [published online ahead of print, 2023 Apr 7]. *J Am Heart Assoc.* 2023:e026681. doi:10.1161/JAHA.122.026681

5.- Sporns PB, Kemmling A, Minnerup J, Hanning U, Heindel W. Imaging-based outcome prediction in patients with intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(8):1663-1670. doi:10.1007/s00701-018-3605-x



AUTOEVALUACIÓN



1.- Las variables principales que influyen en el riesgo de transformación hemorrágica del ictus son:

- A)** La extensión del ictus (medible de forma indirecta por medio de la puntuación en escala NIHSS)
- B)** El tiempo de evolución del ictus
- C)** Su origen cardioembólico o aterotrombótico
- D)** Todas son correctas

2.- Cuál de las siguientes es incorrecta:

- A)** La anticoagulación oral iniciada de forma temprana en pacientes con ictus isquémico extenso puede aumentar el riesgo de transformación hemorrágica del mismo
- B)** La causa más frecuente de ictus cardioembólico es la endocarditis infecciosa
- C)** Los fármacos antivitaminas K y la heparina presentan un riesgo mayor de hemorragia cerebral en comparación con los anticoagulantes orales de acción directa
- D)** Los ensayos clínicos de los ACODs excluyeron pacientes con ictus de menos de 30 días de evolución

