

## Actualización en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervención coronaria

# Beneficios y riesgos de los anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

Vanessa Roldán<sup>a,\*</sup> y Francisco Marín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Ciber-CV, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

---

### Palabras clave:

Fibrilación auricular  
Riesgo tromboembólico  
Anticoagulantes de acción directa  
Hemorragia intracraneal  
Anticoagulación  
Factores de riesgo hemorrágico

---

### RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) genera una gran morbimortalidad, principalmente secundaria al elevado riesgo tromboembólico, ya que el riesgo de ictus y de embolia sistémica se multiplica hasta 5 veces. Por otro lado, los ictus secundarios a la FA se asocian con más mortalidad, mayor dependencia y peor recuperación, así como a una mayor tasa de recurrencia. El tratamiento anticoagulante disminuye la tasa de eventos trombóticos, con reducciones de las tasas de ictus y de mortalidad del 64 y el 26% en comparación con placebo. Sin embargo, el tratamiento anticoagulante se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, y destaca como complicación mortal el incremento de la tasa de hemorragia intracraneal. La aparición de los anticoagulantes orales de acción directa no solo ha permitido mejorar la eficacia del tratamiento anticoagulante, sino sobre todo ha incrementado su seguridad. Los riesgos tromboembólico y hemorrágico de los pacientes no son homogéneos, por lo que es fundamental evaluar los riesgos trombótico y hemorrágico de los pacientes con FA, así como identificar los factores de riesgo hemorrágico que son modificables. Por último, la adecuación del fármaco anticoagulante al paciente es fundamental para potenciar sus beneficios reduciendo el riesgo.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Actualización en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervención coronaria», que ha sido patrocinado por Boehringer Ingelheim.

---

### Benefits and Risks of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation

### ABSTRACT

Atrial fibrillation is associated with high morbidity and mortality, which are principally due to an increased risk of thromboembolism – the risk of stroke and systemic embolism are elevated five-fold. Moreover, strokes secondary to atrial fibrillation are associated with higher mortality, greater dependency and poorer recovery, and there is a high rate of recurrence. Anticoagulant treatment decreases the risk of thrombotic events; compared with placebo, the rate of strokes is reduced by 64% and mortality is reduced by 26%. However, anticoagulant treatment is associated with an increased risk of hemorrhagic complications. In particular, the risk of intracranial hemorrhage, a fatal complication, is increased. The emergence of direct oral anticoagulants has not only improved the efficacy of anticoagulant treatment but, importantly, has also increased its safety. However, as patients do not all have the same thromboembolic and hemorrhagic risks, it is essential that these risks are evaluated in individual patients with atrial fibrillation and that potentially modifiable hemorrhagic risk factors are identified. Finally, it is important that anticoagulant drug treatment is adjusted to suit the individual patient to optimize the benefits of treatment while simultaneously reducing the risks.

Supplement information: this article is part of a supplement entitled “Treatment of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an update”, which is sponsored by Boehringer Ingelheim.

---

### Keywords:

Atrial fibrillation  
Thromboembolic risk  
Direct oral anticoagulants  
Intracranial hemorrhage  
Anticoagulation therapy  
Hemorrhagic risk factors

---

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) genera una gran morbimortalidad, principalmente secundaria al elevado riesgo tromboembólico, ya que el riesgo de ictus y de embolia sistémica se multiplica hasta 5 veces.

Por otro lado, los ictus secundarios a la FA se asocian con más mortalidad, mayor dependencia y peor recuperación, así como a una mayor tasa de recurrencia<sup>1</sup>. El *Global Burden of Disease Study* ha demostrado que la carga de morbilidad en años de vida ajustados por edad ha aumentado en un 19% entre 1990 y 2010<sup>2</sup>. Entre los pacientes con FA también se dan tasas más altas de mortalidad, ingresos hospitalarios y demencia prematura<sup>3</sup>.

El tratamiento anticoagulante disminuye la tasa de eventos trombóticos, con una reducción de las tasas de ictus y de mortalidad del 64 y el 26% en comparación con placebo<sup>4</sup>. Además, la anticoagulación se

---

\*Autor para correspondencia: Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Avda. de los Vélez s/n, 30008 Murcia, España.  
Correo electrónico: vroidans@um.es (V. Roldán).

## Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico  
 ACOD: anticoagulantes orales de acción directa  
 AVK: antagonistas de la vitamina K  
 FA: fibrilación auricular  
 INR: razón internacional normalizada

ha demostrado significativamente más eficaz que el tratamiento antiagregante (aproximadamente un 40%) en la reducción de los eventos tromboembólicos en los pacientes con FA. Sin embargo, el tratamiento anticoagulante se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, y destaca como complicación mortal el incremento de la tasa de hemorragia intracraneal, aunque estudios recientes han demostrado que el riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal es similar para los pacientes tratados con anticoagulantes orales como para los tratados con ácido acetilsalicílico (AAS)<sup>5</sup>. Los riesgos tromboembólico y hemorrágico de los pacientes no son homogéneos, por lo que es fundamental evaluar los riesgos trombótico y hemorrágico de los pacientes con FA, tal y como se ha expuesto en el artículo previo.

## ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

En España se comercializan el acenocumarol (Sintrom, 1 y 4 mg) y la warfarina (Aldocumar, 1, 3, 5 y 10 mg). Aunque el primero es el de uso más común en nuestro país, la warfarina es el fármaco más utilizado en países anglosajones, y la mayoría de los estudios clínicos hacen referencia a él. La warfarina 10 mg y el acenocumarol 4 mg pueden fraccionarse en 4 porciones, mientras que la warfarina 5, 3 y 1 mg puede partirse por la mitad. Teóricamente, el acenocumarol de 1 mg no debe segmentarse, aunque en la práctica se realiza. La principal diferencia entre los 2 fármacos está en su metabolismo, el cual sobre todo condiciona su vida media y la duración del efecto anticoagulante. En términos generales, la vida media más larga se relaciona con una anticoagulación más estable; por el contrario, también su efecto tarda más en desaparecer, lo que puede dificultar el tratamiento de complicaciones hemorrágicas o la realización de maniobras invasivas, especialmente si son de carácter urgente. Desde un punto de vista práctico, la equivalencia de ambos fármacos es la siguiente: 1 mg de acenocumarol equivale a 2,5 mg de warfarina.

La eficacia de la warfarina frente al placebo o los antiagregantes plaquetarios se evaluó en el metanálisis de Hart et al., en el que se incluyeron 29 ensayos con 28.044 participantes (media de edad, 71 años; seguimiento medio, 1,5 años). En comparación con el control, las dosis ajustadas de warfarina (6 ensayos, 2.900 participantes) y antiagregantes plaquetarios (8 ensayos, 4.876 participantes) redujeron el ictus en un 64% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 49-74) y un 22% (IC95%, 6-35) respectivamente. La dosis ajustada de warfarina fue sustancialmente más eficaz que el tratamiento antiagregante plaquetario (reducción del riesgo relativo, 39%; IC95%, 22-52) (12 ensayos, 12.963 participantes). El aumento absoluto en el riesgo de hemorragia intracraneal fue pequeño ( $\leq 0,3\%$  por año) sobre la base del metanálisis<sup>4</sup>. El ensayo ACTIVE-W comparó el tratamiento antiagregante plaquetario doble con la warfarina, y el grupo de la warfarina mostró superioridad sin diferencias en el riesgo hemorrágico<sup>6</sup>.

La respuesta a los antagonistas de la vitamina K (AVK) depende de las características del paciente (edad, sexo, peso o índice de masa corporal), los fármacos concomitantes, la dieta y determinados polimorfismos genéticos (situados en el gen que codifica el citocromo CYP2C9, principal enzima encargada de su metabolismo, así como en el gen que controla la epóxido reductasa de la vitamina K, diana de los AVK). Esto se traduce en un estrecho margen terapéutico y obliga a un

estricto control biológico, el cual se realiza mediante el tiempo de protrombina y el cálculo de la razón internacional normalizada (INR). El rango adecuado para la FA es una INR 2-3; por debajo de 2, el paciente verá incrementado el riesgo trombótico y por encima de 3, el riesgo hemorrágico<sup>7</sup>.

Los ancianos tienen una mayor sensibilidad al efecto anticoagulante de los AVK, lo que se manifiesta en una disminución de la dosis necesaria para mantener una INR terapéutica y, por ende, debe comenzarse el tratamiento anticoagulante con dosis menores<sup>8</sup>. Por otra parte, ante una INR supratrapéutica, tardan mucho más en normalizarlo<sup>9</sup>. Esto explica en parte el incremento del riesgo hemorrágico de los pacientes ancianos anticoagulados con AVK, de tal forma que la tasa anual de hemorragia aumenta de un 1,7-3,0% entre los pacientes menores de 75 años a un 4,2-5,2% de los pacientes mayores<sup>4</sup>. Así, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis menor y aumentar la frecuencia de los controles. El estudio BAFTA, que incluyó a 973 pacientes con FA de 75 o más años, tras aleatorizar a warfarina o AAS, demostró que la warfarina es significativamente más efectiva para la prevención del ictus, sin diferencias en la tasa de hemorragia respecto al AAS<sup>10</sup>. Resultados similares se obtienen del ensayo WASPO, que aleatorizó a octogenarios a recibir warfarina o AAS. La mayor tasa de efectos adversos se observó en el brazo de AAS<sup>11</sup>. Se ha propuesto para los pacientes ancianos mantener una INR en torno a 2 (1,8-2,5), pero una INR < 2 no reduce el riesgo de hemorragia y sí disminuye la efectividad del tratamiento<sup>12</sup>. No obstante, se ha demostrado que un control y un seguimiento cuidadosos del tratamiento reducen significativamente la tasa de hemorragia en octogenarios<sup>13</sup>.

## ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Actualmente, en España están autorizados y se comercializan 4 anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Uno con acción antitrombina (dabigatrán [Pradaxa]) y 3 con acción antagonista del factor Xa (anti-Xa) (rivaroxabán [Xarelto], apixabán [Eliquis] y edoxabán [Lixiana]). Las características farmacocinéticas/farmacodinámicas de los 4 fármacos se resumen en la tabla 1. Las principales diferencias con los AVK son el bloqueo reversible de un único factor de la coagulación (ya sea el IIa o el Xa), el inicio de acción rápido y una vida media en torno a las 12 h. Las interacciones con la dieta y fármacos son escasas<sup>14</sup>.

Los ACOD se han demostrado al menos tan eficaces y más seguros que los AVK. En la tabla 2 se resumen los resultados de los 4 ensayos fundamentales de cada uno de los ACOD frente a la warfarina<sup>15</sup>.

En el caso del ensayo RE-LY, se aleatorizó a los pacientes a warfarina, dabigatrán 110 mg o dabigatrán 150 mg cada 12 h; el diseño era abierto y la adjudicación de eventos, a ciegas. La dosis de dabigatrán 110 mg/12 h fue no inferior a la warfarina en la prevención del ictus asociado con la FA no valvular, aunque se demostró una tasa un 20% inferior de hemorragia mayor; mientras, la dosis de 150 mg/12 h fue superior a la warfarina en la prevención del ictus así como en la reducción de la mortalidad cardiovascular, con similar tasa de hemorragia mayor. Ambas dosis mostraron una tasa significativamente menor de hemorragia intracraneal. El riesgo de hemorragia gastrointestinal fue superior con la dosis de 150 mg<sup>16</sup>.

El ensayo ROCKET-AF (rivaroxabán) se diseñó como doble ciego, pero la dosis se ajustó al riesgo del paciente; es decir, en caso de filtrado glomerular < 50 ml/min, se reducía un 25% la dosis: recibían 15 mg. Se incluyó a pacientes con alto riesgo trombótico, y más del 50% eran pacientes en prevención secundaria. Respecto a la variable de eficacia, el rivaroxabán no fue superior a la warfarina, aunque sí redujo significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal. La tasa de hemorragia gastrointestinal fue significativamente superior con rivaroxabán<sup>17</sup>.

La dosis de apixabán elegida en el ensayo ARISTOTLE fue la de 5 mg/12 h (reduciéndola a la mitad en caso de que hubiera al menos 2 factores de riesgo hemorrágico entre insuficiencia renal, bajo peso o

**Tabla 1**  
Características farmacocinéticas/farmacodinámicas de los 4 anticoagulantes de acción directa disponibles

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No	No
Biodisponibilidad	6%	> 80%	> 50%	50%
Pico máximo	2 h	2,5-4,0 h	3 h	1-2 h
Vida media	14-17 h	5-9 h (sanos) 9-13 h (ancianos)	8-15 h	8-11 h
Aclaramiento	80% renal 20% fecal	35% renal 33% fecal	25% renal 75% fecal	35% renal 65% fecal
Interacciones	Inhibidores de P-glicoproteína I	Inhibidores de P-glicoproteína I Inhibidores de CYP3A4		Inhibidores de P-glicoproteína I

**Tabla 2**  
Diseño de los principales 4 ensayos fundamentales de anticoagulantes de acción directa frente a la warfarina

	RE-LY (n = 18.113)		ROCKET-AF (n = 14.264)	ARISTOTLE (n = 18.201)	ENGAGE AF-TIMI 48 (n = 21.105)
Fármaco	Dabigatrán 150 mg/12 h	Dabigatrán 110 mg/12 h	Rivaroxabán 20 mg/24 h	Apixabán 5 mg/12 h	Edoxabán 60 mg/24 h
Ajuste de dosis	No	No	15 mg si AcCr 30-49 ml/min en la aleatorización	2,5 mg/12 h si ocurren 2 de los siguientes factores en la aleatorización: peso < 60 kg, edad ≥ 80 años, creatinina ≥ 1,5 mg/dl	En la aleatorización y durante el estudio, se redujo la dosis a la mitad en caso de AcCr 30-50 ml/min, peso ≤ 60 kg o uso de quinidina, verapamilo o dronedarona
Diseño	Brazo de AVK abierto Warfarina (INR 2-3) No inferioridad		Doble ciego Warfarina (INR 2-3) No inferioridad	Doble ciego Warfarina (INR 2-3) No inferioridad	Doble ciego Warfarina (INR 2-3) No inferioridad
Edad (años), media	71,5	71,4	73	70	72
CHADS <sub>2</sub> , media	2,2	2,1	3,5	2,1	2,8
Ictus previo, %	20	19,9	55	19	28
Pacientes nunca tratados con warfarina, %	50,4	49,9	37,6	43	41
TRT (%), media	64		55	62	65
Objetivo primario de eficacia	Ictus y embolia sistémica		Ictus y embolia sistémica	Ictus y embolia sistémica	Ictus y embolia sistémica
Objetivo primario de seguridad	Hemorragia mayor		Hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante	Hemorragia mayor	Hemorragia mayor
Seguimiento (años), mediana	2,0		1,9	1,8	2,8
Resultados, RR (IC95%)					
Ictus/embolia sistémica	0,66 (0,53-0,82)	0,91 (0,74-1,11)	0,88 (0,75-1,03)	0,79 (0,66-0,95)	0,88 (0,75-1,03)
Ictus isquémico	0,76 (0,60-0,98)	1,11 (0,89-1,40)	0,94 (0,75-1,17)	0,92 (0,74-1,13)	1,00 (0,83-1,19)
Ictus hemorrágico	0,26 (0,14-0,49)	0,31 (0,17-0,56)	0,59 (0,37-0,93)	0,51 (0,35-0,75)	0,54 (0,38-0,77)
Hemorragia mayor	0,93 (0,81-1,07)	0,80 (0,69-0,96)	1,04 (0,90-1,20)	0,69 (0,60-0,80)	0,80 (0,71-0,91)
Hemorragia intracraneal	0,40 (0,27-0,60)	0,31 (0,20-0,47)	0,67 (0,47-0,93)	0,42 (0,30-0,58)	0,47 (0,34-0,63)
Hemorragia gastrointestinal	1,50 (1,19-1,89)	1,10 (0,86-1,41)	1,39 (1,19-1,61)	0,89 (0,70-1,15)	1,23 (1,02-1,50)
Mortalidad cardiovascular	0,85 (0,72-0,99)	0,90 (0,77-1,06)	0,89 (0,73-1,10)	0,89 (0,76-1,04)	0,86 (0,77-0,97)
Mortalidad total	0,88 (0,77-1,00)	0,91 (0,80-1,03)	0,85 (0,70-1,02)	0,89 (0,80-0,99)	0,92 (0,83-1,01)

AcCr: aclaramiento de creatinina; IC95%: intervalo de confianza del 95%; INR: razón internacional normalizada; RR: riesgo relativo; TRT: tiempo en rango terapéutico.

edad avanzada) y se demostró superior a la warfarina tanto en la variable de seguridad (reducción de hemorragia mayor e intracraneal) como en la de eficacia. A diferencia de los 2 fármacos previos, no incrementó el riesgo de hemorragia gastrointestinal y redujo la mortalidad total<sup>18</sup>. Previamente, el ensayo AVERROES había comparado el apixabán con el AAS en pacientes con FA que no eran candidatos a tratamiento anticoagulante con AVK. El apixabán redujo significativamente el riesgo de ictus y embolia sistémica, de modo que el ensayo se suspendió precozmente, sin diferencias en el riesgo hemorrágico<sup>19</sup>.

Para terminar, en el caso del edoxabán, se aleatorizó a los pacientes a edoxabán 30 o 60 mg o warfarina. Dentro de cada grupo de edoxabán se podía reducir la dosis a la mitad si coexistían factores de riesgo hemorrágico. Ambas dosis no fueron superiores a la warfarina

en cuanto a la variable de eficacia, aunque sí redujeron significativamente el riesgo de hemorragia mayor e intracraneal (no la gastrointestinal con la dosis de 60 mg). El edoxabán redujo la mortalidad cardiovascular<sup>20</sup>.

En los 4 grandes ensayos fundamentales, entre el 30 y el 40% de los pacientes eran mayores de 75 años. Se ha publicado un metanálisis que incluyó todos los ensayos con ACOD (tanto FA como tromboembolia venosa) que analizaban a los pacientes mayores de 75 años<sup>21</sup>. La eficacia de los ACOD en esta población fue similar a la de la warfarina, y en cuanto a la seguridad se confirma el incremento de hemorragia gastrointestinal en los pacientes ancianos que toman dabigatrán 150 mg/12 h. Con todos los fármacos hay una disminución significativa del riesgo de hemorragia intracraneal. Respecto a los anti-Xa, la tasa

de hemorragia mayor fue significativamente menor en el caso del apixabán y el edoxabán y similar a la warfarina en el caso del rivaroxabán.

### La elección del fármaco anticoagulante

La selección del anticoagulante dependerá de las indicaciones aprobadas, las características del paciente, las comorbilidades y la medicación concomitantes, las preferencias del médico y el paciente, y el coste económico<sup>15</sup>.

Según el Sistema Nacional de Salud, en nuestro país, los anticoagulantes orales AVK, ya sean acenocumarol o warfarina, deben ser la primera opción terapéutica, pero se puede utilizar los ACOD en situaciones concretas, tal y como recoge el informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)<sup>22</sup>.

Como ya se ha comentado, los AVK reducen de manera significativa el riesgo de ictus, en torno al 64%; sin embargo, son fármacos que tienen una serie de limitaciones, que se traducen en una gran variabilidad tanto individual como interindividual. Con la aparición de los ACOD, las guías hacen especial énfasis en que el uso de los AVK debe ir ligado a un buen control terapéutico, el cual debe situarse entre el 65 (AEMPS<sup>22</sup> y guía del NICE<sup>23</sup>) y el 70% (guía de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>24</sup>). Los pacientes con dificultad para mantener la INR dentro de esos términos deberían pasar a los ACOD. Sin embargo, en nuestro país, la obligatoriedad de usar primero un AVK y autorizar el cambio a ACOD si se demuestra un mal control terapéutico a los 3-6 meses puede poner en riesgo a los pacientes, ya que es justamente en ese periodo cuando hay mayor tasa de complicaciones.

Sin embargo, la guía europea sobre el tratamiento de la FA recomienda como primera opción los ACOD, con base en su eficacia y, sobre todo, su seguridad. Los AVK son de obligado uso en caso de estenosis mitral reumática y para los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas<sup>24</sup>.

Aunque los resultados de los ensayos clínicos proporcionan la evidencia más sólida respecto a la eficacia y la seguridad de los fármacos, el efecto de los ACOD en los ensayos clínicos puede no ser el mismo que en la práctica clínica habitual. Por ello, los resultados de los estudios observacionales con registros de uso en la práctica clínica pueden proporcionar importantes hallazgos para la generalización de su efecto y su uso al analizar a pacientes con riesgos isquémico y hemorrágico muy diversos. Se han publicado diversos estudios sobre el uso de los ACOD basados en registros y bases de datos de seguros médicos y diversos metanálisis basados en ellos. Recientemente Ntiao et al., tras incluir 28 estudios de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en comparación con AVK, mostraron que los 3 ACOD se asocian con una reducción significativa de la hemorragia intracraneal y tasas similares de ictus isquémico e ictus/embolia sistémica. El apixabán y el dabigatrán, además, mostraron una mayor reducción de la mortalidad. Respecto al riesgo hemorrágico, el apixabán se asoció con una tasa inferior de hemorragia gastrointestinal (*hazard ratio* [HR] = 0,63; IC95%, 0,42-0,95) y hemorragia mayor (HR = 0,55; IC95%, 0,48-0,63), mientras que el dabigatrán y el rivaroxabán mostraron mayor número de hemorragias gastrointestinales<sup>25</sup>.

Respecto a la elección del ACOD, no hay estudios comparativos que permitan elegir un fármaco sobre otro. Es importante atender a la edad del paciente, así como ajustar la dosis a la función renal, al peso y a la medicación concomitante.

### BENEFICIO CLÍNICO NETO

Frente al beneficio que supone el uso de la anticoagulación oral (bien con AVK o con ACOD) en la prevención del ictus y los fenómenos embólicos, está el riesgo inherente al tratamiento anticoagulante, que es la hemorragia, sobre todo en su forma más temida, la hemorragia intracraneal. Por ello, en los últimos años han surgido diferentes estudios que analizan el beneficio clínico neto del tratamiento anticoagu-

lante, y que realizan un balance entre la efectividad y la seguridad del tratamiento. Friberg et al.<sup>26</sup> analizaron a 182.678 pacientes con FA y estudiaron el beneficio clínico neto entendido como el número de ictus evitados con la anticoagulación menos el número de hemorragias intracraneales producidas. Se observó que el tratamiento anticoagulante presentaba un beneficio clínico neto positivo, excepto para los pacientes con verdadero bajo riesgo trombotico ( $CHA_2DS_2-VASc = 0$ ) y riesgo hemorrágico moderado-alto.

Mientras que el beneficio clínico neto está claro para los pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ , sigue siendo controvertido si los pacientes con un único factor de riesgo trombotico ( $CHA_2DS_2-VASc = 1$ ) obtienen beneficio o no con el tratamiento anticoagulante. Lip et al.<sup>27</sup> analizaron a 49.916 pacientes con FA y un único factor de riesgo de la cohorte danesa y evaluaron el riesgo de eventos a 1 y 5 años. Los principales resultados fueron que el tratamiento antiagregante produjo un efecto neutral o negativo frente a no tratar a los pacientes, que el tratamiento anticoagulante con AVK ofrecía un beneficio neto positivo frente a no tratar a los pacientes con FA y que, comparando el AAS con la warfarina, el tratamiento con AVK presentaba una clara tendencia positiva. Así, el tratamiento anticoagulante también muestra un beneficio neto claro en los pacientes con un único factor de riesgo isquémico. Sin embargo, para los pacientes sin ningún factor de riesgo ( $CHA_2DS_2-VASc = 0$ ) o cuando el único factor de riesgo es el sexo femenino, el tratamiento con AAS o warfarina no produce ningún beneficio clínico.

En el caso de los ACOD, Banerjee et al.<sup>28</sup> demostraron que, cuando los riesgos isquémico y hemorrágico son bajos, el dabigatrán, el apixabán y el rivaroxabán son superiores a la warfarina en cuanto a beneficio clínico neto, y solo hay un beneficio neto negativo en el caso de los pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc = 0$ . Además, en el caso de que los riesgos isquémico y hemorrágico sean altos, los 3 ACOD mostraron beneficio clínico neto positivo en comparación con la warfarina. De hecho, en los pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc = 1$ , se puede observar un beneficio neto con el uso de los ACOD en tasas > 0,9%/año, mientras que con la warfarina ese beneficio solo se observa en tasas > 1,7%/año<sup>29</sup>.

Por último, en pacientes ancianos, se ha demostrado un beneficio clínico neto a favor de la anticoagulación, ya sea con AVK —siempre que el tiempo en rango terapéutico sea > 60%— o con ACOD en dosis altas<sup>30</sup>. Estos datos se han confirmado en un reciente estudio en nonagenarios<sup>31</sup>. Otro metanálisis con pacientes ancianos ha demostrado que la warfarina es superior a no anticoagular o el AAS en la prevención del ictus, sin incrementar de manera significativa el riesgo hemorrágico. Los ACOD fueron superiores a la warfarina en la prevención del ictus y se asocian con un menor riesgo hemorrágico<sup>32</sup>.

### RIESGO HEMORRÁGICO ASOCIADO CON LA ANTICOAGULACIÓN

Se ha identificado numerosos factores de riesgo hemorrágico asociados con el tratamiento anticoagulante, particularmente en pacientes con FA, los cuales se han ido incorporando a las distintas escalas de riesgo, tal y como se ha abordado en el artículo de Marín et al., en este mismo suplemento. El riesgo hemorrágico es variable y depende de las comorbilidades, el tratamiento antitrombótico prescrito y de modo importante la adherencia a este, otros fármacos concomitantes y otros factores asociados con el estilo de vida (p. ej., ingesta de alcohol). Muchos de los factores de riesgo hemorrágico no son modificables (p. ej., la edad), pero otros muchos sí, de modo que la Sociedad Europea de Cardiología distingue entre factores de riesgo modificables y no modificables, haciendo hincapié en una evaluación dinámica y continua del riesgo hemorrágico y corregir o eliminar los factores que pueden aumentarlo<sup>24</sup>.

En las últimas recomendaciones del *American College of Chest Physicians* (ACCP) sobre el tratamiento antitrombótico en la FA, se propone corregir los siguientes factores de riesgo para minimizar el riesgo hemorrágico<sup>33</sup>: control de la presión arterial, limitar el con-

sumo de alcohol, evitar actividades físicas que incrementen el riesgo de traumatismos (deportes de contacto, escalada, trabajos con maquinaria pesada), la elección adecuada del fármaco anticoagulante o el control del riesgo de caídas. Mención especial merece el uso de AVK; tal y como también recomienda la guía europea de tratamiento de la FA si se opta por este fármaco, el tiempo en rango terapéutico debe ser  $\geq 70\%$ ; si no es así, se debe plantear el cambio a un ACOD o implementar medidas que incrementen dicho tiempo: usar AVK de vida media más larga, aumentar la frecuencia de controles, analizar la medicación concomitante y la dieta o plantear el autocontrol.

Un factor de riesgo hemorrágico importante es la suma de fármacos antitrombóticos. Para los pacientes con FA y enfermedad vascular estable, definida como ausencia de evento isquémico agudo o necesidad de revascularización, se recomienda tratar solo con anticoagulantes y suspender el tratamiento antiagregante<sup>34</sup>. Las indicaciones de tratamiento anticoagulante y antiagregante se desarrollan en otro artículo de este suplemento.

La insuficiencia renal y la FA son una combinación frecuente que incrementa tanto el riesgo trombotico como el hemorrágico; sin embargo, la anticoagulación oral, ya sea con AVK o con ACOD, es crucial para la prevención de eventos isquémicos en estos pacientes<sup>35</sup>. Por otra parte, es importante destacar que, al menos parcialmente, los ACOD se eliminan por el riñón y la dosis debe ajustarse a la función renal. Una revisión Cochrane está a favor del uso de ACOD frente a AVK en la insuficiencia renal hasta el estadio G3<sup>36</sup>. Para pacientes con insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/min) en Europa solo están autorizados los ACOD anti-Xa, y muestran un perfil favorable frente a los AVK por la disminución del riesgo de hemorragia intracraneal. En el caso del dabigatrán, la dosis de 75 mg está aprobada en Estados Unidos. Para la insuficiencia renal terminal, los AVK siguen siendo la opción aceptada<sup>37</sup>, aunque en Estados Unidos está aprobado el uso del apixabán<sup>38</sup>.

Por último, el antecedente de una hemorragia grave, especialmente si ha sido intracraneal, es un importante factor de riesgo de una nueva hemorragia si se reinicia la anticoagulación aunque, por otra parte, suspenderla incrementa el riesgo tromboembólico<sup>39</sup>. Un metanálisis reciente ha demostrado que el reinicio de la anticoagulación con AVK se asocia con una reducción del riesgo de ictus sin incrementar el riesgo de una nueva hemorragia intracraneal<sup>40</sup>. En cualquier caso, se debe reiniciar la anticoagulación pasadas al menos 4 semanas del evento, preferiblemente con ACOD y tras corregir los factores de riesgo que hayan podido favorecer la hemorragia (control de la presión arterial, descartar malformaciones intracraneales y suspender el tratamiento antitrombótico doble/triple). Los pacientes con angiopatía amiloide cerebral o múltiples microsangrados no deberían reiniciar la anticoagulación<sup>41</sup>.

## CONCLUSIONES

Está claramente demostrado el beneficio de la anticoagulación oral para los pacientes con FA. Una cuidadosa elección del fármaco, la dosis adecuada y el control de los factores de riesgo hemorrágico son fundamentales para asegurar la eficacia y la seguridad de la anticoagulación oral.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Actualización en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervención coronaria», que ha sido patrocinado por Boehringer Ingelheim.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Heart Federation. *The global burden of stroke*. 2014. Disponible en: <http://world-heart-federation.org/cardiovascular-health/stroke>. Consultado 19 Sep 2019.
- Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Global Heart*. 2014;9:113-119.
- Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16016.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-1912.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;110:1087-1107.
- García D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*. 2005;127:2049-2056.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-2696.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFITA): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
- Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36:151-156.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for AF. *Ann Intern Med*. 2004;141:745-752.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, Toso A, Ageno W, Palareti G; Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011;124:824-829.
- Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*. 2015;386:303-310.
- Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1340-1360.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J; the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E; the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
- Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;132:194-204.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. Consultado 19 Sep 2019.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180/chapter/1-Recommendations#interventions-to-prevent-stroke-2>. Consultado 19 Sep 2019.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-1678.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-world setting comparison of nonvitamin-k antagonist oral anticoagulants versus vitamin-k antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48:2494-2503.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298-2307.
- Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*. 2015;114:826-834.
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real

- world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107:584-589.
29. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G; Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47:1364-1367.
  30. Alnsara H, Haim M, Senderey AB, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world. *Heart Rhythm.* 2019;16:31-37.
  31. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2018;138:37-47.
  32. Bai Y, Guo SD, Deng H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing.* 2018;47:9-17.
  33. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2018;154:1121-1201.
  34. Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2018. <https://doi.org/10.1093/europace/euy174>. Consultado 19 Sep 2018.
  35. Potpara TS, Jokic V, Dagres N, et al. Non-vitamin K oral anticoagulant drugs for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Curr Med Chem.* 2016;23:2055-2069.
  36. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011373.
  37. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-1393.
  38. Nishimura M, Hsu JC. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 2018;121:131-140.
  39. Brønnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest.* 2015;147:1651-1658.
  40. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology.* 2017;89:687-696.
  41. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:982-994.