

Seguimiento a largo plazo de enfermos con fibrilación auricular del estudio NASPEAF. Control prospectivo de otros tratamientos antiplaquetarios

Ramón Bover^a, Francisco Pérez-Gómez^a, María P. Maluenda^b, Susana Asenjo^b, Rosario Pérez-Saldaña^c, Ángel Igea^c, Marta Suárez^d, Dulcenombre Coletto^d y Cristina Fernández^e

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bUnidad de Anticoagulación. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. España.

^cUnidad de Anticoagulación. Centro Médico Avenida de Portugal. Madrid. España.

^dAtención Primaria Área 7. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. España.

^eServicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. España.

Introducción y objetivos. En el estudio NASPEAF, el tratamiento combinado anticoagulante más antiplaquetario fue más beneficioso que la anticoagulación sola en los enfermos con fibrilación auricular. Presentamos el seguimiento a largo plazo de los enfermos de este estudio, controlando de forma prospectiva otros tratamientos antiplaquetarios alternativos.

Métodos. Se ha incluido en este análisis a 574 pacientes con fibrilación auricular. El tratamiento anticoagulante estándar (INR 2,0-3,0) se utilizó como control frente a la anticoagulación (INR 1,9-2,5) más triflusal 600 mg/día, triflusal 300 mg/día o ácido acetilsalicílico 100 mg/día. El evento primario fue ictus isquémico/hemorrágico, accidente isquémico sistémico/coronario y muerte cardiovascular. La media de tiempo de seguimiento fue 4,92 años.

Resultados. El seguimiento a largo plazo confirmó el beneficio significativo del tratamiento combinado anticoagulante más triflusal 600 mg/día frente a la anticoagulación sola (*hazard ratio* [HR] = 0,33; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,14-0,80; $p = 0,014$). Se observó una mayor tasa de accidentes isquémicos durante el uso de triflusal 300 mg/día ($p = 0,031$) y de hemorragias severas con ácido acetilsalicílico 100 mg/día ($p = 0,008$). El valor medio del INR fue muy similar en los tres grupos que recibieron tratamiento combinado. La tasa de hemorragias no gástricas severas durante el tratamiento combinado con triflusal fue muy baja (0,3% pacientes/año).

Conclusiones. El seguimiento a largo plazo ha confirmado el beneficio del tratamiento antitrombótico combinado con triflusal 600 mg/día frente a la monoterapia anticoagulante. Los resultados del tratamiento combinado con triflusal 300 mg/día y ácido acetilsalicílico 100 mg/día deben considerarse preliminares, por ser grupos de pequeño tamaño y no haber sido aleatorizados.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 972-5

Correspondencia: Dr. R. Bover Freire.
Secretaría de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: ramonbover@secardiologia.es

Recibido el 16 de julio de 2008.

Aceptado para su publicación el 14 de abril de 2009.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Triflusal. Ácido acetilsalicílico. Anticoagulación. Ictus.

Long-Term Follow-Up of Atrial Fibrillation Patients in the NASPEAF Study. Prospective Evaluation of Different Antiplatelet Treatments

Introduction and objectives. In the NASPEAF (National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation) trial, combination therapy with an anticoagulant and an antiplatelet was more effective than anticoagulation alone in patients with atrial fibrillation. We report long-term follow-up in these patients, including prospective evaluation of different antiplatelet therapies.

Methods. This analysis included 574 atrial fibrillation patients. Standard anticoagulation (international normalized ratio [INR] 2.0-3.0) was used as control therapy to compare with anticoagulation (INR 1.9-2.5) plus either triflusal at 600 mg/day, triflusal at 300 mg/day or aspirin at 100 mg/day. The primary endpoint was ischemic or hemorrhagic stroke, a systemic or coronary ischemic event, or cardiovascular death. The mean follow-up was 4.92 years.

Results. Long-term follow-up confirmed that combination therapy with an anticoagulant plus triflusal at 600 mg/day gave significantly better results than anticoagulation alone (*hazard ratio* [HR]=0.33; 95% confidence interval [CI], 0.14-0.80; $P=0.014$). There was a significantly higher incidence of ischemic events with triflusal at 300 mg/day ($P=0.031$) and of severe bleeding events with aspirin at 100 mg/day ($P=0.008$). The mean INR was similar in the three combination therapy groups. The incidence of severe nongastric bleeding during combination therapy with triflusal was very low (0.3% of patients/year).

Conclusions. Long-term follow-up confirmed that combination antithrombotic therapy with triflusal at 600 mg/day gave significantly better results than anticoagulant monotherapy. The results obtained with combination therapy with triflusal at 300 mg/day and with aspirin at 100 mg/day should be considered provisional because the treatment groups were small and treatment was not randomly assigned.

Key words: Atrial fibrillation. Triflusal. Aspirin. Anticoagulation. Stroke.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.

FA: fibrilación auricular.

NASPEAF: Estudio Nacional para la Prevención del Embolismo en la Fibrilación Auricular.

INTRODUCCIÓN

Estudios clínicos previos han demostrado que los anticoagulantes orales inhibidores de la vitamina K son superiores a los fármacos antiplaquetarios para reducir los eventos vasculares en los enfermos con fibrilación auricular (FA)¹. Otros estudios recientes con fármacos antitrombóticos fueron planificados como estudios de «no inferioridad» respecto a los inhibidores de la vitamina K, y finalmente no demostraron ser superiores². Por el contrario, el Estudio Nacional para la Prevención del Embolismo en la Fibrilación Auricular (NASPEAF) fue planificado como estudio «de superioridad» y demostró que el tratamiento antitrombótico combinado (anticoagulación a dosis terapéuticas más triflusal 600 mg/día) fue más eficaz que la monoterapia anticoagulante (INR 2,0-3,0), con una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas³⁻⁵. La mediana del INR en el brazo de tratamiento combinado del grupo de pacientes en alto riesgo fue 2,17, y el intervalo intercuartílico P₂₅-P₇₅, 1,97-2,36. Con base en estos resultados, decidimos continuar el seguimiento de los pacientes en tratamiento combinado con INR entre 1,9 y 2,5. Los que recibían anticoagulación estándar se mantuvieron como brazo control. Con el fin de investigar una posible estrategia alternativa antiplaquetaria en el tratamiento combinado, controlamos dos grupos de pacientes con similar nivel de anticoagulación más triflusal 300 mg/día o ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/día.

MÉTODOS

Este análisis incluye un total de 574 casos de FA atendidos en consultas externas de cardiología en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid y centros médicos dependientes, que fueron incluidos de forma consecutiva para seguimiento prospectivo durante los últimos 11 años (fig. 1); 400 pacientes aleatorizados en el estudio NASPEAF habían sido asignados a tratamiento con anticoagulación estándar o terapia combinada con anticoagulación

más triflusal 600 mg/día. De éstos, 264 continuaron el tratamiento aleatorizado, 20 lo abandonaron y los 116 restantes, junto con otros 174 nuevos casos, siguieron tratamiento anticoagulante solo o combinado con diferentes agentes antiplaquetarios. La modificación del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario se realizó a discreción del médico responsable y de acuerdo con las preferencias de los pacientes. La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con AAS tenían enfermedad coronaria. Los enfermos que recibieron tratamiento combinado con 300 mg/día de triflusal recibían anticoagulación en dosis terapéutica (INR > 2,0), a la que se añadió un cierto efecto antiplaquetario con 300 mg/día de triflusal.

El número de casos finalmente incluidos en cada grupo fue el siguiente: el grupo 1 (n = 265) recibió monoterapia anticoagulante para un INR de 2,0-3,0; los grupos 2-4 recibieron terapia combinada con anticoagulación para un INR de 1,9-2,5 más triflusal 600 mg/día (grupo 2 = 155 casos), triflusal 300 mg/día (grupo 3 = 120 casos) o AAS 100 mg/día (grupo 4 = 34 casos). Las medias del tiempo de seguimiento en cada grupo fueron respectivamente 49,8, 51,8, 49,4 y 36,7 meses, con un valor correspondiente de 1.294,3, 660,8, 450 y 106,1 pacientes/año.

Se registraron a la entrada en el estudio (tabla 1) la prevalencia de los principales factores de riesgo (embolia previa y edad superior a 75 años) y los siguientes factores cuantitativos: peso, talla, frecuencia cardíaca y diámetros del ventrículo y la aurícula izquierdos medidos con ecocardiograma en modo M. También se registró la prevalencia de los siguientes factores de riesgo cualitativos: hipertensión arterial, sexo, historia de insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, dislipemia, miocardiopatía, enfermedad coronaria y antecedentes de tabaquismo. Se analizó y se comparó la prevalencia de los factores de riesgo en los diferentes grupos de enfermos, y su valor predictivo para eventos vasculares o hemorragias severas.

Solo se incluyó en el análisis a los pacientes que tenían un seguimiento mínimo de 12 meses. Se revisaron las historias hospitalarias de los que no habían sido controlados en el año 2006, y en ausencia de datos se intentó el contacto telefónico. Con todos los pacientes, excepto un 5,9%, se contactó en enero de 2007.

El control del INR se realizó regularmente en dos unidades de anticoagulación, con un total de 11.358 controles. El valor del INR también se registró al ingreso en el hospital por un evento vascular o hemorrágico. Se analizó el valor medio del INR de todo el tiempo de seguimiento, el porcentaje de muestras de INR dentro del intervalo terapéutico, por debajo del límite inferior del intervalo y por encima del valor 3,5. Se realizó gastroscopia en todos los casos ingresados por sospecha de hemorragia gástrica.

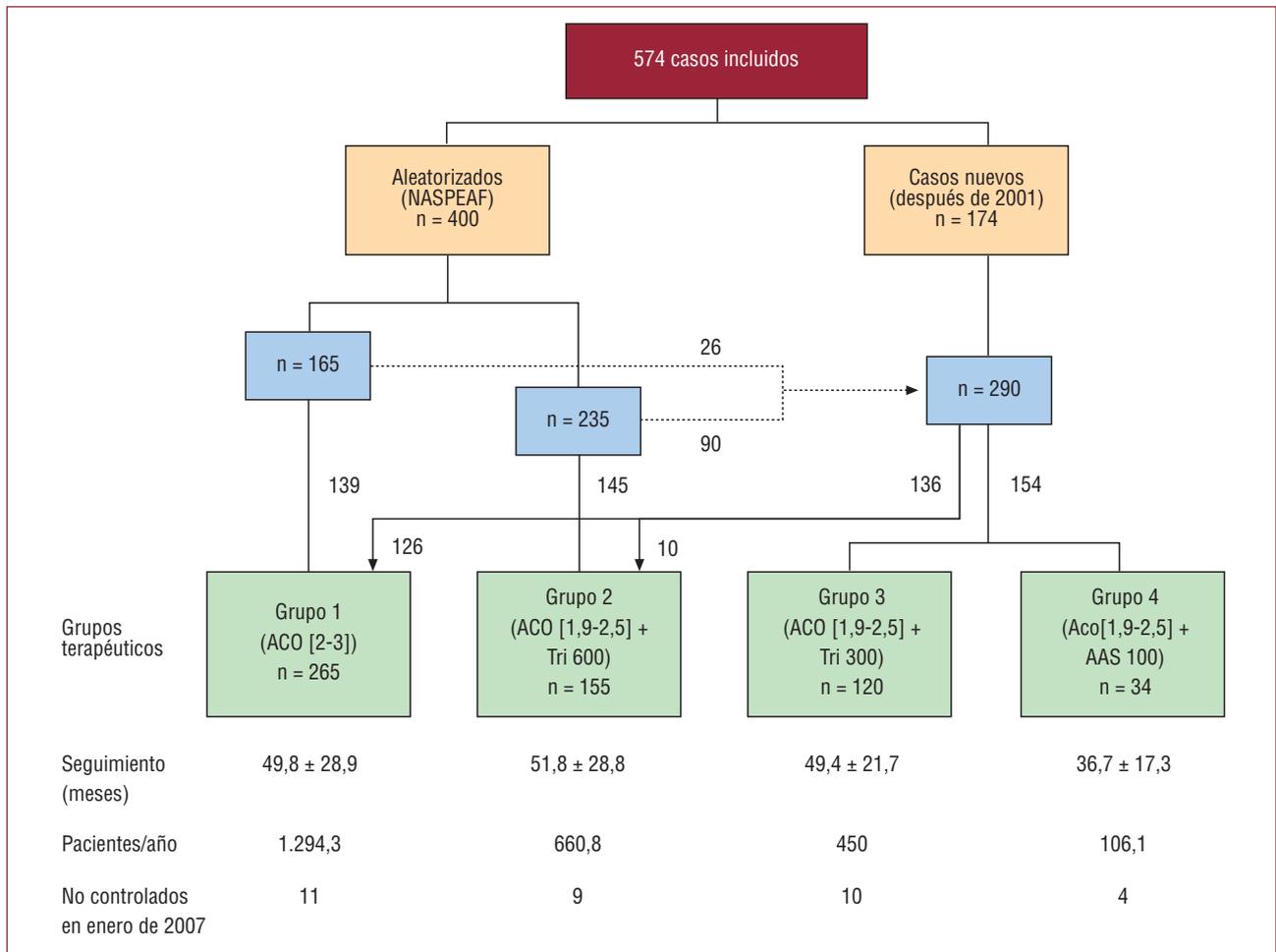


Fig. 1. Diagrama de flujo de los casos aleatorizados y nuevos. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante; INR: *international normalized ratio*; Tri: triflusal.

TABLA 1. Factores de riesgo en los diferentes grupos terapéuticos

Factores de riesgo	Grupo 1 ACO (2-3)	Grupo 2 ACO (1,9-2,5) + Tri 600	Grupo 3 ACO (1,9-2,5) + Tri 300	Grupo 4 ACO (1,9-2,5) + AAS 100	Todos	p (total)	p (2 frente a 4)
Embolia previa, %	35,5	46,5	35,8	52,9	40	0,04	0,49
Edad > 75 años, %	30,9	21,3	30,8	44,1	24	0,03	0,006
Embolia previa o edad > 75 años, %	52,8	53,5	55,8	76,5	55	0,07	0,01
Peso (kg)	70,2	69,9	70,6	70,8	70,4	0,97	1
Talla (cm)	161,7	162,2	162,4	162,4	162,3	0,86	1
FC (lat/min)	72	71,7	70,7	71,1	71,7	0,62	1
DTDVI (mm)	49,6	50,1	50,4	48,4	50	0,43	1
Aurícula izquierda (mm)	51,5	52	51,5	48,2	51,5	0,31	0,35
FEVI, %	63,1	62	62,9	57,7	62,5	0,10	0,39
HTA, %	49,6	46,5	45	45,5	27	0,83	0,82
Sexo masculino, %	40	43,2	43,3	67,6	43,3	0,03	0,01
Insuficiencia cardíaca, %	21,6	18,7	16,7	27,3	20	0,48	0,27
Diabetes mellitus, %	27,4	26,5	30,8	36,4	29	0,61	0,25
Dislipemia, %	39,2	54,8	61,7	48,5	48,6	0,001	0,51
Miocardopatía, %	9,1	11,6	11,7	9,1	11,2	0,80	0,68
Enfermedad coronaria, %	10,2	11,7	11,7	48,5	13,2	0,001	0,001
Tabaquismo, %	40,1	41,9	41,7	78,8	42,6	0,001	0,002

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; Tri: triflusal.

TABLA 2. Control anticoagulante en diferentes grupos terapéuticos

Grupo (INR)	Dosis (mg/día), media ± DE	Control del INR en el seguimiento					INR al ingreso, isquémico [hemorrágico]		
		n	Media ± DE	En rango, %	< rango, %	> 3,5, %	n	Media	Intervalo
1. ACO (2,0-3,0)	2,04 ± 0,8	4.651	2,53 ± 1,15	62	18,7	7,6	22 [32]	2,09 [4,32]	1,65-2,48 [2,16-5,36]
2. ACO (1,9-2,5) + Tri 600	1,46 ± 0,51	2.942	2,41 ± 0,17	54,2	10,3	3,9	4 [10]	1,92 [2,77]	1,70-2,30 [1,85-3,36]
3. ACO (1,9-2,5) + Tri 300	1,43 ± 0,7	3.380	2,36 ± 0,11	59,1	9,7	2,8	11 [6]	1,57 [4,24]	1,50-1,75 [3,22-5,56]
4. ACO (1,9-2,5) + AAS 100	1,48 ± 0,45	385	2,40 ± 0,18	53	11,9	3,6	0 [7]	— [5,51]	— [2,00-9,00]
p (grupos 2-4)	0,95		0,20	0,23	0,44	0,17			

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante; DE: desviación estándar; INR: *international normalized ratio*; Tri: triflusal.

Se consideró como eventos primarios los siguientes: ictus isquémico o hemorrágico, embolia sistémica, síndrome coronario agudo, muerte súbita y muerte dentro de los 30 días después de un evento o hemorragia severa. Las definiciones correspondientes a estos eventos se detallan en publicaciones previas³⁻⁵. Se estableció el diagnóstico de síndrome coronario ante un dolor típico retroesternal asociado a cambios electrocardiográficos o elevación de las enzimas cardíacas.

Se analizaron y se compararon entre los diferentes grupos de enfermos los eventos primarios y las hemorragias severas. Estos eventos se compararon también, en los pacientes aleatorizados de los grupos 1 y 2, entre el periodo correspondiente al estudio NASPEAF (1995-2001) y el posterior a junio de 2001. Los pacientes de estos grupos tenían 3,3 años más al comienzo del segundo periodo.

Desde el año 2003 se administró de forma progresiva omeprazol 20 mg/día a los pacientes asignados a tratamiento combinado. Los pacientes que recibieron este tratamiento fueron el 14,6, el 40 y el 40% de los grupos 2, 3 y 4, respectivamente.

Análisis estadístico

Las comparaciones basales se realizaron mediante el test exacto de Fisher o el de la χ^2 para datos categóricos, expresados en porcentajes, y el análisis de la varianza para los datos continuos, considerando los valores medios y su desviación estándar. Se ajustaron las comparaciones basales mediante un análisis multivariable. La incidencia de eventos se expresó en tasas (eventos cada 100 pacientes/año). Se utilizó el modelo proporcional de riesgos de Cox para identificar los factores de riesgo de eventos vasculares y hemorragias severas, y las variables (embolia previa, edad superior a 75 años y enfermedad coronaria) se ajustaron para los diferentes brazos terapéuticos. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular las curvas de supervivencia libre de eventos hasta el primer evento. La estimación del riesgo se ajustó y satisfizo

comparando el $\ln(-\ln)$ estimado de las curvas de supervivencia transformadas en curvas paralelas. Finalmente, se calculó la *hazard ratio* (HR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% del modelo de regresión de Cox. Todos los tests se realizaron con un nivel de significación en $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS 15.0 para Windows.

RESULTADOS

La incidencia de los factores de riesgo fue similar en los primeros tres grupos, excepto por una mayor prevalencia de embolia previa en el grupo 2 y de dislipemia en el grupo 3 (tabla 1). El grupo de pacientes que recibió AAS (grupo 4) tenía una mayor prevalencia de embolia previa, tabaquismo, sexo masculino y cardiopatía isquémica y mayor edad, aunque la prevalencia de embolia previa fue similar a la registrada en el grupo 2.

El modelo de riesgo proporcional de Cox identificó los siguientes factores de riesgo como variables independientes predictoras de eventos vasculares: historia de embolia previa (HR = 3,52; $p < 0,001$) y enfermedad coronaria (HR = 3,01; $p = 0,001$). La edad superior a 75 años mostró una leve tendencia (HR = 1,51; $p = 0,186$), sin alcanzar la significación estadística. La embolia previa y la enfermedad coronaria también fueron predictores de hemorragia severa, con valores significativos: HR = 2,40 ($p = 0,004$) y HR = 2,75 ($p = 0,002$), respectivamente. Otras variables (dislipemia, sexo masculino y tabaquismo) se distribuyeron también de forma heterogénea entre los grupos de comparación, pero no fueron incluidas en el modelo final por estar altamente correlacionadas con la variable enfermedad coronaria.

Los valores medios de INR y los diferentes parámetros de anticoagulación en el grupo 1 fueron significativamente superiores a los registrados en los grupos de terapia combinada (2-4), pero muy similares en estos tres grupos (tabla 2). Los valores medios de INR al ingreso por eventos isquémicos en

TABLA 3. Eventos en los diferentes grupos (antes y después de 2001)

Grupo terapéutico (INR)	1. ACO (2,0-3,0)			2. ACO (1,9-2,5) + Tri 600			3. ACO (1,9-2,5) + Tri 300	4. ACO (1,9-2,5) + AAS 100
	Todos	Antes	Después	Todos	Antes	Después	Después	Después
n	265	164	212	155	148	90	120	34
Pacientes/año	1.294,4	538,2	757	660,8	517	145	450	106,1
Eventos, n	37	19	18	9	5	4	12	3
Pacientes/año, %	2,86	3,53	2,38	1,36	0,97	2,76	2,67	2,83
Isquémico, n	22			4			11	0
Pacientes/año, %	1,7			0,61			2,44	0
Ictus, n	15	10	5	5	4	1	8	1
Pacientes/año, %	1,16	1,86	0,66	0,76	0,77	0,69	1,78	0,94
Hemorrágico, n	5			1			0	1
Fatal, n	4			2			3	1
Embolia sistémica, n	7	5	2	0			2	0
Pacientes/año, %	0,54	0,93	0,26				0,44	
SCA, n	5	2	3	0			1	0
Muerte súbita, n	3	1	2	4	1	3	0	1
Hemorragia severa, n	32	10	22	10	9	1	6	7
Pacientes/año, %	2,47	1,86	2,91	1,51	1,74	0,7	1,33	6,6
Fatal, n	7			0			1	2
No gástrica, n	26			2			1	7
Pacientes/año, %	2,01			0,3			0,22	6,6
Gástrica, n	6			8			5	0
Muerte no cardíaca, n	13			6			3	1

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante; INR: *international normalized ratio*; SCA: síndrome coronario agudo; Tri: triflusal.

los grupos 1, 2 y 3 fueron respectivamente 2,09, 1,92 y 1,57 (tabla 2). Los valores del INR estuvieron por debajo de 1,9 en todos los pacientes del grupo 3 ingresados por eventos isquémicos, y no hubo ningún evento de este tipo en el grupo con AAS. Los valores medios del INR al ingreso por hemorragia severa en los grupos 1-4 fueron respectivamente 4,32, 2,77, 4,24 y 5,51.

La tasas de eventos (y de mortalidad) en los grupos 1-4 fueron respectivamente 2,86 (1,24), 1,36 (0,91), 2,67 (0,89) y 2,83 (2,83) (tabla 3). Las correspondientes tasas de eventos isquémicos fueron 1,70, 0,61, 2,44 y 0. Los pacientes del grupo de terapia combinada con triflusal 600 mg/día sufrieron significativamente menos eventos primarios que los que recibieron terapia anticoagulante sola (1,36 frente a 2,86; $p = 0,039$). Considerando sólo a los pacientes aleatorizados de estos dos grupos, estas tasas fueron 1,48 frente a 3,37, con una diferencia similar ($p = 0,04$) (fig. 2). Las tasas de eventos durante el periodo del estudio NASPEAF (1995-2001) y después de junio de 2001 fueron 3,53 y 2,38 en el grupo que recibió sólo terapia anticoagulante, y 0,97 y 2,76 en el brazo que recibió tratamiento combinado (tabla 3). Ambas comparaciones resultaron no significativas. En el grupo de terapia combinada, la tasa de eventos isquémicos fue similar en los dos periodos; la diferencia en el número de eventos totales se debió a una incidencia de muerte súbita 3

veces superior en el segundo periodo. Las tasas de eventos, sin ajustar las variables predictoras, fueron similares en los grupos 1, 3 y 4. Los grupos que recibieron tratamiento combinado con triflusal 300 mg/día o AAS 100 mg/día sufrieron una tendencia no significativa a un mayor número de eventos que el grupo que recibió tratamiento combinado con triflusal 600 mg/día.

Cuando se ajustaron las variables predictoras de eventos aplicando el modelo de regresión de Cox, se confirmó el beneficio significativo del tratamiento combinado del grupo 2 comparado con el tratamiento anticoagulante solo (HR = 0,33 [0,14-0,80]; $p = 0,014$) y también comparado con el grupo que recibió triflusal 300 mg/día (HR = 3,07 [1,11-8,50]; $p = 0,031$) (fig. 3). Los pacientes que recibieron terapia combinada con triflusal 300 mg/día y los que recibieron tratamiento anticoagulante solo presentaron los mismos eventos (HR = 1,02; $p = 0,957$), pero el segundo tuvo una tasa de hemorragias graves más alta que el primero.

La tasa total de hemorragias severas en los grupos 1, 2 y 3 fueron respectivamente 2,47, 1,51 y 1,33, sin diferencia significativa en las comparaciones, pero con mayor mortalidad en el grupo 1 (tabla 3); de las 32 hemorragias severas registradas en este grupo, 5 fueron intracraneales y 4 finalmente fallecieron. Otras 6 fueron gástricas (2 pacientes murieron y los demás necesitaron transfusión). La

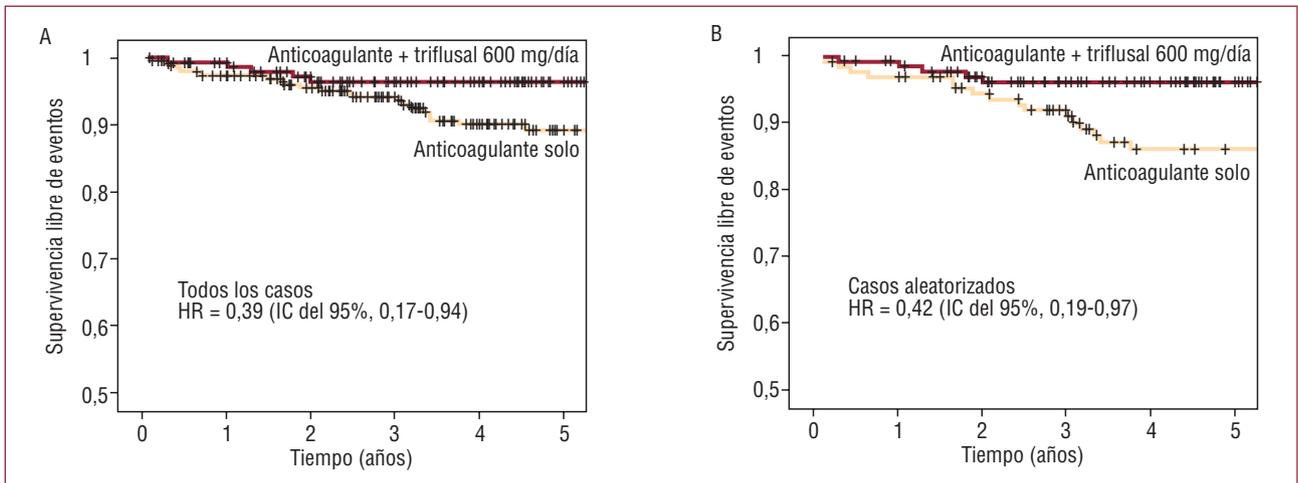


Fig. 2. Curvas de supervivencia del tratamiento combinado (anticoagulante + triflusal 600 mg/día) frente a anticoagulación sola. A: todos los casos. B: casos aleatorizados.

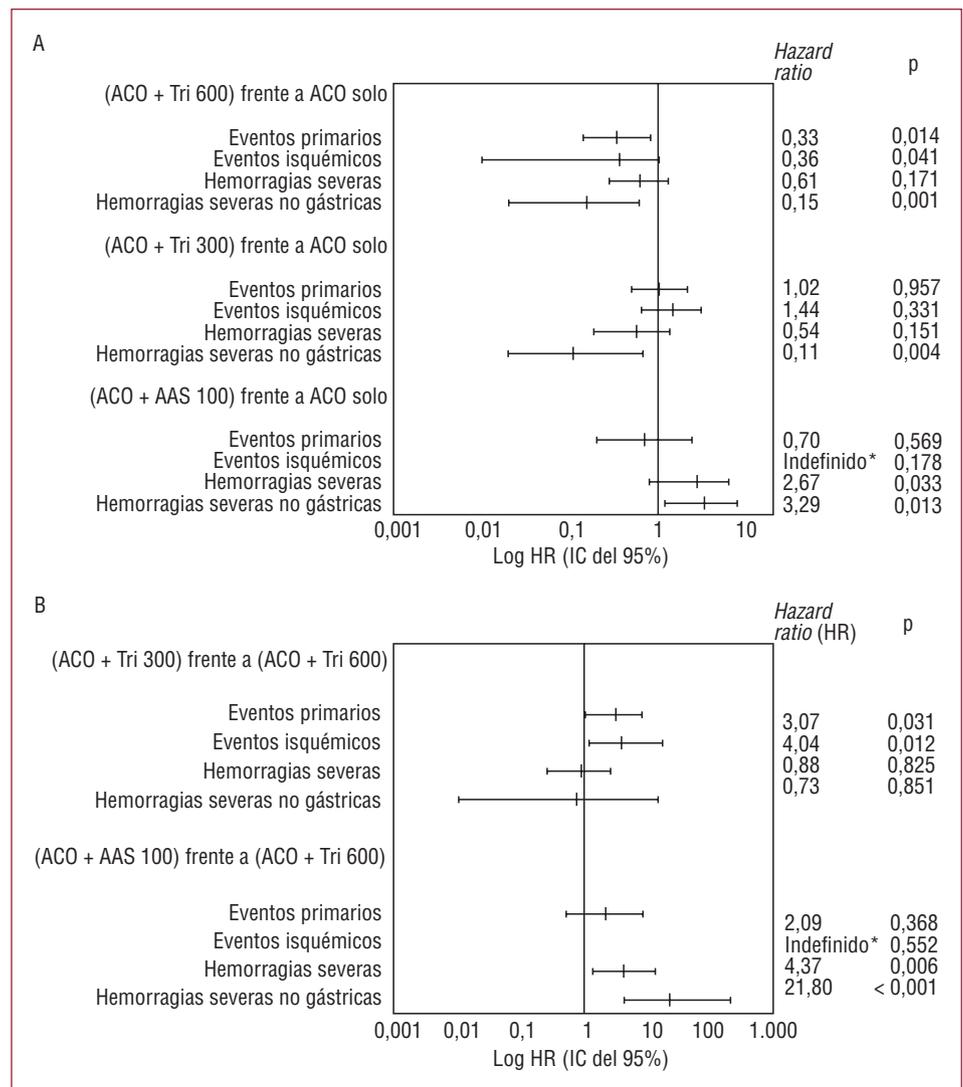


Fig. 3. Razones de riesgo (HR) tras ajustar por los factores de riesgo en los distintos grupos terapéuticos. A: grupos de tratamiento combinado 2 (anticoagulante + triflusal 600 mg/día), 3 (anticoagulante + triflusal 300 mg/día) y 4 (anticoagulante + AAS 100 mg/día) frente al grupo 1 (anticoagulante solo). B: grupos de tratamiento combinado 3 y 4 frente al grupo 2. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante; Tri: triflusal. *No hubo eventos isquémicos en el grupo de tratamiento combinado con AAS.

tasa de hemorragias no gástricas en el grupo anti-coagulante (2,01) fue significativamente mayor que la registrada en los grupos con terapia combinada con triflusal 600 o 300 mg/día (tasas, 0,30 y 0,22; $p = 0,012$ y $p = 0,004$, respectivamente). La tasa de 6,60 registrada en el grupo con AAS fue significativamente más elevada que en los otros grupos ($p = 0,008$); todas estas hemorragias fueron no gástricas.

La mayor parte de los eventos hemorrágicos registrados en los grupos que recibieron terapia combinada con triflusal fueron gástricos, y los estudios endoscópicos mostraron gastropatía superficial de la mucosa. La incidencia de hemorragia gástrica en estos grupos se redujo progresivamente desde 2002, a medida que los pacientes recibieron fármacos inhibidores de la bomba de protones.

DISCUSIÓN

Eventos primarios en los estudios de prevención del ictus en la fibrilación auricular

Las publicaciones clásicas sobre la prevención del ictus en la fibrilación auricular basaron sus conclusiones en la incidencia de eventos isquémicos⁶⁻⁹. Consideramos que, de acuerdo con las recomendaciones del Consort Statement¹⁰, las complicaciones graves de los eventos hemorrágicos, especialmente la muerte por hemorragia, deben ser consideradas eventos primarios. De hecho, el estudio SPAF II alcanzó conclusiones diferentes al considerar eventos primarios las hemorragias intracraneales y la muerte vascular. Por otro lado, un análisis crítico de los estudios clásicos publicados que incluyeron la muerte vascular como evento primario permitió a Oden et al¹¹ proponer una reducción del nivel de anticoagulación a un intervalo de INR entre 2,0 y 2,5.

Intensidad de la anticoagulación en la terapia antitrombótica combinada

El valor medio del INR durante el tratamiento combinado en el estudio NASPEAF fue 1,97 en el grupo con riesgo intermedio y 2,17 en el grupo en alto riesgo, con un intervalo intercuartílico P_{25} - P_{75} de 1,97-2,36. La diferencia fue pequeña y hubo mucha superposición de valores en los dos grupos. Por ello, consideramos que no había justificación para establecer dos regímenes terapéuticos diferentes para futuros estudios, y propusimos cambiar el intervalo previo de 1,4-2,4 a 1,9-2,5. El límite inferior del intervalo de INR ha sido fijado en 1,9-2,0 en los pacientes que reciben monoterapia anticoagulante^{12,13}. Nuestro grupo podría proponer un nivel de anticoagulación por debajo de 2,0 en el

tratamiento combinado, pero no está claro cuánto más bajo puede ser¹⁴: valores muy bajos (media, 1,3) fracasaron en prevenir los eventos vasculares isquémicos en algunos estudios previos^{15,16}, y no podríamos evitar en ningún caso el control de coagulación. Nuestros resultados actuales (tabla 3, fig. 3) confirman que el tratamiento combinado con INR entre 1,9 y 2,5 es significativamente más efectivo que la monoterapia con anticoagulantes, con una tasa muy baja de hemorragias no gástricas.

Actividad plaquetaria y la nueva cascada de la coagulación. Papel del AAS

La nueva cascada de la coagulación, propuesta por Monroe et al¹⁷ en Carolina del Norte y Shafer¹⁸ en Houston, es el resultado de una profunda investigación realizada desde que MacFarlane¹⁹ publicó la cascada clásica en 1964. La nueva cascada, asumida por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología²⁰, puede contribuir a explicar el beneficio del tratamiento antitrombótico combinado sobre la monoterapia anticoagulante. De acuerdo con la nueva cascada, la actividad de la plaqueta tiene un papel fundamental en la activación de factores de la coagulación durante las fases de amplificación y propagación de la cascada. Consecuentemente, la inhibición de la actividad plaquetaria, en presencia de concentraciones terapéuticas de inhibidores de la protrombina, puede favorecer una mayor reducción de la génesis de trombina. La monoterapia anticoagulante es efectiva para el control de los eventos vasculares en los pacientes con FA y riesgo moderado, pero no ofrece el mismo beneficio a los pacientes en alto riesgo, puesto que la tasa de eventos en los pacientes con antecedentes de embolia previa fue de 8,5 en el estudio EAFT¹² y de 11,1 en nuestro grupo de pacientes con embolia previa mayores de 75 años⁵. Por otra parte, los estudios sobre inhibidores del factor X o de la trombina no han demostrado superioridad sobre los inhibidores de la vitamina K²⁰ para solucionar este problema. Son necesarios más estudios dirigidos a mejorar el beneficio de la monoterapia anticoagulante en los pacientes en alto riesgo, que representan alrededor del 28% (pacientes con embolia previa) o del 25% (mayores de 75 años) del total de enfermos con FA³.

El tratamiento antitrombótico combinado quedó desprestigiado tras el estudio SPAF III¹⁵, pero el nivel de anticoagulación en este estudio fue subterapéutico y la dosis de AAS, demasiado alta. El estudio NASPEAF demostró que la terapia combinada con triflusal 600 mg/día, comparada con la anticoagulación estándar, ofrece un beneficio significativo para prevenir eventos vasculares³⁻⁵. Estos 11 años de seguimiento a largo plazo de pacientes

aleatorizados confirman nuestros resultados previos, con muy baja incidencia de hemorragias no gástricas. En el momento actual, el único posible beneficio adicional al que ofrece la anticoagulación estándar debe conseguirse agregando algún fármaco inhibidor de la actividad plaquetaria. Nuestro grupo ha usado con éxito el triflusal, que es un fármaco que inhibe la ciclooxigenasa de forma más débil que el AAS. Es posible que no sea precisa una inhibición muy potente de la actividad plaquetaria para asegurar un efecto antitrombótico suficiente en la terapia combinada con anticoagulantes. No se ha conseguido demostrar un beneficio superior con triflusal en dosis de 300 mg/día como estrategia antiplaquetaria alternativa, y el AAS 100 mg/día condicionó una incidencia muy alta de eventos hemorrágicos graves. El nivel de anticoagulación fue el mismo en los tres grupos de pacientes que recibieron terapia combinada, pero el tratamiento no fue aleatorizado, algunos grupos tenían pocos pacientes y las prevalencias de factores de riesgo fueron diferentes, aunque este aspecto fue considerado al aplicar en el análisis el modelo de regresión de Cox con ajuste de las variables predictoras de eventos. Por todo ello, estos resultados no deben negar el papel del AAS en el tratamiento combinado, sino que plantean el hecho de que no conocemos aún la dosis ideal: > 300 mg/día, usada en estudios previos²¹, se asoció con un riesgo hemorrágico elevado, al igual que en nuestra experiencia con 100 mg/día. Por otro lado, un estudio aleatorizado reciente realizado en enfermos con cardiopatía coronaria²², demostró que 75 mg/día combinados con una intensidad anticoagulante (INR 2,0-2,5) similar a la utilizada por nuestro grupo no incrementó significativamente la tasa de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, son necesarios futuros estudios para evaluar el papel del AAS en el tratamiento antitrombótico combinado.

Hemorragia gástrica durante el tratamiento antitrombótico combinado

La mayor parte de las hemorragias gástricas se registraron en pacientes asignados al tratamiento combinado con triflusal que no recibían tratamiento adicional con inhibidores de la bomba de protones, tratamiento que añadimos progresivamente desde 2002 a los pacientes con terapia combinada, una vez fue completado el análisis de nuestro estudio NASPEAF. En el grupo 2 hemos registrado 7 hemorragias gástricas antes de junio de 2001 y sólo 1 después de iniciar progresivamente el tratamiento de protección gástrica. En el grupo 3 algunos pacientes sufrieron hemorragias gástricas, pero todos estos eventos ocurrieron en los que no tomaban omeprazol. La endoscopia gástrica,

realizada a todos los pacientes ingresados por hemorragia gástrica durante el tratamiento combinado, mostró afección superficial de la mucosa, lo que se ha relacionado con el componente ácido del fármaco antiplaquetario^{23,24}. El daño causado por el fármaco es menor cuando tiene cubierta entérica²³ y se evita al añadir al tratamiento inhibidores de la bomba de protones²⁵. Ninguno de los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con AAS sufrió hemorragia gástrica, probablemente debido al bajo componente ácido de 100 mg de AAS y el uso de tabletas con cubierta entérica.

La parte del estudio dirigida a investigar estrategias alternativas del tratamiento antiplaquetario tiene algunas limitaciones: *a)* el bajo número de pacientes, especialmente en el grupo con AAS; *b)* aunque la recogida de datos fue prospectiva, la asignación del tratamiento no fue aleatorizada; *c)* la prevalencia de factores de riesgo resultó ser no homogénea, aunque fueron ajustados por el modelo de regresión de Cox, y *d)* las limitaciones en la interpretación de los resultados propias de los estudios que utilizan variables de resultado combinadas.

CONCLUSIONES

La duda acerca del beneficio del AAS en el tratamiento combinado justifica un estudio multicéntrico aleatorizado utilizando dosis bajas del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants versus aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-8.
2. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: rationale, objectives and design of a pair of clinical studies and baseline patients characteristics (Sportif III and V). *Am Heart J*. 2003;146:431-8.
3. 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.
4. Pérez-Gómez F, Salvador A, Zumalde J, Iriarte JA, Berjón J, Alegría E, et al. Effects of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J*. 2006;27:960-7.
5. Pérez-Gómez F, Iriarte JA, Zumalde J, Berjón J, Salvador A, Alegría E, et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: effects and bleeding complications: a stratified analysis of the NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J*. 2007;28:996-1003.
6. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
7. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism

- in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994;343:687-91.
8. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen H. Placebo controlled, randomized trial on warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet*. 1989;1:175-9.
 9. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joiner C, for the CAFA Study Coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-55.
 10. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT Statement. *Arch Intern Med*. 2004;141:781-8.
 11. Oden A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation. A critical appraisal. *Throm Res*. 2006;117:493-9.
 12. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial Study Group). Secondary prevention in non rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-62.
 13. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540-6.
 14. Falk RH. Reconsidering combined antiplatelet and anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1567-9.
 15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996;348:633-8.
 16. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1999;159:1322-6.
 17. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1381-9.
 18. Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. En: Loscalzo J, Schafer AI, editores. *Thrombosis and haemorrhage*. Boston: Blackwell Scientific; 1994.
 19. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1994;202:98-9.
 20. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2007;28:880-913.
 21. Massel D, Kittle SH. Risk and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:569-78.
 22. Harlen M, Abdelugor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;347:969-74.
 23. Hawthorne AB, Mahida YR, Coke AT, Hawkey CJ. Aspirin induced gastric mucosal damage: prevention by enteric coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32:77-83.
 24. Prichard PJ, Kitchingman GK, Walt RP, Daneshmend TK, Hawkey CJ. Human gastric mucosal bleeding induced by low dose aspirin, but not warfarin. *BMJ*. 1989;298:493-6.
 25. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent gastric ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352:238-44.