

Extracranial Systemic Embolic Events in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes

Wobo Bekwelem, Stuart J. Connolly, Jonathan L. Halperin, Selcuk Adabag, Sue Duval, Susan Chrolavicius, Janice Pogue, Michael D. Ezekowitz, John W. Eikelboom, Lars G. Wallentin, Salim Yusuf and Alan T. Hirsch

Ayuso Sebastián
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich

INTRODUCCIÓN

- La fibrilación auricular no valvular (FA) es una arritmia cardíaca frecuente asociada con eventos sistémicos tromboembólicos.
- Mientras que la incidencia y factores de riesgo para el ACV isquémico en pacientes con FA han sido bien estudiados, se sabe relativamente poco acerca de la distribución, las características clínicas y resultados de eventos embólicos sistémicos extracraneales (SEE).
- Esto es probablemente debido, en parte, a la dificultad en la detección de dichos eventos en comparación con el ACV isquémico.
- Dos reportes previos han descripto la distribución y el potencial significado clínico de los SEE. Abbott describió por primera vez casos de SEE que se evaluaron durante un período de 40 años en un solo hospital de Estados Unidos desde 1964 hasta 1980. Esta gran serie de casos ha observado que el 74% se asociaron con FA, y los pacientes afectados tenían una tasa de mortalidad del 25%.

INTRODUCCIÓN

- Frost et al. evaluaron el riesgo de SEE entre los pacientes dados de alta con FA 1980-1993 en el Hospital Nacional de Dinamarca. Este estudio demostró que la FA se asoció a un riesgo relativo SEE de 4,0 y 5,7 en hombres y mujeres, respectivamente.
- Los objetivos de este estudio fueron adjudicar rigurosamente todos los SEE reportados entre los participantes de los últimos 4 grandes ensayos aleatorizados de anticoagulación en pacientes con FA en más de 40 países, describir las características clínicas, factores de riesgo, distribución vascular, los niveles de atención y resultados de la SEE, y comparar el impacto de estos eventos con el ACV en pacientes con FA que se encuentran en tratamiento antitrombótico.

MÉTODOS

- Los eventos clínicos fueron retrospectivamente examinados desde las bases de datos del estudio ACTIVE-A, ACTIVEW (fibrilación auricular, clopidogrel con Irbesartan para la Prevención de eventos vasculares; AVERROES (Apixaban vs AAS para prevenir ACV en la FA de pacientes que han fracasado ó no son adecuados para el tratamiento Antagonista vitamina K ; y el estudio (RELY).
- Los ensayos ACTIVE evaluaron la eficacia y seguridad de clopidogrel más aspirina con ó sin irbesartán para la prevención del ACV y otros eventos vasculares en pacientes con FA no valvular.
- Tres ensayos interrelacionados separados componen el programa ACTIVE. Los pacientes dispuestos a tomar anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K (AVK) se inscribieron en ACTIVE-W, en el que el clopidogrel más aspirina se comparó con la terapia con AVK. Los pacientes no elegibles ó no están dispuestos a tomar anticoagulación oral se inscribieron en ACTIVE-A, en el que el clopidogrel se comparó con placebo en los pacientes que recibieron aspirina.

MÉTODOS

- ACTIVE-I era un ensayo controlado con placebo aleatorizado de irbesartán en pacientes incluidos del ACTIVE-A ó ACTIVE-W, basado en un diseño factorial.
- ACTIVE-A incluyó 7.554 pacientes en 580 centros en 33 países . ACTIVEW incluyó 6.706 pacientes asignados al azar a 522 centros en 31 países . El resultado primario fue un compuesto de eventos vasculares mayores incluido el ACV, IAM, SEE, ó muerte vascular. Puesto que todos los eventos se acumularon en las bases de datos del ACTIVE-A ó ACTIVE-W, ACTIVE-I no se incluyó en este análisis.
- AVERROES fue un estudio doble ciego, de superioridad de 5.599 pacientes con FA para quienes la terapia con AVK se consideró inadecuada. El estudio se realizó en 522 centros en 36 países. Los sujetos fueron asignados al azar para recibir apixaban (5 mg dos veces al día) ó aspirina (81-324 mg al día) para la prevención de ACV ó SEE.

MÉTODOS

- RE-LY fue un ensayo de no inferioridad aleatorizado de 18.113 pacientes con FA llevado a cabo en 951 centros en 44 países. Los sujetos fueron asignados al azar dabigatrán (110 mg ó 150 mg dos veces al día), ó warfarina. El resultado primario fue ACV ó SEE.
- Con el fin de establecer criterios estandarizados que podrían ser utilizados para definir SEE, todo sospechoso de SEE se informó entre los participantes en el ACTIVE-A, ACTIVE-W, AVERRES ó RE-LY, fueron independientemente re-adjudicadas para este análisis.
- El diagnóstico de SEE fue clasificada como "Definitivo", "incierto", "probablemente no", ó "definitivamente no". Sólo los casos considerados SEE definitiva se incluyeron en los análisis.

MÉTODOS

- La verificación de SEE requiere tanto la evidencia clínica y objetiva de la pérdida repentina de la perfusión de un miembro u órgano. La evidencia clínica estaba contenida en la narrativa que describe la agudeza del evento clínico (ejemplo, nueva isquemia de las extremidades aguda vs. enfermedad arterial periférica crónica).
- La evidencia objetiva incluye datos derivados de imágenes vasculares, las mediciones del índice de tobillo-brazo, cirugía abierta vs procedimientos endovasculares, pruebas de laboratorio y los resultados de la autopsia. La presentación clínica, distribución anatómica vascular, el método de detección, nivel de atención, los resultados agudos, y la mortalidad durante el seguimiento de cada evento se abstrae de los formularios de datos y documentos de origen.
- Nivel de atención se definió por la utilización de los servicios clínicos como consecuencia del evento. Hubo 4 categorías definidas a priori en función de si el paciente requiere (1) una visita de consulta externa solamente, (2) la hospitalización sin tratamiento invasivo quirúrgico vs procedimiento endovascular, (3) quirúrgica vs procedimiento endovascular durante la hospitalización, ó (4) la amputación. El resultado de 30 días fue clasificada como la recuperación total, la supervivencia con déficit, ó la muerte.

295 NON-CNS SEE
180 ACTIVE; 24 AVERROES;
91 RE-LY

283 individuals
172 ACTIVE; 24 AVERROES;
87 RE-LY

222 NON-CNS SEE
152 ACTIVE; 17 AVERROES;
53 RE-LY

219 individuals
151 ACTIVE; 17 AVERROES;
51 RE-LY

Included in analysis

74 NON-CNS SEE
28 ACTIVE; 7 AVERROES;
39 RE-LY

64 individuals
21 ACTIVE; 7 AVERROES;
36 RE-LY

EXCLUSIONS:

Index criteria not met
Venous thromboembolism
Retinal embolism
Non-embolic ischemic events
(e.g., chronic PAD)

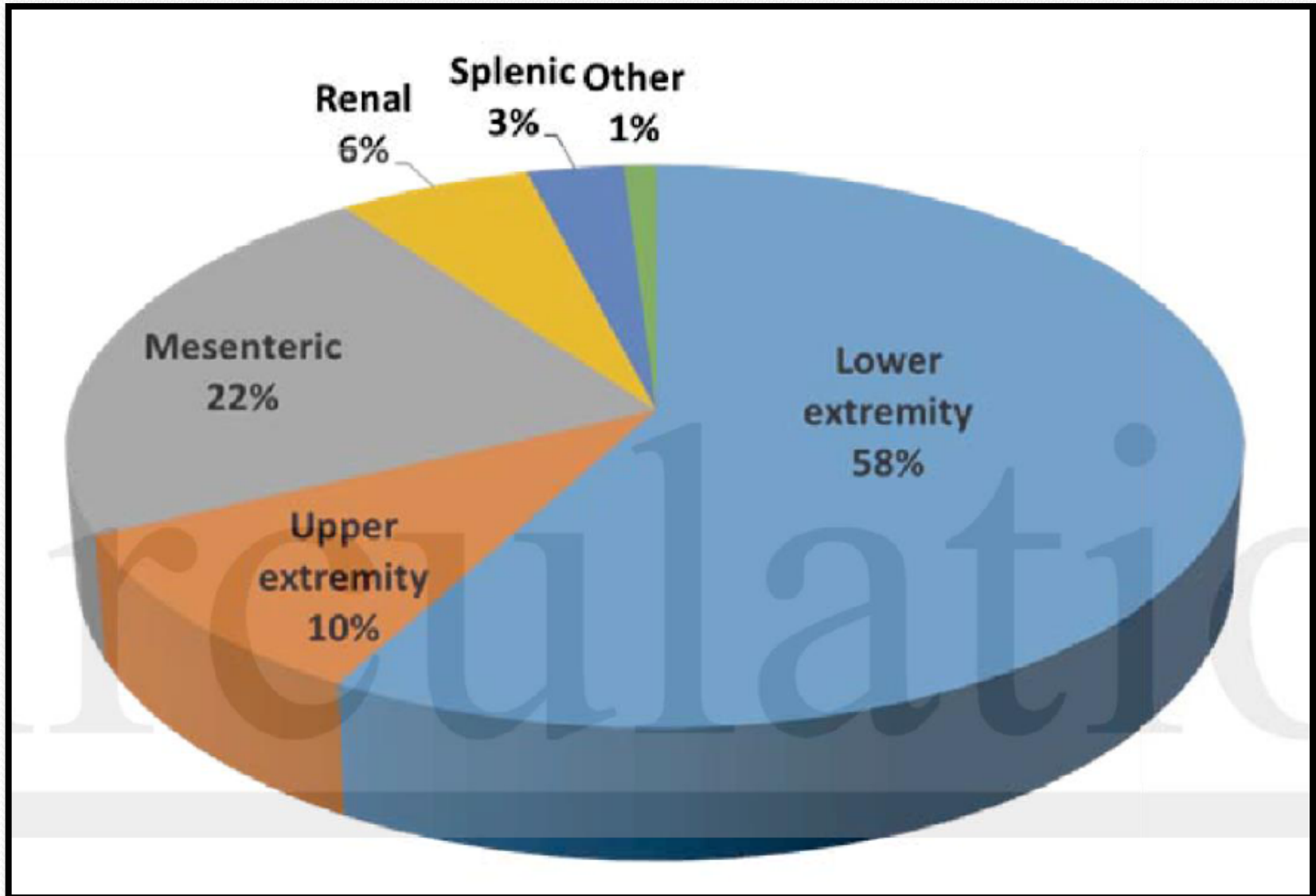
Characteristic	Event-free patients	Stroke	Extracranial systemic embolic event	Extracranial systemic embolic event +Stroke
	N = 36077	N = 1677	N = 174	N = 45 §
Age, years, mean ± SD ¶	70.7 ± 9.3	73.5 ± 8.8	73.1 ± 8.5	74.4 ± 9.1
Female sex, n (%)†¶	13463 (37.3)	764 (45.6)	97 (55.7)	27 (60)
Race, White, n (%)†	25620 (71)	1132 (67.5)	134 (77)	26 (57.8)
High school education or greater, n (%)	10955 (59.5)	599 (49.8)	73 (54.9)	16 (45.7)
Alcohol use, n (%)	11420 (31.7)	448 (26.7)	45 (25.9)	8 (17.8)
Ever smoker, n (%)†	18068 (50.1)	740 (44.1)	94 (54)	19 (42.2)
Atrial fibrillation type, n (%)*				
Permanent	17531(48.6)	1022 (61)	111 (63.8)	35 (77.8)
Paroxysmal	9954(27.6)	328 (19.6)	28 (16.1)	3 (6.7)
Persistent	8552(23.7)	326 (19.5)	35 (20.1)	7 (15.6)
Atrial fibrillation duration, n (%)				
<3 mo	9784 (27.1)	397 (23.7)	44 (25.3)	10 (22.2)
3 mo to 2 yr	7938 (22.1)			
>2yr	18336 (50.9)	921 (54.9)	92 (52.9)	31 (68.9)
History of hypertension, n (%)	29471 (81.7)	1420 (84.7)	141 (81)	40 (88.9)
History of heart failure, n (%)	11819 (32.2)	595 (35.5)	60 (34.5)	16 (35.6)
Diabetes mellitus, n (%)	7714 (21.4)	439 (26.2)	44 (25.3)	13 (28.9)
History of PAD, n (%)†‡	1181 (3.3)	85 (5.1)	16 (9.2)	6 (13.3)
History of ischemic heart disease, n (%)				
CAD	5464 (17.8)	164 (10.7)	20 (12.3)	2 (5)
Myocardial infarction † ‡	4934 (16.1)	269 (17.6)	43 (26.5)	2 (5)
CABG †	920 (7)	54 (5.1)	13 (10.7)	2 (6.7)

Prior stroke or transient ischemic attack, n (%) [†]	5890 (16.3)	450 (26.8)	44 (25.3)	15 (33.3)
Prior extracranial systemic embolic event, n (%) ^{††}	410 (2.3)	12 (2.6)	8 (19.5)	0 (0)
CHADS₂				
Mean score ± SD [‡]	2.0 ± 1.1	2.5 ± 1.2	2.4 ± 1.3	2.8 ± 1.4
Score, n (%)				
0	877 (2.4)	18 (1.1)	4 (2.3)	1 (2.2)
1	12113 (33.6)	383 (22.8)	41 (23.6)	9 (20)
• 2	23077 (65.6)	1276 (76.9)	129 (75.9)	35 (79.5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score, mean ± SD [‡]	3.4 ± 1.4	3.9 ± 1.6	4 ± 1.5	4.3 ± 1.8
HAS-BLED score, mean ± SD [‡]	3.1 ± 1.1	3.7 ± 1.1	3.5 ± 1	3.8 ± 1
Systolic blood pressure, mmHg, mean ± SD	132.3 ± 17.9	136.6 ± 19.2	134 ± 19.1	136.7 ± 20.5
Heart rate, beats/min, mean ± SD	74.0 ± 14.5	75.2 ± 14.6	73.8 ± 14.7	77.1 ± 16.6
Medication use at baseline, n (%)				
ASA [‡]	15788 (43.8)	948 (56.5)	103 (59.2)	25 (55.6)
ACE-I or ARB [‡]	15114 (41.9)	401 (23.9)	36 (20.7)	8 (17.8)
Beta-blocker	21194 (58.8)	954 (56.9)	101 (58)	20 (44.4)
Amiodarone	2100 (6.2)	102 (6.2)	15 (8.8)	1 (2.2)
Digoxin	11201 (31.1)	605 (36.1)	64 (36.8)	20 (44.4)
Calcium channel blocker	10723 (29.7)	482 (28.7)	44 (25.3)	16 (35.6)
Statin [‡]	13788 (38.2)	532 (31.7)	51 (29.3)	8 (17.8)
Proton-pump inhibitor	2489 (14.1)	70 (14.9)	7 (17.1)	1 (10)
NSAIDs	18484 (51.2)	637 (38)	69 (39.7)	14 (31.1)
Echocardiographic parameters				
Left atrial diameter, cm – mean (SD)	4.6 (1.9)	4.6 (0.8)	4.5 (0.5)	4.7 (0.5)
Ejection fraction, mean (SD)	53.7 (13.8)	54.1 (13.7)	54.2 (13.3)	56.4 (12.4)
Ejection fraction <50%, n (%)	4330 (29.6)	197 (28.7)	23 (27.4)	3 (20)
Renal function, eGFR, mL/min/1.73 m², n (%)				
Normal, >80 mL/min/1.73 m ² [‡]	7266 (25.2)	250 (18.1)	25 (16.7)	7 (21.2)
Mild impairment, 51-80 mL/min/1.73 m ²	17390 (60.2)	847 (61.2)	91 (60.7)	19 (57.6)
Moderate impairment, 31-50 mL/min/1.73 m ²	3909 (13.5)	257 (18.6)	31 (20.7)	4 (12.1)
Severe impairment, <30 mL/min/1.73 m ²	304 (1.1)	31 (2.2)	3 (2)	3 (9.1)

MODELO DE DETECCIÓN DE EVENTOS EMBÓLICOS EXTRACRANEALES

Mode of detection	N = 219
Clinical symptoms	219 (100%)
Abnormal ABI	2 (1%)
Imaging (arterial duplex US, CT scan or CT angiogram)	190 (86%)
Endovascular procedure	15 (7%)
Surgical procedure	10 (4%)
Autopsy	2 (1%)

DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS



DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LOS EVENTOS

EMBÓLICOS

Events	Total number of patients in analyses = 37973	% per 100 patient years
Extracranial systemic embolic events	* 219	0.24
Upper extremity	23	0.03
Lower extremity	135	0.15
Mesenteric	51	0.06
Renal	13	0.01
Spleen	6	0.01
Other	4	0.00
Stroke	1722	1.92

Nivel de atención requerido en la presentación con eventos embólicos sistémicos extracraneales

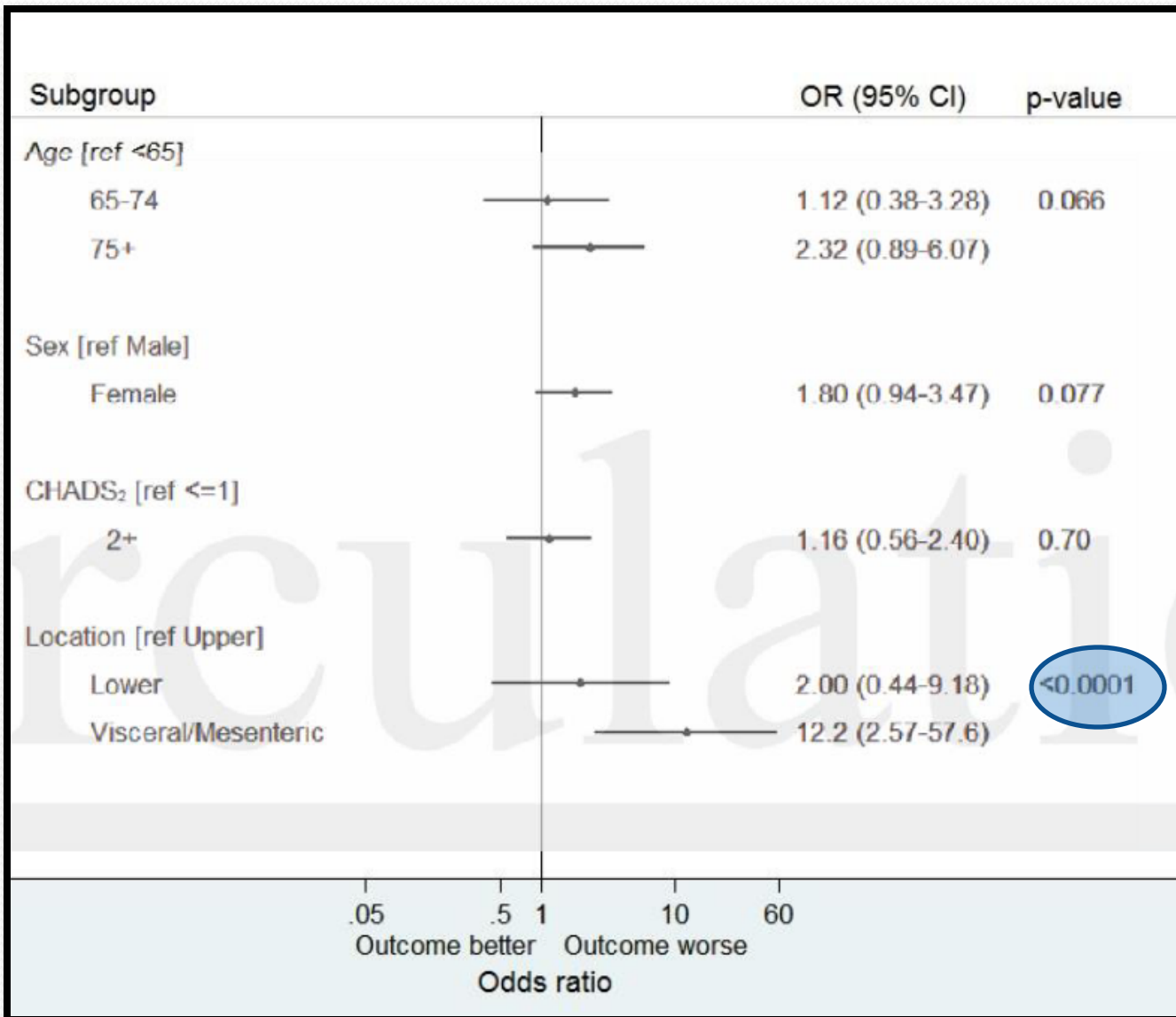
Level of Care*	N = 219
Clinic visit only	11 (5%)
Hospitalization without surgical or endovascular procedure	67 (31%)
Surgical or endovascular procedure during hospitalization	131 (60%)
Amputation	10 (4%)

EVENTOS EMBÓLICOS EXTRACRANEALES EN EL SEGUIMIENTO A 30 DÍAS

Outcome	N = 219
Full recovery	119 (54.3%)
Survived with deficit	44 (20%)
<i>Persistent cold limb, numbness, or limb pain</i>	25
<i>Limb loss</i>	11
<i>Colostomy</i>	5
<i>Chronic kidney disease</i>	2
<i>Non-healing wound</i>	1
Death	54 (24.7%)
Unknown	2 (1%)

Los pacientes con SEE en extremidad inferior eran más propensos a sufrir amputación vs pacientes con SEE en MMss. Los pacientes con SEE visceral-mesentérica fueron más frecuentemente hospitalizados y sometidos a cirugía vs procedimientos endovasculares.

MORTALIDAD A 30 DÍAS EN PACIENTES CON SEE



Mortalidad a 30 días fue similar en pacientes con SEE solo (24%) y ACV solo (25%).

RESULTADOS SEGÚN LOCALIZACIÓN DE EVENTOS A 30 DÍAS

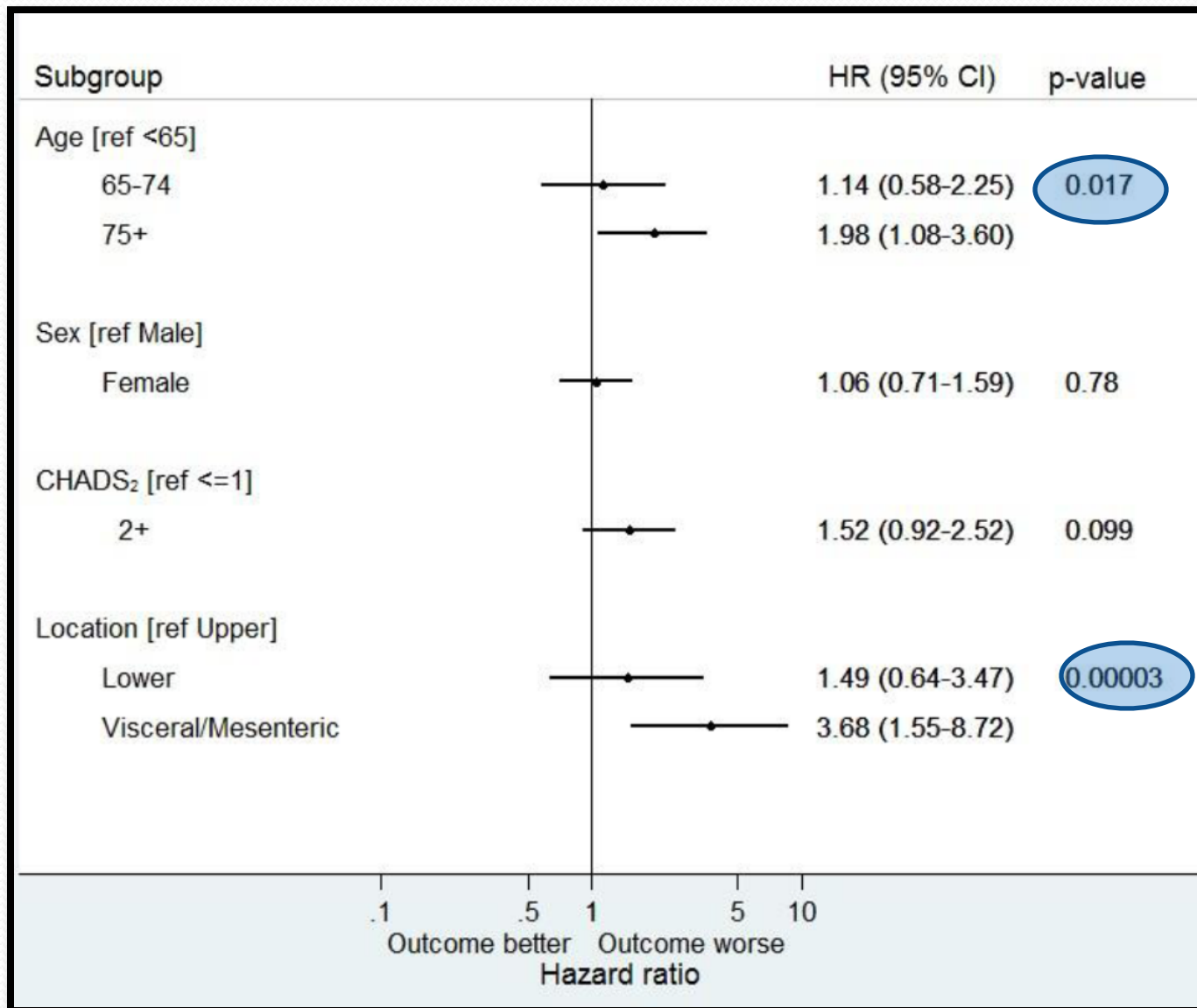
Outcome	Location of extracranial systemic embolic events						
	Upper extremity		Lower extremity		Mesenteric, Renal, Spleen		
	N = 23	%	N = 135		N = 70	%	
Full recovery	18	78.3	78	58.2	26	37.1	0.001
Survived with deficit	2	8.7	34	24.6	10	14.5	0.104
Death	2	8.7	22	16.4	34	48.4	0.000
Unknown	1	4.3	1	0.7	0	0.0	0.454

COMPARACIÓN DE RIESGO DE MORTALIDAD SEGÚN LOCALIZACIÓN DE SEE VS STROKE

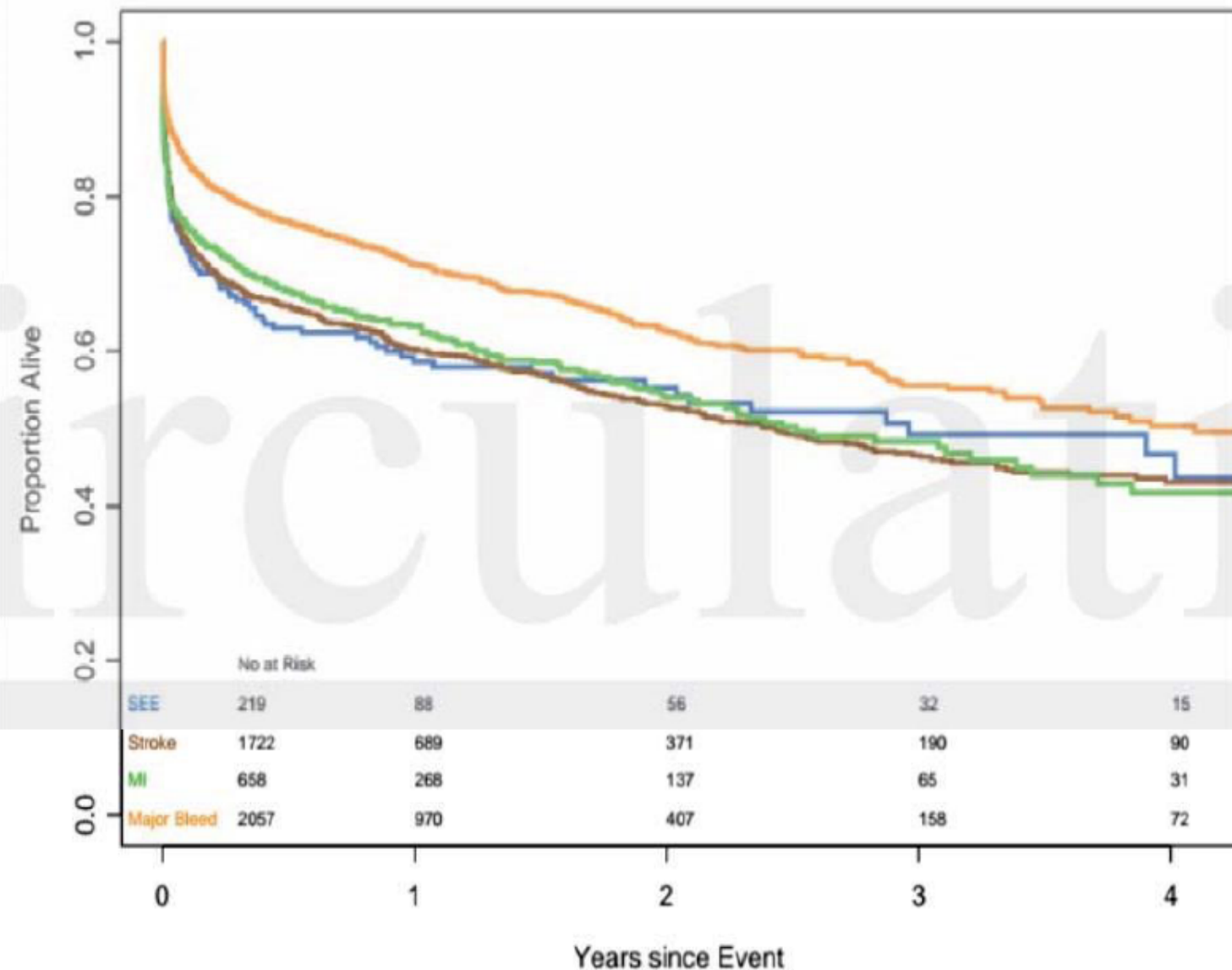
Risk group	Hazard ratio no stroke/SEE	(ref:	p-value*
Stroke	6.78 (6.22-7.40)		
Upper extremity SEE	1.50 (0.38-6.00)		0.033
Lower extremity SEE	4.01 (2.81-5.73)		0.004
Visceral/mesenteric SEE	17.64 (11.07-28.10)		<0.0001

MORTALIDAD DE PACIENTES CON SEE EN EL SEGUIMIENTO

SEGÚN SUBGRUPOS



TIEMPO DE SOBREVIVENCIA LUEGO DEL PRIMER EVENTO



El uso de la anticoagulación durante el seguimiento se asoció con una menor incidencia de SEE y ACV comparado con la no anticoagulación, pero con una mayor reducción de SEE (HR 0,32; IC del 95%: 0,24-0,44) que ACV (HR 0,52; IC del 95%: 0,47-0,57, p 0,0064).

DISCUSIÓN

- Un objetivo clave en el manejo de pacientes con FA es la prevención de eventos tromboembólicos. Hasta la fecha, los estudios observacionales y ensayos aleatorizados se han centrado casi exclusivamente en la prevención del ACV.
- Este análisis demuestra que al menos el 11,5% de los eventos embólicos reconocidos clínicamente en pacientes con FA implican la vasculatura extracraneal.
- Dependiendo de la localización anatómica , la mortalidad después de un SEE puede ser mayor ó menor que la observada en los pacientes después de un ACV isquémico.
- Nuestra conclusión es que se ven afectados predominantemente la extremidades (68%) y la circulación visceral-mesentérica (31%). Nuestro hallazgo de mortalidad a los 30 días después de un SEE (24%) es similar a lo que se informó en 1980.

DISCUSIÓN

- En comparación con los pacientes con ACV, los pacientes con SEE eran más fumadores, de sexo femenino, con historia previa de PAD y SEE previo.
- Los mecanismos biológicos que sustentan estas diferencias en las características clínicas no pueden ser determinados a partir de este análisis, pero los datos permiten la generación de hipótesis. El tabaquismo aumenta los niveles plasmáticos de fibrinógeno y factor XIII, que estabilizan la formación de coágulos de fibrina, generando trombos auriculares más grande que podrían estar asociado con SEE.
- Aunque el sexo femenino es un factor de riesgo tanto para el ACV y SEE, no está claro por qué el sexo femenino se asoció con un mayor riesgo de SEE.
- Un posible mecanismo puede ser debido a los diámetros de las arterias periféricas más pequeñas de las mujeres que podrían predisponer a isquemia más severa. Alternativamente, un mayor grado de estasis intra-auricular puede estar presente en las mujeres, que puede aumentar la propensión a formar trombos más grandes.

DISCUSIÓN

- La observación de que las personas con EAP aterosclerótica eran más propensos a sufrir SEE es concordante con los datos de población utilizados para desarrollar el CHA₂DS₂ VASc.
- La presencia de la aterosclerosis puede empeorar los resultados clínicos cuando SEE ocurren en las regiones con perfusión arterial comprometida. La asociación de SEE previo con mayor incidencia de presentación SEE es consistente con las observaciones anteriores de que el riesgo de ACV isquémico recurrente es 1,85 veces mayor en los pacientes con ACV previo.
- No se sabe si esta observación es debido al sesgo de sospecha diagnóstica en pacientes que tuvieron SEE previo ó si refleja las diferencias interindividuales en los patrones de flujo sanguíneo.
- Las diferencias en estas características de los pacientes que posteriormente desarrollaron SEE en lugar de ACV isquémico puede tener implicaciones para la predicción del sitio de los acontecimiento a futuro.

DISCUSIÓN

- Para evaluar esto correctamente, los estudios futuros deberían incorporar la evaluación sistemática de la vasculatura periférica para medir mejor la verdadera tasa de SEE en pacientes con FA, como se ha realizado para establecer una estimación más precisa del riesgo de ACV.
- La mayor incidencia de la SEE en pacientes con las formas más avanzadas de la fibrilación auricular (63,8% en permanente vs 16,1% en paroxística) y mayor duración de la fibrilación auricular (52,9% con la duración de la FA > 2 años frente a 25,3%, con una duración FA <3 meses) representa una idea clave. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que el aumento de la carga de FA se asocia a peores resultados clínicos.
- La mayor tasa de ACV isquémico en comparación con SEE es poco probable que represente la verdadera proporción de eventos vasculares extracraneales vs intracraneales.

DISCUSIÓN

- Síntomas de isquemia mesentérica, en particular, a menudo se pasan por alto ó son mal diagnosticados, porque los infartos hepáticos ó esplénicos pequeños tienen consecuencias clínicas relativamente menores, ó porque los émbolos arteriales renales pueden dar lugar a una disminución asintomática de la función renal.
- Por otra parte, los acontecimientos de las extremidades isquémicas asociadas con PAD son a menudo insuficientemente reconocido, como se refleja en la prevalencia inicial de la EAP informó en estos ensayos (que van desde 2,7 a 3,8%), en contraste con la prevalencia 19% proyectada por un score de riesgo validado para los individuos con una edad media de 71 años, y la alta prevalencia de factores de riesgo ateroscleróticos.
- El propósito de este trabajo es describir las características clínicas de SEE y no los efectos de los tratamientos antitrombóticos específicos. Los efectos de la medicación individual no se pueden determinar de los datos de un análisis retrospectivo de poblaciones de ensayos y diseños diferentes.

DISCUSIÓN

- Estos efectos de la medicación específica deben determinarse a partir de un estudio prospectivo. Sin embargo, con el fin de proporcionar una estimación preliminar del impacto del tratamiento de anticoagulación, se evaluaron las tasas de eventos entre los individuos tratados con algún medicamento anticoagulante (warfarina, Apixaban ó dabigatrán) en comparación con los individuos no tratados con medicamentos anticoagulantes.
- Para estos ensayos, el tratamiento de comparación fue la medicación antiplaquetaria utilizada (clopidogrel y aspirina ó aspirina sola). Este análisis demostró que el uso de medicación anticoagulante se asoció con una menor incidencia de SEE y ACV en comparación con el uso de medicamentos antiplaquetarios.
- El uso de anticoagulación se asoció con un 30% mayor reducción en la incidencia SEE comparación con ACV.

DISCUSIÓN

- El costo económico de SEE no ha sido evaluado previamente. Por el contrario, los datos del Stroke Asociación Nacional estiman que el costo de atención durante los primeros 90 días después del ACV excede \$ 15,000.
- El impacto económico de salud es grande, tan sólo el 55% de los pacientes que encuestamos se recuperaron sin déficit, y la mortalidad después de SEE es comparable a la ACV en función del sitio anatómico involucrado.
- Claramente, estos eventos no son benignos, y los resultados adversos que observamos sugieren que SEE debe gestionarse en forma tan agresiva como un ACV.

LIMITACIONES

- En primer lugar, aunque este es el primer estudio en describir la distribución vascular, características clínicas y los resultados de la SEE, todos los análisis retrospectivos están limitados por la disponibilidad de los documentos originales que describen adecuadamente cada caso clínico.
- En segundo lugar, es posible que este tipo de análisis podría dar lugar a errores de clasificación de eventos agudos y no reconocer la potencial cronicidad de la enfermedad arterial regional. Por ejemplo, isquemia aguda puede surgir de la progresión de la EAP crónica.
- Sin embargo, un proceso de adjudicación riguroso fue diseñado para minimizar tales errores de clasificación. Este análisis incluyó a pacientes tratados por una variedad de medicamentos anticoagulantes. Este diseño no permite una evaluación post hoc precisa del beneficio terapéutico relativo de las diversas intervenciones antitrombóticas.
- Por último, los pacientes evaluados en estos 4 grandes ensayos clínicos aleatorizados pueden no ser representativas de las personas con FA que son tratados dentro de un entorno de la comunidad, y las tasas de eventos probablemente serían más altos en una cohorte de la comunidad.

CONCLUSIÓN

- Los SEE que ocurren en pacientes con FA incluidos en los ensayos de anticoagulación contemporáneos representaron al menos el 11,5% de todos los eventos tromboembólicos.
- Estos eventos se asociaron con una morbilidad considerable y los resultados clínicos varían dependiendo de la localización anatómica .
- Los factores de riesgo para SEE difieren de los relacionados con el ACV isquémico, pero dependiendo de la localización anatómica, la mortalidad después de un SEE puede ser mayor ó menor que la observada en los pacientes después de un ACV isquémico.