

Dilemas en la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en la fibrilación auricular no valvular

Fibrilación auricular y cardiopatía isquémica: más allá de la prevención del ictus

Eduardo Alegría Ezquerro^{a,*}, Rosa Agra Bermejo^b, Luis Javier Alonso Perez^c, Miguel Ángel Fernández Fernández^d, Jose Manuel Vázquez Rodríguez^e, Óscar Díaz Castro^f, Marisol Bravo Amaro^g, Ramón Ríos Vázquez^h y Julio Martí-Almorⁱ

^aServicio de Cardiología, Policlínica Gipuzkoa, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^cServicio de Cardiología, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

^dServicio de Cardiología, Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

^eServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^hServicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Infarto de miocardio

Muerte cardiovascular

Rivaroxabán

Anticoagulantes orales de acción directa

RESUMEN

El objetivo principal en el abordaje del paciente con fibrilación auricular es la reducción del riesgo de ictus mediante el tratamiento antitrombótico adecuado. Sin embargo, a pesar de una adecuada anticoagulación, sigue habiendo un importante riesgo residual de eventos isquémicos, particularmente infarto de miocardio y muerte de origen cardiovascular, que exige una protección más completa. Por lo tanto, en el paciente con fibrilación auricular, el tratamiento anticoagulante debería perseguir este doble objetivo, la reducción tanto del riesgo de ictus como de las complicaciones isquémicas. Diferentes estudios han demostrado que los antagonistas de la vitamina K solo disminuyen el riesgo de ictus y de eventos isquémicos cuando el control de la anticoagulación es óptimo, cosa que ocurre en un pequeño número de pacientes. Con respecto a los anticoagulantes orales de acción directa, aunque en general muestran un perfil de eficacia y seguridad mejor que los antagonistas de la vitamina K, parece que no todos ofrecerían la misma protección en cuanto a la reducción de los eventos isquémicos. Está demostrado que el rivaroxabán reduce de manera significativa (18%) el riesgo de infarto de miocardio. De hecho, los estudios muestran que el rivaroxabán proporciona una protección vascular más completa en diferentes contextos clínicos, no solo en el paciente con fibrilación auricular, sino también en el paciente con enfermedad vascular aterosclerótica.

Atrial fibrillation and ischemic heart disease: beyond stroke prevention

ABSTRACT

The main aim of management in patients with atrial fibrillation is to reduce the risk of stroke using appropriate antithrombotic treatment. However, despite adequate anticoagulation, there remains a substantial residual risk of ischemic events, particularly myocardial infarction and cardiovascular death. A more general approach is needed. Consequently, in patients with atrial fibrillation, anticoagulation treatment should seek to achieve the twin targets of reducing the risk of both stroke and ischemic events. Studies have demonstrated that vitamin K antagonists reduce the risk of stroke and ischemic events only when anticoagulation control is optimal, a situation that occurs in only a small number of patients. Direct oral anticoagulants are generally more effective and safer than vitamin K antagonists. However, not all direct oral anticoagulants appear to offer the same protection against ischemic events. It has been shown that rivaroxaban significantly reduces the risk of myocardial infarction (by 18%). In fact, studies demonstrate that rivaroxaban provides comprehensive vascular protection across a range of clinical scenarios, not only in patients with atrial fibrillation, but also in those with atherosclerotic vascular disease.

Keywords:

Atrial fibrillation

Myocardial infarction

Cardiovascular death

Rivaroxaban

Direct oral anticoagulants

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Policlínica Gipuzkoa, P.º Miramón 174, 20014 San Sebastián, Guipúzcoa, España.
Correo electrónico: e.alegría.cardiologia@gmail.com (E. Alegría Ezquerro).

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 HR: *hazard ratio*
 IC95%: intervalo de confianza del 95%

IMPORTANCIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) quintuplica el riesgo de sufrir un ictus¹. La anticoagulación es necesaria para la mayoría de los pacientes con FA para la prevención del ictus y la embolia sistémica², y su uso adecuado ha disminuido la tasa de ictus isquémico y la mortalidad asociada^{3,4}. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con anticoagulantes, la tasa anual de ictus ronda el 1,5%, pero la de muerte por cualquier causa asciende hasta el 3%, y el ictus es la causa solo de una porción de dichas muertes². Así, en un metanálisis realizado en más de 70.000 pacientes con los datos provenientes de los 4 ensayos clínicos principales con los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), con un seguimiento de 134.046 pacientes-años, la mortalidad total fue del 9% (4,72%/año). Ahora bien, del total de muertes, solo el 6% fue por ictus/embolia sistémica o hemorragia, mientras que el 64% fue de causa vascular y el 46%, de causa cardíaca⁵. En los últimos años se han publicado bastantes estudios que muestran cómo los pacientes con FA tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, en particular muerte cardiovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, independientemente de los antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, la edad o el sexo (tabla 1)⁶⁻¹³. En un reciente metanálisis de 15 estudios de cohortes, los pacientes con FA tenían un riesgo hasta 1,5 veces más alto de infarto de miocardio, el doble de riesgo de muerte por cualquier causa y más de 4 veces de contraer insuficiencia cardíaca¹³. Incluso en pacientes con riesgo tromboembólico bajo (CHA₂DS₂-VASc 0-1), el riesgo de infarto de miocardio se encuentra marcadamente elevado (*hazard ratio* [HR] ajustada [HRa] = 2,93; intervalo de confianza del 95%

[IC95%], 2,21-3,87)¹⁴. Además, parece que este riesgo aumenta con el tiempo. En un estudio de cohortes prospectivo estadounidense con cerca de 24.000 sujetos sin cardiopatía isquémica basal, la FA duplicó en general el riesgo de infarto de miocardio (HR = 1,96; IC95%, 1,52-2,52). Además, a lo largo del seguimiento las curvas de supervivencia se van separando⁹. Por lo tanto, aunque la anticoagulación disminuye el riesgo de ictus de los pacientes con FA anticoagulados, sigue habiendo un riesgo residual cardiovascular significativo.

Por otra parte, hasta un 30% de los pacientes con cardiopatía isquémica además tienen FA¹⁵⁻¹⁷. Varios estudios han puesto de manifiesto que la enfermedad coronaria en general y el infarto agudo de miocardio en particular incrementan el riesgo de FA¹⁸⁻²⁰, incluso en pacientes con cardiopatía isquémica silente²¹. En el contexto del infarto de miocardio, la presencia de FA se asocia con mayor mortalidad²². Parece que los pacientes con mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, disfunción del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar, enfermedad valvular, aurícula izquierda dilatada, mayor edad y frecuencia cardíaca basal más alta en el momento del ingreso tendrían más riesgo de FA^{22,23}. En el registro GARFIELD-AF, los pacientes con FA de nuevo diagnóstico y antecedentes de síndrome coronario agudo tuvieron peor pronóstico (mayor riesgo de ictus, hemorragias graves, mortalidad cardiovascular y general y recidiva de síndrome coronario agudo), además de llevar en menor proporción tratamiento anticoagulante y mayor proporción de tratamiento antiagregante plaquetario que los que no tenían antecedentes de síndrome coronario agudo²⁴. Asimismo, el riesgo de FA es particularmente elevado tras una revascularización coronaria quirúrgica, y conlleva peor pronóstico²⁵.

Aunque los mecanismos exactos que explican la interrelación entre la FA y el infarto de miocardio no son completamente conocidos, se han descrito varios factores que podrían justificar esta asociación (figura 1)^{18,20,26-28}. En primer lugar, hay factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la diabetes o la insuficiencia cardíaca, entre otros, comunes a las dos entidades y por ello pueden facilitar la aparición de ambas. Por otra parte, la FA acelera el desarrollo de fibrosis y remodelación cardíaca y promueve un estado de hipercoagulabilidad y de inflamación sistémica, lo que aumenta el riesgo de infarto de miocardio. Además, en la FA con respuesta ventricular elevada, hay mayor riesgo no solo de insuficiencia cardíaca, sino también de isquemia por incremento de la demanda de oxígeno. La FA aumenta asimismo el riesgo de embolia sistémica, incluida la coronaria. Por su parte, los

Tabla 1
Impacto de la presencia de fibrilación auricular en el riesgo de complicaciones cardiovasculares

Estudio (año)	Población incluida	Resultados principales
Marte T ⁶ (2009)	613 pacientes sometidos a coronariografía (seguimiento, 4,0 años)	Muerte por cualquier causa, HR = 5,15 (IC95%, 2,36-11,26) Muerte coronaria, HR = 8,16 (IC95%, 2,89-23,09) Eventos coronarios mayores, HR = 3,80 (IC95%, 1,45-9,94)
Ruigomez A ⁷ (2009)	9.057 pacientes del Reino Unido atendidos en atención primaria	Infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, RR = 2,1 (IC95%, 1,6-2,9) Eventos cerebrovasculares isquémicos, RR = 3,0 (IC95%, 2,3-4,0) Insuficiencia cardíaca, RR = 6,5 (IC95%, 5,0-8,3)
Conen D ⁸ (2011)	34.722 mujeres sin enfermedad cardiovascular (seguimiento, 15,4 años)	Infarto de miocardio, HR = 3,1 (IC95%, 2,1-4,8) Mortalidad por cualquier causa, HR = 2,14 (IC95%, 1,64-2,77)
Soliman EZ ⁹ (2014)	23.928 sujetos sin cardiopatía isquémica (seguimiento, 4,5 años)	Infarto de miocardio, HR = 1,96 (IC95%, 1,52-2,52) Mujeres, HR = 2,16 (IC95%, 1,41-3,31) Varones, HR = 1,39 (IC95%, 0,91-2,10)
O'Neal WT ¹⁰ (2014)	4.608 ancianos sin cardiopatía isquémica	Infarto de miocardio, HR = 1,7 (IC95%, 1,4-2,2)
Soliman EZ ¹¹ (2015)	14.462 sujetos sin cardiopatía isquémica (seguimiento, 21,6 años)	SCASEST, HR = 1,80 (IC95%, 1,39-2,31)
Pastori D ¹² (2015)	1.019 pacientes ancianos tratados con AVK (seguimiento, 33,7 meses)	Eventos CV (infarto de miocardio, revascularización coronaria, muerte CV), 3,43%/año Ictus/AIT, 0,96%/año
Metanálisis ¹³ (2017)	15 estudios de cohortes	Infarto de miocardio, RR = 1,54 (IC95%, 1,26-1,85) Mortalidad por cualquier causa, RR = 1,95 (IC95%, 1,50-2,54) Insuficiencia cardíaca, RR = 4,62 (IC95%, 3,13-6,83)

AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovasculares; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

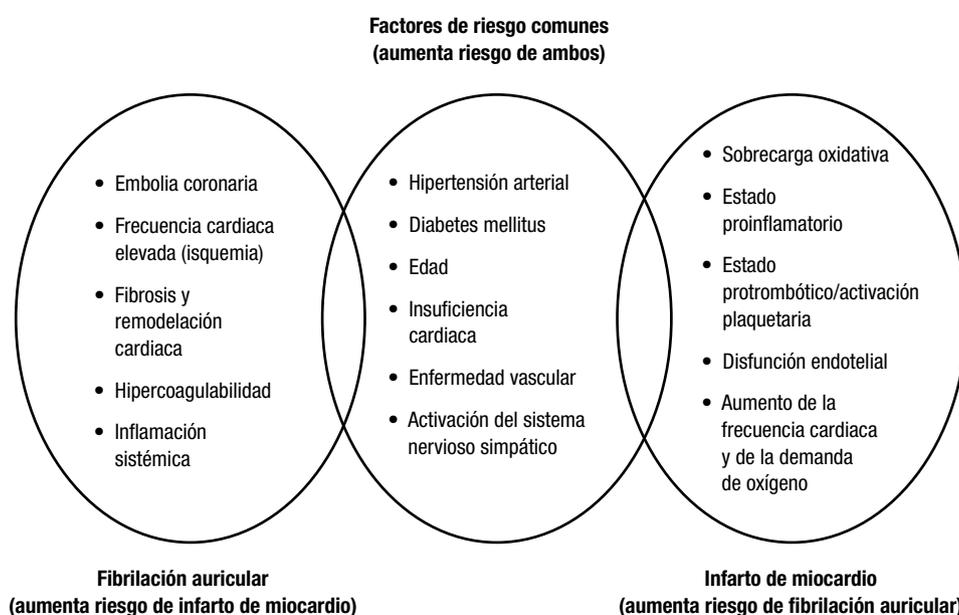


Figura 1. Etiopatogenia común de la fibrilación auricular y el infarto de miocardio. Figura elaborada con datos de Vermond et al¹⁸, Violi et al²⁰, Lieder et al²⁶ y Sandoval et al²⁸.

pacientes con infarto de miocardio presentan mayor sobrecarga oxidativa y un estado proinflamatorio y protrombótico que, conjuntamente con la disfunción endotelial, facilitan la aparición de FA^{18,20,26-28}.

Por lo tanto, es importante conocer qué pacientes con FA tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y, al contrario, qué pacientes están en riesgo de sufrir FA. En este sentido, se han elaborado diversos baremos, escalas 2MACE y CHA₂DS₂-VASc-FSH, para identificar a los pacientes en riesgo de sufrir eventos cardíacos mayores y enfermedad coronaria grave respectivamente; por otro lado, la escala C₂HEST pretende identificar a los sujetos con alto riesgo de FA (tabla 2). La cardiopatía isquémica se encuentra incluida en las 3 escalas mencionadas²⁹⁻³¹. La escala 2MACE se ha validado en diferentes poblaciones con FA, incluidas cohortes españolas^{32,33}.

ANTICOAGULACIÓN DEL PACIENTE CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En los pacientes con cardiopatía isquémica y FA, es fundamental la prevención de las complicaciones tromboembólicas mediante un tratamiento anticoagulante adecuado. De hecho, la escala CHA₂DS₂-VASc incluye la enfermedad vascular (definida como antecedentes de infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica) como una de las variables que considerar en la estratificación de riesgo de ictus². Aunque la gran mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica y FA tienen otras enfermedades o situaciones asociadas que van a hacer que el paciente tenga una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y, por lo tanto, indicación clara de anticoagulación,

Tabla 2

Escalas de riesgo de eventos cardiovasculares en el paciente con fibrilación auricular y de riesgo de fibrilación auricular en pacientes tras un ictus

Escala	Componentes	Interpretación
Riesgo de CCVG	2MACE ²⁹	Alto riesgo de CCVG: ≥ 3
	Antecedentes infarto de miocardio/revascularización coronaria (1 punto) Síndrome metabólico (2 puntos) Edad ≥ 75 años (2 puntos) Insuficiencia cardíaca, FEVI $\leq 40\%$ (1 punto) Tromboembolia (1 punto)	
	CHA ₂ DS ₂ -VASc-FSH ³⁰	Riesgo de enfermedad coronaria grave: ≥ 3
	Insuficiencia cardíaca congestiva (1 punto) Hipertensión arterial (1 punto) Edad ≥ 75 años (2 puntos) Diabetes (1 punto) Ictus (2 puntos) Enfermedad vascular (1 punto) Edad 65-74 años (1 punto) Sexo femenino (1 punto) Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (1 punto) Hiperlipemia (1 punto) Hábito tabáquico (1 punto)	
Riesgo de FA	C ₂ HEST ³¹	Alto riesgo de fibrilación auricular: ≥ 4
	Enfermedad coronaria (1 punto) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1 punto) Hipertensión (1 punto) Edad ≥ 75 años (2 puntos) Insuficiencia cardíaca sistólica (2 puntos) Hipertiroidismo (1 punto)	

CCVG: complicaciones cardiovasculares graves; CV: cardiovascular; FA: fibrilación auricular.

recientemente se ha descrito que los pacientes que solamente padecen enfermedad vascular sin ningún otro factor de riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc de 1 en varones y 2 en mujeres), se debería indicar la anticoagulación con ACOD a partir de los 55 años de edad³⁴.

El tratamiento antiagregante forma parte esencial del abordaje del paciente con cardiopatía isquémica³⁵. Sin embargo, la adición de tratamiento antiagregante al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) para los pacientes con FA y cardiopatía isquémica estable no consigue reducir las recidivas de eventos coronarios o tromboembólicos, pero aumenta significativamente el riesgo hemorrágico³⁶. Esto no solo ocurre con los AVK, sino también con los ACOD. Recientemente se han publicado los resultados del estudio AFIRE, en el que se incluyó a 2.236 pacientes japoneses con FA sometidos a revascularización (percutánea o quirúrgica) al menos 1 año antes de la inclusión o con enfermedad coronaria confirmada. Se aleatorizó a los pacientes a tratamiento con rivaroxabán solo (15 mg/día o 10 mg si el aclaramiento de creatinina era de 15-49 ml/min) o combinado con el único antiagregante. Es importante recordar que esta dosis de rivaroxabán es la que se usa habitualmente para los pacientes asiáticos, puesto que los estudios farmacocinéticos han demostrado que con estas dosis las concentraciones plasmáticas son las mismas que con las dosis estándar (20 mg/día o 15 mg con aclaramientos de creatinina de 15-49 ml/min) en pacientes caucásicos, por lo que los resultados de este estudio también serían aplicables a otras poblaciones. El estudio tuvo que ser interrumpido anticipadamente por el incremento de la mortalidad observado en el grupo de tratamiento combinado. La adición de un antiagregante al rivaroxabán no se tradujo en reducción de la variable combinada de ictus, embolia sistémica, infarto de miocardio, angina inestable que requiriese revascularización o muerte por cualquier causa, y sí se asoció con aumento significativo del riesgo hemorrágico³⁷. En el estudio ROCKET-AF, aunque la eficacia y la seguridad del rivaroxabán frente a la warfarina fueron independientes del tratamiento con ácido acetilsalicílico, los pacientes que recibían tratamiento concomitante con este fármaco presentaron mayor riesgo hemorrágico y de muerte por cualquier causa, más pronunciado en los pacientes sin cardiopatía isquémica conocida³⁸. En un reciente metanálisis en el que se incluyó a cerca de 8.900 pacientes con FA no valvular y enfermedad coronaria estable (infarto de miocardio o revascularización percutánea más de 1 año antes), no se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes tratados con anticoagulante oral y un antiagregante plaquetario y el de los que solo tomaban un anticoagulante oral en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares graves o ictus, pero el tratamiento combinado aumentó significativamente el riesgo de hemorragias mayores³⁹. Todos estos datos indican que, para los pacientes con FA y cardiopatía isquémica estable, el tratamiento de elección sería la anticoagulación oral en monoterapia⁴⁰.

Con respecto al tratamiento anticoagulante con AVK, un análisis retrospectivo del estudio SPORTIF III mostró que el control adecuado de la anticoagulación tenía un impacto positivo en el riesgo de eventos cardiovasculares graves⁴¹. Lo mismo se observó en el brazo de warfarina del estudio RE-LY, en el que el mejor control del tiempo en rango terapéutico (> 65% frente a < 65%) se asociaba con menor riesgo de infarto de miocardio^{42,43}. En otro estudio realizado en pacientes con FA anticoagulados con AVK, conforme aumentaba el tiempo en rango terapéutico disminuían no solo el riesgo de ictus, sino también el de eventos cardiovasculares graves, que fue menor en el grupo que mostraba tiempos en rango terapéutico > 75%⁴⁴. Todos estos datos indican la importancia que tiene el adecuado control de la INR, para la prevención no solo del ictus, sino también de los eventos cardiovasculares graves.

En cuanto a los ACOD, en el clásico metanálisis de Ruff et al. se observó que, comparados con warfarina, los ACOD se asociaban con una reducción del 19% del riesgo de ictus o embolia sistémica, del 10% de la mortalidad general, del 52% del riesgo de hemorragia intracranial y del 14% del riesgo de hemorragias graves, aunque el riesgo de

hemorragias gastrointestinales era algo mayor¹⁶. En otro metanálisis realizado con más de 100.000 pacientes con FA no valvular o tromboembolia venosa, en comparación con warfarina, los ACOD se asociaron con reducciones del 47% del riesgo de hemorragias mortales, del 12% de la mortalidad cardiovascular y del 9% de la mortalidad por cualquier causa⁴⁵. Recientemente, en el registro SAKURA AF, en los pacientes con cardiopatía isquémica, el riesgo de hemorragias mayores fue un 88% más bajo con los ACOD que con warfarina (HR = 0,22; IC95%, 0,05-0,78; p = 0,019)⁴⁶. En los 4 ensayos clínicos fundamentales de los 4 ACOD comercializados frente a warfarina, también se ha analizado de manera general el riesgo de infarto de miocardio, y se ha observado una reducción no significativa con los anti-Xa, si bien la reducción numérica fue mayor con el rivaroxabán, y un aumento significativo con el dabigatrán (riesgo relativo [RR] = 1,38; IC95%, 1,1-1,7; p = 0,005)⁴⁷. En un registro danés, en su conjunto, los ACOD fueron superiores a la warfarina en cuanto al riesgo de infarto de miocardio, sin diferencias significativas entre ellos⁴⁸. Sin embargo, en un reciente metanálisis en el que se analizaron 28 ensayos clínicos con 196.761 pacientes incluidos, se observó que el tratamiento con rivaroxabán se asoció con el riesgo más bajo de sufrir un infarto de miocardio, seguido del apixabán y el edoxabán, mientras que el riesgo fue mayor con el dabigatrán. En consecuencia, los autores concluyeron que estas diferencias en el riesgo de infarto de miocardio podrían influir a la hora de escoger el mejor tratamiento anticoagulante⁴⁹.

Al analizar individualmente cada ensayo clínico fundamental, aunque en el estudio RE-LY se observó un aumento no significativo del riesgo de infarto de miocardio en comparación con warfarina⁵⁰, en 2 metanálisis sí se ha observado un aumento significativo^{51,52}. Estos resultados podrían estar en relación con que el dabigatrán estimula la actividad plaquetaria y la expresión del receptor de trombina plaquetaria⁵³.

En el estudio ROCKET-AF, si bien los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio tenían más enfermedades asociadas, excepto ictus, (figura 2) y mayor riesgo de eventos cardíacos, los beneficios del rivaroxabán frente a la warfarina fueron independientes de los antecedentes de infarto de miocardio. Sin embargo, en los que tenían antecedentes de infarto de miocardio, en comparación con warfarina, se observó una reducción no significativa del 14% (OR = 0,86; IC95%, 0,73-1,00; p = 0,0509) en los eventos cardíacos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o angina inestable) con el rivaroxabán⁵⁴. En un metanálisis de 9 ensayos clínicos, con cerca de 54.000 pacientes incluidos, en comparación con el grupo de control, el rivaroxabán redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio en un 18% (OR = 0,82; IC95%, 0,72-0,94; p = 0,004)⁵⁵. Los estudios en práctica clínica real han confirmado estos buenos resultados con rivaroxabán. Así en el estudio RELIEF, en comparación con warfarina, el rivaroxabán redujo significativamente el riesgo de la variable compuesta por ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, hemorragia cerebral, otras hemorragias intracraniales no traumáticas e infarto de miocardio en un 46% (HR = 0,54; IC95%, 0,31-0,92)⁵⁶. En el estudio XANTUS, la incidencia de infarto de miocardio durante el seguimiento fue de tan solo 0,4/100 pacientes-año⁵⁷. Más recientemente, en una cohorte española de pacientes con FA no valvular tratados con rivaroxabán durante 2 años, la mortalidad cardiovascular fue del 1,8% y no se reportó ningún caso de infarto de miocardio no mortal⁵⁸.

En el estudio ARISTOTLE, los beneficios del apixabán frente a la warfarina en cuanto a la eficacia y seguridad fueron consistentes, independientemente de los antecedentes de cardiopatía isquémica, si bien hubo una reducción no significativa de infarto de miocardio con el apixabán⁵⁹. En el ENGAGE AF-TIMI 48, si bien el efecto en el riesgo de infarto de miocardio fue muy similar entre el edoxabán 60 mg y la warfarina, hubo un aumento no significativo con la dosis de 30 mg⁶⁰.

En la figura 3 se señala el impacto que tienen los diferentes ACOD en el riesgo de infarto de miocardio en comparación con warfarina en los diferentes ensayos clínicos principales. En resumen, hubo una tendencia a un mayor riesgo con ambas dosis de dabigatrán y edoxabán 30 mg, y

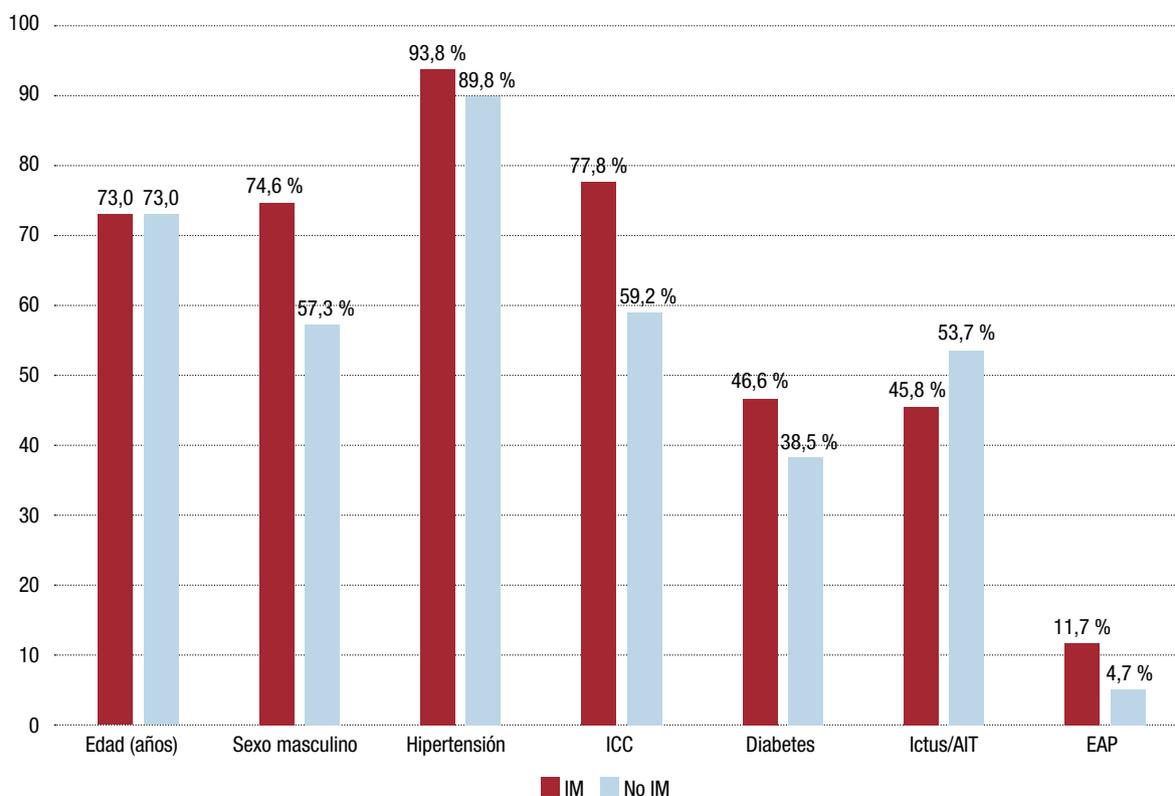


Figura 2. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF⁵⁴ en función de la presencia de infarto de miocardio (n = 2.468; 17,3%). AIT: accidente isquémico transitorio; EAP: enfermedad arterial periférica; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IM: infarto de miocardio.

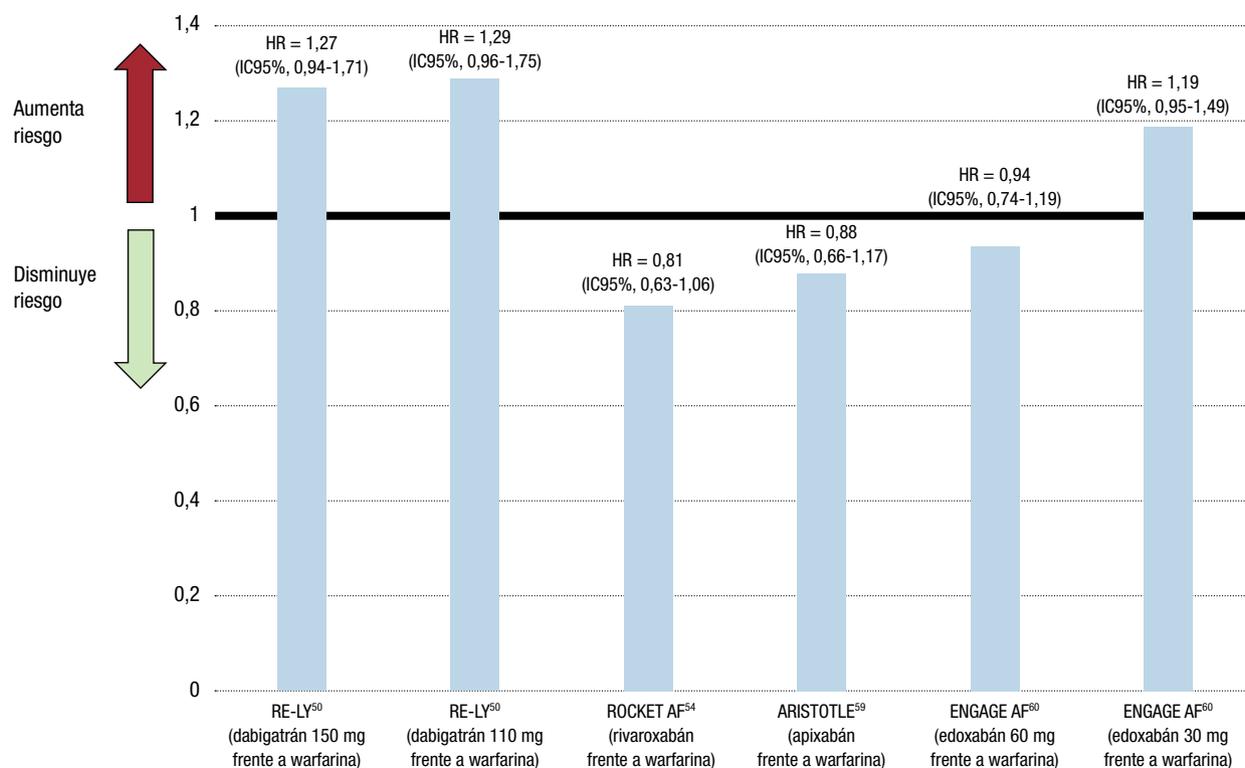


Figura 3. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF en función de la presencia de infarto de miocardio. AIT: accidente isquémico transitorio

una tendencia a un menor riesgo con el resto de las opciones terapéuticas, que fue numéricamente superior con el rivaroxabán^{42,50,54,59-62}.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA EN EL PACIENTE CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Aproximadamente un 5-15% de los pacientes con FA y cardiopatía isquémica requerirán en algún momento una intervención coronaria percutánea. La doble antiagregación disminuye el riesgo de complicaciones isquémicas tras una revascularización percutánea. Pero también aumenta de manera significativa el riesgo de hemorragias cuando se administra conjuntamente con la anticoagulación^{15,17,63,64}.

En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos que han analizado si el tratamiento antitrombótico triple con doble antiagregación y AVK está justificada o si basta con el tratamiento doble con anticoagulación y un antiagregante plaquetario para prevenir el riesgo de complicaciones isquémicas y tromboembólicas, además de disminuir el riesgo hemorrágico. En el estudio WOEST, se incluyó a pacientes que requiriesen tomar anticoagulantes orales (no solo por FA) y fuesen a someterse a intervención coronaria percutánea. En comparación con el tratamiento antitrombótico triple con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y AVK, la combinación de clopidogrel y AVK se asoció con una reducción significativa en el riesgo hemorrágico, sin un aumento en la tasa de eventos tromboticos⁶⁵.

Con respecto a los ACOD, se han publicado los estudios PIONEER AF-PCI (rivaroxabán), RE-DUAL PCI (dabigatrán), AUGUSTUS (apixabán) y más recientemente, el ENTRUST-AF PCI (edoxabán)⁶⁶⁻⁶⁹. Aunque en el diseño y las variables de eficacia y seguridad hay diferencias relevantes entre los diferentes estudios, en general muestran que el tratamiento antitrombótico doble con un antiagregante y un ACOD se asoció significativamente con menos hemorragias en comparación con el tratamiento antitrombótico triple (con edoxabán no alcanzó significación estadística), sin aumento de los eventos isquémicos⁶⁶⁻⁶⁹. Además, el estudio AUGUSTUS demostró que el tratamiento antitrombótico doble con AVK o apexabán se asociaba con menor riesgo hemorrágico que con el tratamiento antitrombótico triple con AVK o apexabán, y que el ACOD se asociaba con menos hemorragias que con AVK, independientemente de que el tratamiento antitrombótico fuese doble o triple⁶⁸. En consecuencia, a la luz de todas estas evidencias y de recientes metanálisis^{70,71}, el tratamiento antitrombótico triple con AVK no puede seguir considerándose como el tratamiento estándar habitual para el tratamiento del paciente con FA no valvular que va a someterse a intervención coronaria percutánea. De acuerdo con la última guía, para el paciente con alto riesgo de eventos isquémicos se recomienda el tratamiento antitrombótico triple de 1 a 6 meses y posteriormente hasta los 12 meses el tratamiento doble (anticoagulación más un antiagregante), mientras que para el paciente con elevado riesgo hemorrágico se recomienda bien el tratamiento triple durante 1 mes y luego el tratamiento antitrombótico doble (anticoagulación más un antiagregante) hasta los 12 meses, bien el tratamiento antitrombótico doble desde el inicio. En todos los casos, a partir del año se recomienda solo la anticoagulación oral, y son preferibles los ACOD a los AVK^{72,73}.

Subestudios del PIONEER AF-PCI indican que los resultados en cuanto a las variables de seguridad (hemorragias) y de eficacia (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, trombosis del *stent* o ictus isquémico/embolia sistémica) concordaban independientemente de que se tratara de una revascularización urgente o electiva, del acceso (femoral o radial), de la arteria coronaria implicada y del tipo o la longitud de los *stents* o su número⁷⁴. Igualmente, el beneficio del rivaroxabán en cuanto a la reducción del riesgo hemorrágico fue independiente de la estabilidad de la INR con warfarina⁷⁵. Además, los ingresos tanto de origen cardiovascular como por hemorragia fueron menos frecuentes en los grupos tratados con rivaroxabán⁶⁶. Asimismo, al considerar al paciente de manera integral, las estrategias de tratamiento basadas en rivaroxabán se asociaron con menor coste que el tratamiento antitrombótico triple con AVK y doble antiagregación⁷⁶.

BENEFICIOS DEL RIVAROXABÁN PARA EL PACIENTE CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (SIN FIBRILACIÓN AURICULAR)

El tratamiento antitrombótico es esencial en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares en el paciente con cardiopatía isquémica. El tratamiento antiagregante hoy se considera la base del tratamiento antitrombótico en el paciente con cardiopatía isquémica crónica. No obstante, la anticoagulación podría desempeñar un papel positivo en este contexto. Así, el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus) fue menor en los pacientes con infarto de miocardio tratados con warfarina, con o sin ácido acetilsalicílico, en comparación con el ácido acetilsalicílico solo, pero se acompañó de mayor riesgo hemorrágico⁷⁷. Sin embargo, con respecto a los ACOD, el único del que se han demostrado beneficios clínicos en el paciente con cardiopatía isquémica sin FA ha sido el rivaroxabán a la dosis «vascular» (2,5 mg 2 veces al día). En el estudio RE-DEEM con dabigatrán, si bien se redujo la actividad antiagregante en los pacientes con un infarto de miocardio reciente, hubo un aumento del riesgo hemorrágico en dependencia de la dosis⁷⁸. En el estudio APPRAISE-2, en pacientes con un riesgo elevado tras un síndrome coronario agudo, la adición de apexabán 5 mg 2 veces al día al tratamiento antiagregante no redujo el riesgo de recidiva de complicaciones isquémicas y aumentó el riesgo de hemorragias graves⁷⁹.

En cambio, el rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día se ha demostrado beneficioso en el paciente con cardiopatía isquémica, tanto en el contexto agudo como en el crónico. Así, en el estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51 en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente, el tratamiento con rivaroxabán añadido al tratamiento antiagregante estándar redujo el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus en comparación con placebo, si bien hubo un incremento del riesgo de hemorragias mayores y de hemorragia intracraneal, pero no de hemorragias mortales⁸⁰. En el estudio GEMINI-ACS-1 en pacientes con un síndrome coronario agudo, se observó el mismo riesgo de hemorragias clínicamente significativas al añadir rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día o ácido acetilsalicílico 100 mg/día al tratamiento de base con clopidogrel (44%) o ticagrelor (56%)⁸¹. En pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica estable (cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica), en comparación con ácido acetilsalicílico 100 mg/día en monoterapia, la combinación de rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día y ácido acetilsalicílico 100 mg/día se asoció con reducciones significativas del 24% del riesgo de complicaciones cardiovasculares graves, del 22% del riesgo de muerte de origen cardiovascular y del 18% del riesgo de muerte por cualquier causa. Aunque hubo mayor riesgo de hemorragias mayores, el de hemorragia mortal fue similar. En términos absolutos, la reducción de la mortalidad cardiovascular y general fue mucho mayor que el riesgo de hemorragia mortal (tabla 3)⁸². El análisis ulterior del estudio COMPASS realizado específicamente en pacientes con cardiopatía isquémica mostró resultados acordes con los generales del estudio, con un beneficio clínico neto y una reducción significativa del 23% a favor del rivaroxabán (tabla 4)⁸³. A raíz del estudio COMPASS, la última guía de práctica clínica europea para el tratamiento del paciente con síndrome coronario crónico recomienda el uso de rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día añadido al ácido acetilsalicílico para los pacientes con enfermedad coronaria multivaso o después de 1 año tras el infarto de miocardio³⁵.

DISCUSIÓN

Para conseguir una protección completa en el paciente con FA no debemos limitarnos al intento de disminuir el riesgo de ictus o embolia sistémica, sino también el de otras complicaciones cardiovasculares como el infarto de miocardio o la muerte de causa cardiovascular. Esto es particularmente relevante en el paciente con FA y antecedentes de cardiopatía isquémica. Por lo tanto, el tratamiento

Tabla 3

Resultados principales del estudio COMPASS

	Rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/día + AAS 100 mg 1 vez/día (%)	AAS 100 mg 1 vez/día (%)	Reducción absoluta del riesgo (%)	HR	IC95%
Eficacia					
CCVG	4,1	5,4	-1,3	0,76	0,66-0,86
Infarto de miocardio	1,9	2,2	-0,3	0,86	0,70-1,05
Ictus	0,9	1,6	-0,7	0,58	0,44-0,76
Hospitalización CV	14,2	15,3	-1,1	0,92	0,86-1,00
Seguridad					
Hemorragia mayor	3,1	1,9	-1,2	1,70	1,40-2,05
Hemorragia intracraneal	0,3	0,3	–	1,16	0,67-2,00
Mortalidad					
Muerte CV	1,7	2,2	-0,5	0,78	0,64-0,96
Muerte por cualquier causa	3,4	4,1	-0,7	0,82	0,71-0,96
Hemorragia mortal	0,2	0,1	-0,1	1,49	0,67-3,33

Tabla elaborada con datos de Eikelboom et al⁸². AAS: ácido acetilsalicílico; CCVG: complicaciones cardiovasculares graves (muerte CV, infarto de miocardio, ictus); CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4

Resultados principales del estudio COMPASS en el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria estable

	Rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/día + AAS 100 mg 1 vez/día (%)	AAS 100 mg 1 vez/día (%)	Reducción absoluta del riesgo (%)	HR	IC95%
Eficacia					
CCVG	4	6	-2	0,74	0,65-0,86
Infarto de miocardio	2	2	–	0,86	0,70-1,05
Ictus	1	2	-1	0,56	0,42-0,75
Muerte CV	2	2	–	0,75	0,60-0,93
Muerte por cualquier causa	3	4	-1	0,77	0,65-0,90
Seguridad					
Hemorragia mayor	3	2	-1	1,66	1,37-2,03
Hemorragia intracraneal	< 1	< 1	–	1,12	0,64-1,96
Hemorragia mortal	< 1	< 1	–	1,55	0,67-3,58
Beneficio clínico neto*	5	6	-1	0,78	0,69-0,90

Tabla elaborada con datos de Connolly et al⁸³. AAS: ácido acetilsalicílico; CCVG: complicaciones cardiovasculares graves (muerte CV, infarto de miocardio, ictus); CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*Muerte CV, ictus, infarto de miocardio, hemorragia mortal o sintomática en órgano crítico.

antitrombótico más adecuado debería buscar este doble objetivo. En este sentido, para la valoración integral del paciente es importante tener en cuenta el beneficio clínico neto, donde se toma en consideración no solo el riesgo de ictus o hemorragia, sino también el de otras variables como la muerte o el infarto de miocardio. Así, en un reciente trabajo se ha observado el mayor beneficio clínico neto del rivaroxabán en comparación con la warfarina, principalmente por mayor reducción de los eventos isquémicos y de las hemorragias mortales o de órgano crítico⁸⁴.

En cuanto a cuál es el mejor tratamiento antitrombótico para conseguir este doble objetivo, aunque está demostrado que los AVK disminuyen tanto el riesgo de ictus como el de eventos isquémicos, esto solo ocurre cuando el tiempo en rango terapéutico es óptimo⁴¹⁻⁴⁴. Lamentablemente, el control adecuado de la anticoagulación con los AVK se alcanza en un porcentaje inadmisiblemente bajo de pacientes⁸⁵. En consecuencia, los ACOD son una mejor opción, ya que en comparación con warfarina poseen en general un mejor perfil de eficacia y seguridad¹⁶. Aunque todos los ACOD se han demostrado eficaces en cuanto a la reducción del riesgo de ictus, parece que no todos ofrecerían la misma protección en cuanto a la prevención de los eventos isquémicos, y el rivaroxabán es el que

ofrecería un perfil más favorable en este sentido, con un descenso significativo del 18% del riesgo de infarto de miocardio⁸⁵. Esto es biológicamente plausible, pues no solo ejerce su efecto en la cascada de la coagulación mediante la inhibición directa del factor Xa, sino que también actúa en la activación plaquetaria y componentes esenciales de la aterotrombosis, lo que proporciona una protección vascular adicional^{86,87}. En ese sentido, en los últimos años se ha desarrollado un programa amplio de investigación con rivaroxabán tanto en el paciente con FA como con cardiopatía isquémica; son varios los ensayos clínicos en este contexto que apoyan el uso del rivaroxabán como tratamiento de primera línea en el abordaje del paciente con FA y enfermedad coronaria (tabla 5)^{37,61,66,80-82}.

Aunque la antiagregación es uno de los pilares del tratamiento del paciente con enfermedad coronaria, se ha demostrado que en el paciente anticoagulado la adición de un antiagregante no disminuye los eventos cardiovasculares y sí incrementa el riesgo hemorrágico^{36,37}. Solo estaría justificado añadir un antiagregante al tratamiento del paciente anticoagulado, principalmente ACOD, en el caso de intervención coronaria percutánea, concretamente un único antiagregante, y reservar la doble antiagregación para los pacientes con mayor riesgo de eventos isquémicos y solo un corto tiempo^{72,73}.

Tabla 5
Estudios con el rivaroxabán en pacientes con cardiopatía isquémica (con o sin fibrilación auricular)

Estudios	Población	Grupos	Resultados principales
<i>Cardiopatía isquémica (sin fibrilación auricular basal)</i>			
ATLAS ACS 2-TIMI 51 ⁸⁰	15.526 pacientes con SCA reciente	Rivaroxabán 5 mg 2 veces/día, rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/día o placebo, añadidos al tratamiento estándar	El rivaroxabán redujo el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus y aumentó el de hemorragias mayores y de hemorragia intracraneal, pero no de hemorragia mortal
GEMINI-ACS-1 ⁸¹	3.037 pacientes con angina inestable, SCASEST o IAMCEST, con biomarcadores cardiacos positivos y cambios isquémicos en el electrocardiograma o lesión aterosclerótica culpable detectada en la coronariografía	Rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/día o AAS 100 mg 1 vez/día añadidos a clopidogrel o ticagrelor	Las hemorragias clínicamente significativas no relacionadas con la revascularización coronaria fueron similares en ambos grupos
COMPASS ⁸²	27.395 pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o ambas)	Rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/día más AAS 100 mg 1 vez/día, rivaroxabán 5 mg 2 veces/día o AAS 100 mg 1 vez/día	En comparación con el AAS, el rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/día más AAS se asoció con menos eventos cardiovasculares y mayor riesgo de hemorragias mayores, aunque no de hemorragias intracraneales ni mortales
<i>Fibrilación auricular</i>			
ROCKET-AF ⁶¹	14.264 pacientes con FA no valvular y alto riesgo de ictus	Rivaroxabán 20 mg 1 vez/día (15 mg si aclaramiento creatinina 30-49 ml/min) o warfarina	En comparación con warfarina, la eficacia del rivaroxabán para la reducción de ictus o embolia sistémica fue al menos similar (superior en la población tratada de seguridad), con un riesgo similar de hemorragias mayores, pero menor de hemorragia intracraneal y mortal
<i>Fibrilación auricular y cardiopatía isquémica</i>			
PIONEER AF-PCI ⁶⁶	2.124 pacientes con FA no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea	Rivaroxabán 15 mg 1 vez/día (10 mg si aclaramiento creatinina 15-49 ml/min) + iP2Y ₁₂ , rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/día + doble antiagregación o AVK más doble antiagregación	En comparación con el tratamiento tradicional con AVK y doble antiagregación, ambas dosis de rivaroxabán se asociaron con menor riesgo de hemorragias clínicamente significativas. La eficacia en cuanto a la prevención de eventos isquémicos fue similar en los 3 grupos
AFIRE ³⁷	2.236 pacientes japoneses con FA que se hubieran sometido a revascularización (percutánea o quirúrgica) al menos 1 año antes o enfermedad coronaria confirmada angiográficamente que no requirieran revascularización	Rivaroxabán (15 mg 1 vez/día; 10 mg si aclaramiento creatinina 15-49 ml/min) o rivaroxabán más antiagregación simple	El estudio se interrumpió precozmente por aumento de mortalidad en el grupo de tratamiento combinado. La eficacia (ictus, embolia sistémica, infarto de miocardio, angina inestable que requiriese revascularización o muerte por cualquier causa) fue similar en ambos grupos. El rivaroxabán en monoterapia redujo (41%) el riesgo de hemorragias mayores significativamente más que la combinación

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; iP2Y₁₂: inhibidores del receptor P2Y₁₂; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

CONCLUSIONES

Aunque el objetivo principal en el paciente con FA es la reducción del riesgo de ictus mediante el tratamiento antitrombótico adecuado, sigue habiendo un importante riesgo residual de eventos isquémicos, particularmente infarto de miocardio y muerte de origen cardiovascular, a pesar de la adecuada anticoagulación, lo cual exige un tratamiento protector más completo. En un programa amplio de ensayos clínicos, se ha demostrado que el rivaroxabán reduce significativamente el riesgo de infarto de miocardio y proporciona un beneficio clínico neto que va más allá de la reducción del riesgo de ictus, pues además es capaz de proporcionar una mayor protección vascular.

AGRADECIMIENTOS

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la redacción de este manuscrito, con financiación de Bayer Hispania.

CONFLICTO DE INTERESES

E. Alegría Ezquerro ha participado ocasionalmente en consultorías para Bayer. M.A. Fernández Fernández ha recibido remuneraciones por colaboraciones con Bayer y Pfizer. J.M. Vazquez Rodríguez ha reci-

bido gratificaciones por participar en actos científicos, actividades docentes o consejo científico de Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim y Daichii Sankyo. O. Díaz Castro ha recibido remuneraciones por participación en programas de formación y asesoría por parte de Boehringer, Bayer y Pfizer/BMS. M. Bravo Amaro ha participado en consultoría para Bayer y ha colaborado en actividades científicas y formativas con Pfizer, Bayer, Boehringer, Amgen, MSD, Rovi. R. Agra Bermejo, R. Ríos Vázquez y J. Martí-Almor no tienen conflictos de intereses en relación con esta publicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76:2289-2304.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50.
- 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.
- Hecker S, Marten L, Keller S, et al. Effectiveness and safety of rivaroxabán therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016;115:939-949.
- Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2508-2521.

6. Marte T, Saely CH, Schmid F, Koch L, Drexler H. Effectiveness of atrial fibrillation as an independent predictor of death and coronary events in patients having coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2009;103:36-40.
7. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Edvardsson N, García Rodríguez LA. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events after atrial fibrillation diagnosis. *Int J Cardiol.* 2009;136:186-192.
8. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2011;305:2080-2087.
9. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174:107-114.
10. O'Neal WT, Sangal K, Zhang ZM, Soliman EZ. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly. *Clin Cardiol.* 2014;37:750-755.
11. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2015;131:1843-1850.
12. Pastori D, Pignatelli P, Angelico F, et al. Incidence of myocardial infarction and vascular death in elderly patients with atrial fibrillation taking anticoagulants: relation to atherosclerotic risk factors. *Chest.* 2015;147:1644-1650.
13. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1555-1566.
14. Chao TF, Huang YC, Liu CJ, et al. Chen, Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm.* 2014;11:1941-1947.
15. Verheugt FWA, Ten Berg JM, Storey RF, Cuisset T, Granger CB. Antithrombotics: from aspirin to DOACs in coronary artery disease and atrial fibrillation (Part 3/5). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:699-711.
16. 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.
17. Andrade JG, Deyell MW, Wong GC, Macle L. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and coronary disease demystified. *Can J Cardiol.* 2018;34:1426-1436.
18. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, Rienstra M. Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? *Circulation.* 2015;131:1824-1826.
19. Shahid F, Pastori D, Violi F, Lip GYH. Prognostic and therapeutic implications of vascular disease in patients with atrial fibrillation. *Pharmacol Res.* 2018;132:149-159.
20. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5).
21. Wejbs B, Pisters R, Haest RJ, et al. Patients originally diagnosed with idiopathic atrial fibrillation more often suffer from insidious coronary artery disease compared to healthy sinus rhythm controls. *Heart Rhythm.* 2012;9:1923-1929.
22. He J, Yang Y, Zhang G, Lu XH. Clinical risk factors for new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15960.
23. Shiyovich A, Axelrod M, Gilutz H, Plakht Y. Early versus late new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction: differences in clinical characteristics and predictors. *Angiology.* 2019;70:921-928.
24. Verheugt FW, Ambrosio G, Atar D, et al. Outcomes in newly diagnosed atrial fibrillation and history of acute coronary syndromes: insights from GARFIELD-AF. *Am J Med.* 2019 Jul 12. [Epub ahead of print].
25. Avdagić H, Iveljić I, Jahić E, et al. New-onset atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting for left main disease. *Med Glas (Zenica).* 2019;16(2).
26. Lieder H, Breithardt G, Heusch G. Fatal attraction - A brief pathophysiology of the interaction between atrial fibrillation and myocardial ischemia. *Int J Cardiol.* 2018;254:132-135.
27. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Adv Med Sci.* 2018;63:30-35.
28. Sandoval Y, Smith SW, Thordson SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2079-2087.
29. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med.* 2016;11:199-204.
30. Ciftci O, Yilmaz KC, Karacaglar E, Yilmaz M, Ozin B, Muderrisoglu IH. The novel CHA2DS2-VASC-FSH score is predictive of severe coronary artery disease on coronary angiography in patients with atrial fibrillation and unstable symptoms. *Eurasian J Med.* 2019;51:165-171.
31. Li YG, Bisson A, Bodin A, et al. C2 HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a French nationwide study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012546.
32. Rivera-Caravaca JM, Marin F, Esteve-Pastor MA, et al. Usefulness of the 2MACE score to predicts adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;120:2176-2181.
33. Polovina M, Dikic D, Vlajkovic A, et al. Adverse cardiovascular outcomes in atrial fibrillation: validation of the new 2MACE risk score. *Int J Cardiol.* 2017;249:191-197.
34. Lip GYH, Lin YJ, et al. Age threshold for the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: insights into the optimal assessment of age and incident comorbidities. *Eur Heart J.* 2019;40:1504-1514.
35. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
36. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2014;129:1577-1585.
37. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2019 Sep 2. [Epub ahead of print].
38. Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. *Am Heart J.* 2016;179:77-86.
39. Lee SR, Rhee TM, Kang DY, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Meta-analysis of oral anticoagulant monotherapy as an antithrombotic strategy in patients with stable coronary artery disease and nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019;124:879-885.
40. Lam DH, Bell SM, Hira RS. Concomitant use of antiplatelets and anticoagulants in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation: what do recent clinical trials teach us? *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20:4.
41. Olsson SB, Executive Steering Committee of the SIII. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1691-1698.
42. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
43. Clemens A, Fraessdorf M, Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:599-615.
44. Pastori D, Pignatelli P, Saliola M, et al. Inadequate anticoagulation by vitamin K antagonists is associated with major adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;201:513-516.
45. Chai-Adisakospha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2012-2020.
46. Fukumachi D, Okumura Y, Yokoyama K, et al. Adverse clinical events in Japanese atrial fibrillation patients with and without coronary artery disease-findings from the SAKURA AF Registry. *Curr Med Res Opin.* 2019 Jul 29:1. [Epub ahead of print].
47. Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol.* 2015;178:8-9.
48. Lee CJ, Gerdts TA, Carlson N, et al. Risk of myocardial infarction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:17-26.
49. Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. *Angiology.* 2019;3319719874255.
50. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation.* 2012;125:669-676.
51. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:397-402.
52. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000515.
53. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, et al. Dabigatran enhances platelet reactivity and platelet thrombin receptor expression in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2017;15:473-476.
54. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35:233-241.
55. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis.* 2013;24:628-635.
56. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation—The RELIEF study. *Int J Cardiol.* 2016;203:882-884.
57. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145-1153.
58. Pérez Cabeza AI, González Correa JA, Chinchurreta Capote PA, et al. Drug persistence and outcomes in a cohort of patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban after 2 years of follow-up in clinical practice. *Future Cardiol.* 2018;14(3s):9-16.
59. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol.* 2013;170:215-220.
60. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
61. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
62. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
63. Saito Y, Kobayashi Y. Triple therapy: A review of antithrombotic treatment for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2019;73:1-6.

64. Dalgaard F, Jones WS, Piccini JP. Atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e008269.
65. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an openlabel, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107-1115.
66. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423-2434.
67. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377:1513-1524.
68. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-1524.
69. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019 Sep 2. [Epub ahead of print].
70. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol.* 2019 Jun 19. [Epub ahead of print].
71. Mishra A, Singh M, Acker WW, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74:82-90.
72. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213-260.
73. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165.
74. Kerneis M, Gibson CM, Chi G, et al. Effect of procedure and coronary lesion characteristics on clinical outcomes among atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the PIONEER AF-PCI Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 9;11:626-634.
75. Kerneis M, Yee MK, Mehran R, et al. Association of International Normalized Ratio stability and bleeding outcomes among atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e007124.
76. Korjian S, Daaboul Y, Laliberté F, et al. Cost implications of anticoagulation strategies after percutaneous coronary intervention among patients with atrial fibrillation (A PIONEER-AF PCI analysis). *Am J Cardiol.* 2019;123:355-360.
77. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:969-974.
78. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2781-2789.
79. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708.
80. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.
81. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2017;389:1799-1808.
82. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-1330.
83. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:205-218.
84. Barnett AS, Cyr DD, Goodman SG, et al. Net clinical benefit of rivaroxaban compared with warfarin in atrial fibrillation: Results from ROCKET AF. *Int J Cardiol.* 2018;257:78-83.
85. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769-776.
86. Coppens M, Weitz JI, Eikelboom JWA. Synergy of dual pathway inhibition in chronic cardiovascular disease. *Circ Res.* 2019;124:416-425.
87. Barrios V, Almendro-Delia M, Facila L, et al. Rivaroxaban: searching the integral vascular protection. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:719-28.