

# Tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario combinado en pacientes con fibrilación auricular

Gregory Y.H. Lip y Deirdre A. Lane

Centre for Cardiovascular Sciences. Universidad de Birmingham. City Hospital. Birmingham. Reino Unido.

Una importante pregunta para la que todavía no tenemos respuesta es si el tratamiento antitrombótico combinado produce o no efectos beneficiosos en la reducción de los episodios vasculares mortales y no mortales en pacientes con fibrilación auricular (FA). Se han realizado ensayos iniciales controlados y aleatorizados en pacientes con FA para evaluar la eficacia del tratamiento anticoagulante oral (ACO) y antiagregante plaquetario combinado para prevenir el ictus en la FA. Se han comparado dosis fijas (o anticoagulación de intensidad leve: INR < 1,5) de anticoagulación más ácido acetilsalicílico frente al uso de warfarina con ajuste de dosis (INR 2-3) o frente a warfarina con ajuste de dosis con o sin ácido acetilsalicílico. En dichos ensayos no se han observado efectos beneficiosos adicionales del empleo de anticoagulación a dosis fijas (o de baja intensidad) más ácido acetilsalicílico respecto al uso de warfarina sola con ajuste de dosis<sup>1</sup>. El Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)-W también demostró que la anticoagulación mediante warfarina con ajuste de dosis (INR 2-3) fue superior a la combinación de clopidogrel más ácido acetilsalicílico para la prevención de los episodios vasculares en pacientes con FA que presentaban un riesgo elevado de ictus, en especial los que ya estaban tomando ACO (RR = 1,50; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,19-1,80), con una diferencia no significativa en cuanto a las hemorragias mayores (RR = 1,30; IC del 95%, 0,94-1,79)<sup>2</sup>. Los resultados posteriores del ensayo ACTIVE-A demostraron que el uso de clopidogrel más ácido acetilsalicílico era superior a este último fármaco administrado en monoterapia para la prevención

del ictus (RR = 0,72; IC del 95%, 0,62-0,83;  $p < 0,001$ ), pero que el tratamiento antiagregante plaquetario combinado se asociaba a un riesgo superior de hemorragias mayores (RR = 1,57; IC del 95%, 1,29-1,92;  $p < 0,001$ )<sup>3</sup>.

Más recientemente, tres ensayos controlados y aleatorizados<sup>4-6</sup> y un análisis *post-hoc* de las series de datos combinadas de los ensayos Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation (SPORTIF) III y IV<sup>7</sup> han examinado el efecto del tratamiento antitrombótico combinado (es decir, ACO más terapia antiagregante plaquetaria) frente a la anticoagulación en monoterapia en los episodios vasculares y las hemorragias de pacientes con FA. El estudio Fluidione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané (FFAACs), que comparó el empleo de fluidiona más placebo (anticoagulación sola) con el de fluidiona más ácido acetilsalicílico (tratamiento combinado; objetivo de INR 2-2,6), se interrumpió prematuramente debido al bajo reclutamiento de pacientes ( $n = 157$ ) y, aunque su potencia estadística fue insuficiente para analizar la variable de valoración principal, sí se observó una tasa superior de episodios hemorrágicos en el grupo de tratamiento combinado<sup>4</sup>.

Además, un análisis de subgrupos de los pacientes que recibieron tratamiento antiagregante plaquetario junto con idraparinux (un inhibidor de factor Xa indirecto inyectable) o antagonistas de la vitamina K con ajuste de dosis (objetivo de INR 2-3) en el Atrial Fibrillation Trial of Monitored Adjusted Dose Vitamin-K Antagonist, Comparing Efficacy and Safety With Unadjusted SanOrg34006/idraparinux (AMADEUS)<sup>6</sup> reveló que las hemorragias clínicamente relevantes fueron más frecuentes en los 971 (21%) pacientes que tomaron ácido acetilsalicílico en combinación con los anticoagulantes (30,5 por 100 pacientes-años con idraparinux frente a 17,7 por 100 pacientes-años con antagonistas de la vitamina K) y en los 126 (3%) pacientes que tomaron clopidogrel o ticlopidina (42,7 por 100 pacientes-años con idraparinux y 23,4 por 100 pacientes-años con antagonistas de la vitamina K), en comparación con los que no recibieron un tratamiento antiagregante plaquetario concomitante

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 992-1000

Correspondencia: Dr. Deirdre Lane.  
Centre for Cardiovascular Sciences. University of Birmingham. City Hospital.  
Birmingham B18 7QH. Reino Unido.  
Correo electrónico: deirdre.lane@swbh.nhs.uk

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

(16,4 por 100 pacientes-años con idraparinux y 9,3 por 100 pacientes-años con antagonistas de la vitamina K)<sup>6</sup>. El efecto de la combinación del tratamiento anticoagulante con el antiagregante plaquetario sobre los episodios vasculares de este subgrupo de participantes del ensayo AMADEUS aún no se ha presentado de forma completa.

Un análisis retrospectivo *post-hoc* de las bases de datos combinadas de los ensayos SPORTIF III y IV<sup>7</sup> comparó el empleo de ximelagatrán (un inhibidor directo de la trombina de administración oral) con el de warfarina en pacientes con FA que tenían un riesgo de moderado a alto de sufrir una tromboembolia, y examinó los efectos en los pacientes tratados de forma concomitante con ácido acetilsalicílico en comparación con los que no lo tomaron. No hubo reducción alguna de los ictus o los episodios vasculares (muerte o infarto de miocardio [IM]) con el tratamiento combinado. Sin embargo, el tratamiento combinado se asoció a unas tasas de hemorragia (mayor y menor) mayores que las de los pacientes que recibieron uno u otro tratamiento de forma aislada. El empleo de ácido acetilsalicílico en pacientes tratados con warfarina aumentó significativamente el riesgo de hemorragia (HR = 1,58; IC del 95%, 1,01-2,49) en comparación con warfarina aislada (el 3,9 frente al 2,3% anual respectivamente;  $p = 0,01$ ). Los datos de estos tres estudios de tratamiento antitrombótico combinado en comparación con la anticoagulación aislada en pacientes con FA son, por lo tanto, equívocos, puesto que un estudio no tuvo una potencia estadística suficiente para examinar los efectos de dicho tratamiento en el riesgo tromboembólico<sup>4</sup>, otro todavía no ha presentado los datos completos respecto a los episodios vasculares<sup>6</sup> y el tercero fue un análisis retrospectivo *post-hoc* de dos ensayos controlados y aleatorizados combinados<sup>7</sup>.

Tal vez el ensayo controlado y aleatorizado más prometedor de los realizados hasta ahora con el tratamiento antitrombótico combinado en pacientes con FA sea el National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation (NASPEAF)<sup>5</sup>, en el que se comparó el fármaco antiagregante plaquetario triflusal 600 mg/día solo, acenocumarol (INR 2-3) solo, con la combinación de acenocumarol (INR 2-3) y triflusal en 1.209 pacientes con un riesgo de tromboembolia intermedio (edad > 60 años o presencia de factores de riesgo de ictus) o alto (estenosis mitral con o sin embolia previa). Los resultados del análisis inicial<sup>5</sup> indicaron que el tratamiento combinado reducía de manera significativa la variable de valoración principal (muerte vascular, accidente isquémico transitorio [AIT], ictus no mortal, embolia sistémica) en comparación con el tratamiento anticoagulante aislado en ambos grupos (HR = 0,33; IC del 95%, 0,12-0,91;  $p = 0,02$ ;

y HR = 0,51; IC del 95%, 0,27-0,96;  $p = 0,03$ ). Se produjo una reducción de aproximadamente un 60% en el riesgo relativo combinado de episodios vasculares y hemorragias graves en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de ACO administrado de forma aislada (HR = 0,38; IC del 95%, 0,17-0,87;  $p = 0,02$ ) o el de antiagregante plaquetario de forma aislada (HR = 0,39; IC del 95%, 0,17-0,87;  $p = 0,02$ )<sup>5</sup>. Sorprendentemente, no se han realizado nuevos ensayos con el empleo de triflusal a pesar de estos satisfactorios resultados preliminares.

Sin embargo, en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se presenta el seguimiento a largo plazo (media, 4,92 años) de una parte (66%) de la cohorte inicial del estudio NASPEAF<sup>8</sup>. Los autores compararon el número de episodios isquémicos, hemorrágicos o isquémicos sistémicos y coronarios y el de muertes cardiovasculares a partir de 2001 en pacientes tratados con acenocumarol solo ( $n = 265$ ; INR 2-3), la combinación de acenocumarol (INR 1,9-2,5) junto con triflusal 600 mg/día ( $n = 155$ ) o 300 mg/día ( $n = 120$ ) o ácido acetilsalicílico 100 mg/día ( $n = 34$ )<sup>8</sup>. Estos análisis indicaron que el tratamiento combinado de un ACO con triflusal 600 mg/día reducía significativamente la frecuencia de la variable de valoración principal, en comparación con el ACO aislado (HR = 0,33; IC del 95%, 0,14-0,80;  $p = 0,014$ ). Además, se produjo una reducción de riesgo idéntica a la observada en el grupo de riesgo intermedio de la cohorte inicial del ensayo NASPEAF<sup>5</sup>. Por otro lado, al analizar solamente a los pacientes incluidos en la asignación aleatoria de la cohorte inicial del NASPEAF, los que recibieron el tratamiento combinado de ACO y triflusal 600 mg/día sufrieron menos episodios de la variable de valoración principal que los pacientes que recibieron ACO solo (1,48 frente a 3,37;  $p = 0,04$ ). No hubo diferencias significativas dentro de cada grupo en el número de episodios de la variable de valoración principal al comparar los dos periodos de estudio (1995-2001 y después de 2001) en cuanto a los pacientes tratados con ACO solo o con el tratamiento combinado<sup>8</sup>. El tratamiento combinado se asoció a un aumento del riesgo de episodios isquémicos ( $p = 0,031$ ) en los pacientes a los que se administró triflusal 300 mg/día y una mayor incidencia de hemorragias graves en los pacientes del grupo de ácido acetilsalicílico ( $p = 0,008$ ).

Sin embargo, es necesario tener precaución al interpretar los resultados de este seguimiento a largo plazo de la cohorte del NASPEAF. En primer lugar, se trata de un análisis secundario en el que no todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente a su tratamiento, a diferencia de lo que ocurría en la cohorte inicial del NASPEAF. No obs-

tante, los resultados de este análisis<sup>8</sup> son paralelos a los del informe inicial<sup>5</sup>, y se continúan observando aunque los análisis actuales se limiten únicamente a los pacientes incluidos en la asignación aleatoria<sup>8</sup>. En segundo lugar, los análisis actuales examinaron episodios de la variable de valoración principal que se produjeron después de 2001 y la tasa de episodios puede estar influida por el periodo analizado. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia dentro de los grupos en cuanto a las variables de valoración principales al comparar el periodo de seguimiento inicial (1995-2001) con lo ocurrido después de 2001. Por último, los análisis realizados en pacientes tratados con acenocumarol y ácido acetilsalicílico probablemente no tienen la potencia estadística necesaria, dado el reducido número de pacientes de este grupo (n = 34) y la mayor prevalencia de varones, pacientes ancianos (edad  $\geq 75$  años) y pacientes con una embolia previa (es decir, un mayor riesgo de ictus y hemorragia) en este grupo.

A pesar de los resultados del estudio inicial<sup>5</sup> y del seguimiento a largo plazo<sup>8</sup> del NASPEAF, que indican una reducción de los episodios vasculares con el tratamiento antitrombótico combinado en comparación con la anticoagulación sola, en las guías actuales todavía no se recomienda el tratamiento combinado para la FA aislada. El principal problema del tratamiento antitrombótico es el aumento de riesgo de hemorragia, y el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios con los anticoagulantes eleva de manera significativa este riesgo. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos clínicos controlados en los que se ha comparado ACO más ácido acetilsalicílico con ACO solo (a la misma dosis o con un objetivo de INR), con una duración del seguimiento  $\geq 3$  meses, en pacientes con riesgo de sufrir episodios vasculares, incluidos dos estudios en pacientes con FA, ha puesto de manifiesto que el tratamiento combinado no redujo la tasa de tromboembolia arterial en los pacientes con FA (OR = 0,99; IC del 95%, 0,47-2,07) y que no hubo en general diferencia en la mortalidad por todas las causas con ninguno de los dos tratamientos (0,98; IC del 95%, 0,77-1,25)<sup>9</sup>. Sin embargo, el riesgo de hemorragia mayor fue muy superior en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado en comparación con los tratados sólo con ACO (el 3,8 frente al 2,8%; OR = 1,43; IC del 95%, 1,00-2,02)<sup>9</sup>. Además, un reciente análisis retrospectivo de 1.848 pacientes en los que se inició un nuevo tratamiento con ACO (acenocumarol o «fenprocumón») y que recibían un tratamiento concomitante de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol) puso de manifiesto que todos los fármacos antiagregantes plaquetarios aumentaban el riesgo de hemorragias mayores cuando se usaban en combinación con

ACO, y que el riesgo máximo de hemorragia era el que se producía con clopidogrel (OR = 2,9; IC del 95%, 1,2-6,9; p = 0,018) seguido del ácido acetilsalicílico (OR = 1,6; IC del 95%, 1,3-1,9; p < 0,001) y el dipiridamol (OR = 1,5; IC del 95%, 1,0-2,3; p = 0,078), aun después de introducir un ajuste respecto al uso de antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, corticoides y fármacos gastroprotectores<sup>10</sup>.

Es preciso reconocer que la hemorragia es multifactorial y que hay que tener muy en cuenta las comorbilidades y los tratamientos concomitantes antes de iniciar la administración de ACO o combinar fármacos antitrombóticos potentes en cualquier paciente. Parece claro que es esencial alcanzar un equilibrio entre la prevención de la tromboembolia y la seguridad (es decir, el riesgo de hemorragia) cuando se considera un tratamiento combinado. Aunque serán necesarios más datos acerca del triflusal, sabemos que la adición de ácido acetilsalicílico o clopidogrel a un ACO no reduce las tromboembolias en pacientes con una enfermedad vascular estable, pero sí aumenta el riesgo de hemorragia<sup>11</sup>. El escenario clínico de más difícil tratamiento es el que se produce cuanto hay que tratar a pacientes anticoagulados que presentan un síndrome coronario agudo o requieren una intervención coronaria percutánea con implantación de *stent*<sup>12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lip GYH, Boos CJ. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart*. 2006;92:155-61.
2. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-37.
3. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
4. Lechat P, Lardoux H, Mallet A, Sánchez P, Dermeaux G, Lecompt T, et al. Anticoagulant (fluidione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation: a randomized trial (Fluidione, Fibrillation, Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane; FFAACS). *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:245-52.
5. 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.
6. Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, et al; Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:315-21.

7. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chapparro S, Vahanian A, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J.* 2006;152:967-73.
8. Bover R, Pérez-Gómez F, Maluenda M, Asenjo S, Pérez-Saldaña R, Igea A, et al. Seguimiento a largo plazo de enfermos con fibrilación auricular del estudio NASPEAF. Control prospectivo de otros tratamientos antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:992-1000.
9. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:117-24.
10. Schalekamp T, Klungel O, Souverein P, De Boer A. Effect of oral antiplatelet agents on major bleeding in users of coumarins. *Thromb Haemost.* 2008;100:1076-83.
11. Lip GYH. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ.* 2008;336:614-5.
12. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med.* 2008;40:428-36.