

Estudio ATHENA.

Ictus cardioembólico: novedad en fibrilación auricular

E

l estudio ATHENA¹ se diseñó para ver si la dronedarona disminuye el riesgo de episodios vasculares. Dronedarona es un antiarrítmico estructuralmente similar a amiodarona, es agente bloqueante multicanal con propiedades que controlan el ritmo, y también la frecuencia, y en la actualidad se considera el fármaco más eficaz para mantener el ritmo sinusal en los pacientes con fibrilación auricular (FA).

Se trata de un estudio doble ciego que incluyó a 4.628 pacientes con una edad media de 72 años los pacientes padecían FA con 75 o más años y en los menores de 75 años había además un factor de riesgo (FR) vascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, ictus/AIT previo, dilatación auricular ≥ 50 mm y/o FE $\leq 40\%$; fueron aleatorizados en dos grupos, uno con dronedarona 400 mg, dos veces al día (n = 2.301), y el otro con placebo (n = 2.327) añadido al tratamiento estándar. Se excluyeron los pacientes con una insuficiencia cardíaca clase IV y se siguieron durante al menos un año, con un seguimiento medio de 21 meses. El 13% de los pacientes tenían antecedentes previos de AIT o ictus.

En el seguimiento la frecuencia de episodios vasculares primarios (primera hospitalización por episodio vascular o muerte) fue significativamente menor en el grupo de dronedarona (31,9% vs. 39,4%) (hazard ratio [HR]= 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,69-0,84; p < 0,001). También la primera hospitalización por episodios vasculares (29% vs. 37%) (HR = 0,75; IC95%, 0,67-0,82; p < 0,001), muerte de causa vascular (2,7% vs. 3,9%) (HR, 0,71; IC95%, 0,51-0,98; p = 0,03) y muerte por arritmia (1,1% vs. 2,1%) (HR = 0,55; IC95%, 0,34-0,88; p = 0,01) fueron significativamente menores en el grupo dronedarona.

Dronedarona demostró estar libre de riesgo de toxicidad de órganos (pulmonar, hepática, tiroides, nervio óptico y neuropatía), al contrario de

ANDRÉS GARCÍA PASTOR
ANTONIO GIL NÚÑEZ

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

lo que ocurre con su análogo amiodarona. Dronedarona se toleró bien y la frecuencia de abandono prematuro de la medicación fue similar en ambos grupos. Los efectos secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes con dronedarona. La conclusión del estudio es que dronedarona reduce la incidencia de hospitalización por episodios vasculares o muerte en pacientes con FA.

Hasta aquí, el estudio podría dejar, en cierta medida, indiferente a los neurólogos, pero un análisis *post hoc*² demostró que dronedarona reducía la frecuencia anual de ictus de manera significativa (1,19% vs. 1,79%) (HR = 0,66; IC95%, 0,46-0,94; p = 0,027) y de otros episodios combinados vasculares (tabla I). Esta diferencia existía a pesar de la igual proporción de utilización de fármacos en ambos grupos: betabloqueantes, bloqueantes del canal calcio, IECA, ARA II, digoxina, estatinas y anticoagulantes orales o antiagregantes (92%).

Se estima que en Europa Occidental existen 4,5 millones de pacientes con FA y este número se puede triplicar o cuadruplicar para el año 2050³. La prevalencia estimada es del 3,8% en mayores de 60 años y del 9% en mayores de 80 años⁴.

La importancia para el neurólogo radica en que la FA es la causa de al menos el 15-20% de los ictus. La tasa media anual de ictus isquémico en pacientes con FA no valvular es del 5%, de dos a siete veces más que los que no la padecen, y se incrementa

a más del 23% en mayores de 80 años⁵. Los ictus asociados a FA generalmente son más graves, con un incremento del riesgo en la mortalidad y en la discapacidad o dependencia⁶. Tras un ictus cardioembólico la mortalidad a los dos años es del 45%⁷ y a los cinco años del 80% y con un riesgo de ictus recurrente del 32%⁸.

El manejo básico de la FA es el control de la frecuencia, el control del ritmo y el tratamiento antitrombótico. Con el control de la frecuencia (farmacológico, ablación o marcapasos) y el control del ritmo (farmacológico, ablación, marcapasos, desfibriladores o cirugía) mejora la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida, otros síntomas relacionados con la FA, la función ventricular y reduce la muerte súbita o de causa cardíaca⁹.

Sin embargo, hasta la fecha, los estudios que comparan control del ritmo vs. control de la frecuencia no muestran diferencias en cuanto al riesgo cardioembólico, incluido ictus, mortalidad o hemorragia. Existiendo sorprendentemente una mayor tendencia del tromboembolismo con terapias de control del ritmo, posiblemente debido a un control temporal y a la retirada de la terapia anticoagulante¹⁰.

Los estudios AFFIRM¹¹ y AF-CHF¹² demostraron que la prevención de la FA no es necesariamente beneficiosa; la reducción de la FA no redujo la mortalidad ni el ictus. En el estudio AFFIRM¹¹ el riesgo de ictus isquémico se relacionó con la ausencia de

Tabla I. Número de episodios. Frecuencia anual de ictus y otros episodios vasculares

Episodio	Placebo n.º episodios (% año)	Dronedarona n.º episodios (% año)	HR (IC95%)	RRA	NNT	p
Ictus	70 (1,79)	45 (1,19)	0,66 (0,46-0,94)	0,60	167	0,027
Ictus/AIT	80 (2,05)	52 (1,37)	0,67 (0,47-0,94)	0,68	147	0,020
Ictus mortal	18 (0,54)	11 (0,36)	0,67 (0,34-1,32)	0,188	-	0,247
Ictus, SCA o muerte vasc.	216 (5,52)	147 (3,80)	0,68 (0,55-0,84)	1,62	62	< 0,001
Ictus, SCA o muerte total	262 (6,70)	196 (5,06)	0,75 (0,62-0,90)	1,64	61	0,002

N.º episodios: número total de episodios; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RRA: reducción del riesgo absoluto; NNT: número necesario para tratar.

Modificado de Connolly SJ. ATHENA: The effect of dronedarone on cardiovascular outcomes and stroke in patients with atrial fibrillation. European Society of Cardiology Congress. 2008; September 3, 2008; Munich, Germany. Clinical trials update 3.

anticoagulación o a dosis infraterapéuticas, se necesita algo más que la reducción de las recurrencias de la FA. Dronedaron no sólo controla el ritmo, sino que reduce las hospitalizaciones vasculares, la muerte de origen vascular y el ictus^{1,2}.

Hasta ahora sólo disponíamos, para reducir el riesgo cardioembólico, del tratamiento antitrombótico, la anticoagulación oral, el triflusal asociado a dosis bajas de anticoagulación y, cuando ésta no está indicada, la aspirina^{13,14}. Recientemente, el estudio ACTIVE A ha dado un paso importante en pacientes con contraindicación de la anticoagulación; la combinación de aspirina con clopidogrel ha demostrado un claro beneficio frente aspirina en la reducción de episodios vasculares graves, especialmente ictus¹⁵.

El fármaco dronedaron es el primer antiarrítmico que reduce el ictus, por tanto, es una novedad en el manejo del ictus cardioembólico por FA, lo que abre una vía terapéutica distinta en la prevención del ictus cardioembólico, sumando un mayor beneficio a la prevención ya obtenida con fármacos antitrombóticos, y ello probablemente debido a un mejor control del ritmo. En nuestra práctica habitual, lo usual es que los neurólogos tratemos pacientes que han sufrido un ictus/AIT por una FA conocida, o una FA *de novo* descubierta en el proceso diagnóstico. Una vez superada la fase aguda, nuestro cometido es reducir el alto riesgo de recurrencias vasculares, ahora no sólo con tratamiento antitrombótico. Por tanto, el neurólogo no sólo debe conocer los datos, sino que además debería aprender su manejo y a aplicarlo cuando esté indicado.

Bibliografía

1. Hohnloser SH, Crijns HJGM, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 668-78.
2. Connolly SJ. ATHENA: The effect of dronedarone on cardiovascular outcomes and stroke in patients with atrial fibrillation. European Society of Cardiology Congress. 2008; September 3, 2008; Munich, Germany. Clinical trials update 3.
3. Singh BN. Recent advances in the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008; 10: H2-H3.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention; the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370-5.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983-8.
6. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med*. 2007; 39: 371-91.
7. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001; 32: 2735-40.
8. Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: A population-based study. *Stroke*. 2000; 3: 1062-8.
9. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006; 114: e257-354.
10. Sherman DG. Stroke prevention in atrial fibrillation: pharmacological rate versus rhythm control. *Stroke*. 2007; 38: 615-7.
11. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825-33.
12. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2667-77.
13. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matias Guiu J, por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el tratamiento y la prevención del ictus. GEECV-SEN. Barcelona: Prous Science; 2006.
14. Pérez Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al., NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1557-66.
15. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009. (Epub ahead of print).