

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

Intervención coronaria percutánea y anticoagulantes orales

Juan M. Ruiz-Nodar*, Fernando Torres Mezcúa y Cristina Cambra Poveda

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

Palabras clave:

Fibrilación auricular
Intervención coronaria percutánea
Stent
Anticoagulación oral
Anticoagulantes orales de acción directa
Antagonistas de la vitamina K
Clopidogrel

RESUMEN

Los pacientes con anticoagulación oral crónica sometidos a intervención coronaria percutánea constituyen una población con alto riesgo y gran comorbilidad. Se trata de una población en crecimiento y con un pronóstico complejo por los eventos isquémicos y hemorrágicos que pueden padecer en el corto, medio y largo plazo. El tratamiento antitrombótico es sin duda uno de los aspectos fundamentales que considerar en esta población y el que más impacto pronóstico puede generar. El mantenimiento de la anticoagulación oral es el aspecto prioritario en esta población. En los últimos años se han estudiado diferentes regímenes antitrombóticos buscando fundamentalmente una reducción de eventos hemorrágicos, sin penalizar la eficacia. Para ello se ha estudiado sobre todo acortar la duración de la doble antiagregación añadida a la anticoagulación y el uso de antiagregantes plaquetarios en monoterapia, fundamentalmente el clopidogrel, además del anticoagulante oral. Actualmente la llegada de los anticoagulantes orales de acción directa ha generado una gran expectación e ilusión. Estos fármacos, con un mejor perfil de seguridad que los anticoagulantes dicumarínicos, pueden aportar en este contexto importantes mejoras pronósticas. Hay 3 ensayos clínicos con anticoagulantes orales de acción directa en este paciente tan complejo y, junto con otro que se encuentra en fase de seguimiento, es posible que contribuyan a modificar la práctica clínica habitual de forma relevante en los próximos años.

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.

Percutaneous Coronary Intervention and Oral Anticoagulation

ABSTRACT

Patients on long-term oral anticoagulation therapy who are scheduled to undergo a percutaneous coronary intervention are a high-risk population with a large number of comorbid conditions. This is a growing population that has a complicated prognosis because ischemic and bleeding events can occur over the short, medium and long term. Antithrombotic therapy, without doubt a key consideration in these patients, could have a substantial impact on prognosis. Maintenance therapy with oral anticoagulants is also a priority. Over the last few years, several antithrombotic regimens have been investigated with the principle aim of reducing hemorrhagic events while maintaining efficacy. To this end, studies have focused on: (i) shortening the duration of the dual antiplatelet therapy added to anticoagulation; and (ii) the use of antiplatelet monotherapy, particularly clopidogrel, along with an oral anticoagulant. Recently, the emergence of direct oral anticoagulants has generated great hope and excitement. These new drugs, which have a better safety profile than dicoumarinic anticoagulants, could produce substantial prognostic improvements in this context. The results of three clinical trials of direct oral anticoagulants in these highly complex patients are currently available. Their findings, together with another trial that is now in the follow-up phase, have the potential to substantially modify our usual clinical practice in coming years.

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
Percutaneous coronary intervention
Stent
Oral anticoagulation
Direct oral anticoagulants
Vitamin K antagonists
Clopidogrel

*Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica, 2.ª pl., Hospital General Universitario de Alicante, Maestro Alonso s/n, 03010 Alicante, España.
Correo electrónico: ruiz_jmi@gva.es (J.M. Ruiz-Nodar).

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales
 ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 ICP: intervención coronaria percutánea
 TAPT: tratamiento antiagregante plaquetario triple

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con anticoagulación oral (ACO) crónica sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) constituyen una población con alto riesgo y gran comorbilidad. Su tratamiento antitrombótico óptimo ha sido, es y seguirá siendo un motivo de discusión y de estudio en el mundo de la cardiología intervencionista.

La existencia de una población, importante y en crecimiento, con indicación de ACO que es revascularizada percutáneamente y, por lo tanto, va a requerir antiagregación, ha llevado en los últimos años a estudiar la mejor combinación antitrombótica tanto en intensidad como en duración.

La doble antiagregación es necesaria para prevenir la trombosis del *stent*, pero no suficiente para prevenir el ictus, y viceversa: la ACO previene el ictus, pero no la aparición de eventos isquémicos en la fase aguda y subaguda^{1,2}.

No cabe duda de que los regímenes más eficaces basados en ACO y doble antiagregación (combinación que se conoce como tratamiento triple) tienen el inconveniente de una tasa de hemorragia alta, que en muchos pacientes puede contraindicarlos. Por otro lado, indicar regímenes menos intensos en aras de la seguridad puede tener el problema de un aumento de los eventos isquémicos, como la trombosis subaguda del *stent*, tras las primeras semanas o meses del evento agudo.

Este difícil equilibrio entre eficacia y seguridad ha hecho que las guías de práctica clínica de los últimos años hayan ido modificando sus recomendaciones con base en los nuevos estudios y la evidencia generada.

Las ventajas que los ACO de acción directa (ACOD) pueden aportar en este contexto son de mucho interés. Hay 3 ensayos clínicos con ACOD en este paciente tan complejo y, junto con otro que se encuentra en fase de seguimiento, es posible que contribuyan a modificar la práctica clínica habitual de forma relevante en los próximos años. Pero lo seguro es que este seguirá siendo uno de los temas candentes en el campo del tratamiento antitrombótico, por tratarse de una población con grandes mortalidad y tasas de eventos isquémicos y hemorrágicos a la que siempre habrá que procurar los beneficios de nuevos fármacos o nuevas estrategias.

En este artículo se revisan la evidencia y los estudios más relevantes y novedosos en este campo. Se comentan además aspectos fundamentales que se debe tener en cuenta para decidir la estrategia de tratamiento óptima.

PREVALENCIA DE ANTIACOAGULACIÓN ORAL CRÓNICA EN LA INTERVENCIÓN CORONARIA E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA

Entre un 6 y un 8% de los pacientes que se someten a ICP tienen indicación de anticoagulación por afecciones como la fibrilación auricular (FA), válvulas mecánicas o enfermedad tromboembólica venosa. La causa más frecuente es la FA³, que supone casi un 60% de estas indicaciones. La FA es la arritmia persistente más frecuente en los países desarrollados. Según la mayor parte de los registros, la prevalencia de FA en la población general se sitúa entre el 1 y el 2%^{4,5}. Sabemos además que su prevalencia aumenta con la edad hasta el

punto de duplicarse con cada década de la vida, de tal manera que, como recoge el estudio OFRECE, la prevalencia de FA alcanza cerca del 16% de los mayores de 80 años⁵.

Cabe destacar que, según el registro AFCAS, hasta el 34% de los pacientes con FA tienen enfermedad coronaria, y el 21% de ellos requiere revascularización⁴. Y viéndolo desde otro prisma, de los pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo (SCA) y se someten a ICP, un 5-21% tienen FA^{5,6}.

Aunque en la mayoría de los casos el SCA se presenta en un paciente con FA crónica, puede ocurrir que los pacientes se presenten con FA *de novo* en el seno de un infarto de miocardio. Según datos del registro AMIS plus, se estima que el 0,8% de los pacientes con SCA que ingresan en ritmo sinusal tienen FA antes del alta⁷. Este porcentaje cuestiona si el infarto agudo de miocardio predispone a la FA. Por otro lado, un estudio observacional prospectivo, realizado en 527 pacientes que habían acudido con SCA con elevación del ST y se sometieron a angioplastia primaria, observó que hasta el 15,4% de ellos presentaban FA en el primer año tras el evento, y que se asociaba significativamente con la edad, el *shock* cardiogénico al ingreso y la disfunción sistólica⁸.

Es muy importante saber que los pacientes con FA que se someten a ICP tienen peor pronóstico, y esto ocurre por varias razones: son pacientes con más edad y comorbilidades, y tienen con más frecuencia insuficiencia cardíaca congestiva, accidentes cerebrovasculares y complicaciones hospitalarias⁹. Cabe destacar que son pacientes cuya manifestación isquémica más frecuente es el SCA sin elevación del segmento ST, y en ellos se realizan menos intervenciones invasivas durante el ingreso¹⁰.

Otro aspecto que afecta al peor pronóstico de estos pacientes es la necesidad de medicación anticoagulante y antiagregante durante el seguimiento. Todas las combinaciones de fármacos antitrombóticos generan un aumento de los eventos hemorrágicos, por lo que es fundamental decidir el régimen antitrombótico óptimo, basado muchas veces en un difícil equilibrio entre eficacia y seguridad, pero al que siempre deben aplicarse todas las medidas de conocida utilidad para disminuir las complicaciones hemorrágicas^{3,11}.

SUSPENSIÓN DE LA ANTIACOAGULACIÓN ORAL PARA EL CATETERISMO

En cuanto al tratamiento de los pacientes anticoagulados que requieren ICP, hay diferentes publicaciones que muestran resultados similares.

El primer estudio que analiza no suspender los ACO frente al uso de terapias puente con heparina de bajo peso molecular, que venía siendo la práctica habitual, fue publicado por un grupo finlandés. Realizaron un registro retrospectivo multicéntrico de 523 pacientes en tratamiento con warfarina y sometidos a ICP. Analizaron el impacto de no interrumpir la warfarina frente al uso de terapias puente. Los autores concluyeron que la ICP sin suspender la anticoagulación es segura, y no muestra un aumento de complicaciones hemorrágicas ni del lugar de punción¹².

En el estudio AFCAS se registró a pacientes con FA que requerían ICP¹³. Se observó una reducción significativa del porcentaje de hemorragias mayores y de eventos adversos mayores en el grupo de pacientes que mantuvieron su tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) frente a los asignados a terapia puente con heparina de bajo peso molecular. Este beneficio se mantenía a los 3 y los 12 meses de seguimiento. Además, los pacientes con ACO interrumpidos no mostraron aumento de eventos tromboembólicos o hemorrágicos periprocedimiento.

Un reciente registro retrospectivo chino observó que, en pacientes con tratamiento crónico con warfarina sometidos a ICP, no interrumpir los ACO era tan seguro como la terapia puente en cuanto a complicaciones hemorrágicas y eventos cardíacos adversos (muerte, infarto de miocardio, trombosis del *stent*, revascularización e ictus)¹⁴.

Si bien es cierto que la información científica en este aspecto de la cardiología intervencionista es débil, basada en registros de un número de pacientes no muy grande, las diferentes guías y consensos de expertos se han posicionado en no suspender los ACO y evitar las terapias puente a base de heparina de bajo peso molecular^{12,15}.

EVOLUCIÓN DEL USO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN EL PACIENTE SOMETIDO A INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

El uso de ACO en pacientes con ICP ha ido modificándose de modo importante en los últimos años. Desde que la ICP pasó a ser la forma más frecuente de revascularización coronaria, el régimen trombotico óptimo para los pacientes revascularizados con *stent* e indicación de ACO ha sido uno de los aspectos más discutidos, investigados y reflejados en cada una de las guías de práctica clínica que se han ido publicando. Se puede distinguir en los últimos 15 años 3 etapas fundamentales.

Primera etapa: superioridad de los ACO sobre la doble antiagregación

En ese primer momento se demostró en esta población la superioridad de los ACO tras la ICP. Se comenzaba a estudiar a esta compleja población, y no se indicaban ACO o se suspendían temporalmente y se sustituían por la doble antiagregación a la mitad de los pacientes con FA tras el implante de un *stent*. La superioridad de mantener los ACO —con reducción de eventos cardiovasculares, muerte y, eso sí, mayor tasa de hemorragias¹⁶— llevó a que el tratamiento antiagregante plaquetario triple (TAPT) (ACO + ácido acetilsalicílico [AAS] + clopidogrel) se impusiera como estrategia antitrombótica electiva, incluso para pacientes con alto riesgo hemorrágico, a quienes los ACO seguían aportando un beneficio indiscutible en la reducción de eventos isquémicos y muertes¹⁷.

Pero la suma de doble antiagregación a los ACO genera un consabido aumento de las complicaciones hemorrágicas de entre 2 y 3 veces¹⁸. Y fue esta alta tasa de hemorragias lo que generó nuevos debates y estudios.

Segunda etapa: duración óptima del TAPT e interrupción del ácido acetilsalicílico

Una vez demostrada la superioridad del TAPT como régimen más eficaz, pero con una tasa nada despreciable de hemorragias mayores¹⁶, se comenzó a analizar el acortamiento del TAPT, con base fundamentalmente en la mejora de la seguridad de los nuevos *stents*. Este acortamiento del TAPT se inició en pacientes con menor riesgo isquémico o alto riesgo hemorrágico, sin aparente repercusión en la eficacia del tratamiento.

El tipo de *stent* implantado ha dejado de tener la importancia que tuvo al principio. Inicialmente los *stents* farmacoactivos de primera generación se asociaban con altas tasas de trombosis subagudas o tardías y, por lo tanto, requerían mucho la doble antiagregación prolongada. La mejora de la seguridad de los actuales *stents* farmacoactivos, con superioridad incluso sobre los *stents* metálicos^{2,19}, ha hecho que las últimas guías europeas^{3,20} recomienden indicar un régimen anti-trombótico u otro en función de los riesgos isquémico y hemorrágico, pero independientemente del tipo de *stent*.

Por otro lado, el estudio WOEST²¹ investigó el TAPT frente a un ACO y clopidogrel: tras aleatorizar a 573 pacientes, se demostró una reducción de las hemorragias de cualquier intensidad TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*) en el grupo de pacientes a los que se había eliminado el AAS. Si bien el estudio fue criticado por tener un objetivo primario muy blando, incluir mayoritariamente a pacientes estables e indicar al grupo de control el TAPT durante 1 año (muy alejado de la práctica clínica y las recomendaciones), esta estrategia generó un

gran entusiasmo y pasó a ser una opción planteable, al menos para pacientes con alto riesgo hemorrágico. Y así se ha recogido por primera vez en una guía europea³, que considera la estrategia WOEST una indicación de clase IIa A para los pacientes con alto riesgo hemorrágico.

Tercera etapa: utilización de los anticoagulantes orales de acción directa

El mejor perfil de seguridad de los ACOD frente a los AVK, junto a la existencia de un nicho nada despreciable de pacientes revascularizados con *stent* en tratamiento con ACO, generó un interés indiscutible en los nuevos fármacos anticoagulantes. Cada uno de los 4 ACOD aprobados ha pasado un ensayo clínico en pacientes con indicación de ACO sometidos a ICP.

Tres de estos ensayos clínicos ya se han publicado: PIONEER AF-PCI con rivaroxabán²², REDUAL-PCI con dabigatrán²³ y, recientemente, el AUGUSTUS con apixabán²⁴. El ensayo ENTRUST con edoxabán²⁵ está en fase de seguimiento de los pacientes. Las características fundamentales de los diseños y los resultados publicados de estos 4 ensayos clínicos se muestran en la tabla 1.

Si bien hay ligeras diferencias en los criterios de inclusión y en la definición de los eventos, en general los 4 estudios plantean como objetivo primario la reducción de los eventos hemorrágicos en el grupo de ACOD frente a los tratados con AVK.

PAPEL DE LOS ACOD: LOS ESTUDIOS PIONEER AF-PCI Y REDUAL-PCI

Estudio PIONEER AF-PCI

El estudio PIONEER AF-PCI²² aleatorizó a 2.124 pacientes con FA revascularizados con *stent* a 1 de los 3 grupos: rivaroxabán 15 mg/día + inhibidor del receptor P2Y₁₂ (iP2Y₁₂), rivaroxabán 2,5 mg/12 h + AAS + iP2Y₁₂ o TAPT (AVK + AAS + clopidogrel). El estudio alcanzó el objetivo primario con reducción de las hemorragias TIMI clínicamente significativas en los 2 grupos de rivaroxabán (el 16,8 frente al 18,0 frente al 26,7%; $p < 0,001$). Los eventos isquémicos (muerte cardiovascular, infarto o ictus) y la mortalidad total fueron similares en los 3 grupos, si bien el estudio no tenía potencia estadística para evaluar diferencias en la eficacia.

Se puede afirmar que rivaroxabán 15 mg/día + clopidogrel y rivaroxabán 2,5 mg/12 h + clopidogrel + AAS son más seguros que el TAPT con AVK, clopidogrel y AAS, pero se desconoce si estas 2 dosis de rivaroxabán utilizadas son suficientes en la prevención del ictus en la FA, comparadas con los AVK o la dosis de rivaroxabán 20 mg/día en pacientes con función renal normal^{15,26}.

Las principales críticas a este estudio surgieron porque usaron una dosis de rivaroxabán no estudiada de manera generalizada en pacientes con FA (15 mg/día) y el otro grupo usó una dosis de rivaroxabán testada en cardiopatía isquémica (2,5 mg/12 h) pero no en FA y que parece claramente insuficiente.

Estos 2 aspectos de la metodología del estudio han generado una curiosa paradoja en esta población: el rivaroxabán en sus dosis de 20 o 15 mg/día (según la función renal) recibe la indicación IIa C con base en su estudio clínico general, mientras que para la dosis de 15 mg/día, utilizada en el estudio PIONEER AF-PCI, la indicación se rebaja a IIb B³.

Estudio RE-DUAL PCI

El estudio RE-DUAL PCI²³ parte de la hipótesis de que el tratamiento doble con dabigatrán + iP2Y₁₂ puede ser más seguro que el tratamiento estándar basado en TAPT (AVK + iP2Y₁₂ + AAS) para los pacientes con FA sometidos a ICP.

Para ello, se aleatorizó a 2.725 pacientes a 3 grupos (TAPT, tratamiento doble con dabigatrán 150 mg/12 h y tratamiento doble con

Tabla 1

Características diferenciales y hallazgos fundamentales de los 4 ensayos clínicos que comparan los anticoagulantes orales de acción directa frente a los antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular sometidos a revascularización percutánea

	Población	Pacientes, n	Grupos de estudio		Grupo de control	Objetivo primario de seguridad		Principales hallazgos	Eficacia
PIONEER AF-PCI ²²	Pacientes con FA sometidos a ICP	2.124	Rivaroxabán 15-10 mg/24 h + iP2Y ₁₂	Rivaroxabán 2,5 mg/12 h + iP2Y ₁₂ + AAS	Warfarina + iP2Y ₁₂ + AAS	Hemorragia clínicamente significativa (TIMI)	Hemorragia TIMI mayor (12%), menor (7%) o que requiere atención médica (85%)	La tasa de hemorragias fue menor en los 2 grupos de rivaroxabán (el 16,8 y el 18,0%) que en el de control (26,7%) (p < 0,0001)	No inferior Estudio sin potencia estadística para detectar diferencias de eficacia
RE-DUAL PCI ²³	Pacientes con FA sometidos a ICP	2.725	Dabigatrán 150 mg/12 h + iP2Y ₁₂	Dabigatrán 110 mg/12 h + iP2Y ₁₂	Warfarina + iP2Y ₁₂ + AAS	Hemorragia mayor o hemorragia clínicamente relevante no mayor (ISTH)	Hemorragia mayor ISTH (32%) o clínicamente relevante no mayor (68%)	La tasa de hemorragia fue menor en los 2 grupos de dabigatrán (el 20,2 y el 15,4%) que en el de control (el 25,7 y el 26,9%) (p < 0,0001)	No inferior Estudio sin potencia estadística para detectar diferencias de eficacia
AUGUSTUS ²⁴	Pacientes con SCA o ICP	4.614	Apixabán 5 o 2,5 mg/12 h + iP2Y ₁₂ + AAS	Apixabán 5 o 2,5 mg/12 h + iP2Y ₁₂	Warfarina + iP2Y ₁₂ + AAS	Warfarina + iP2Y ₁₂	Hemorragia mayor o hemorragia clínicamente relevante no mayor (ISTH)	La tasa de hemorragias fue menor con apixabán que con AVK (el 10,5 y el 14,7%) (p < 0,001) y con placebo frente a AAS (el 9 y el 16,1%) (p < 0,001)	Menos ingresos hospitalarios en el grupo de apixabán y similar incidencia de eventos isquémicos
ENTRUST-AF PCI ²⁵		1.500	Edoxabán 60 mg/24 h + iP2Y ₁₂		Warfarina + iP2Y ₁₂ + AAS		Hemorragia mayor o hemorragia clínicamente relevante no mayor (ISTH)	En fase de seguimiento	En fase de seguimiento

Modificado con permiso de Lip et al.²⁸. AAS: ácido acetilsalicílico; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

dabigatrán 110 mg/12 h). La incidencia del evento primario (hemorragia mayor o clínicamente relevante) fue del 15,4% con dabigatrán 110 mg frente al 26,9% con el TAPT (*hazard ratio* [HR] = 0,52; p < 0,0001 para no inferioridad y superioridad) y del 20,7% con dabigatrán 150 mg frente al 25,7% con TAPT (HR = 0,72; p < 0,0001 para no inferioridad). Las incidencias del evento combinado de eficacia fueron similares en los 3 brazos (el 13,4% en ambos brazos de dabigatrán y el 13,7% en el de TAPT; p = 0,005 para no inferioridad). Los autores concluyen que para los pacientes con FA sometidos a ICP el riesgo hemorrágico fue menor en ambos grupos de dabigatrán que en el de TAPT, sin diferencias en la eficacia.

No cabe duda de que los resultados de este estudio son de gran interés y pueden tener una repercusión importante en nuestra práctica habitual. La mayor seguridad que aporta el dabigatrán, con reducciones del 48% en la hemorragia de los pacientes tratados con dabigatrán 110 mg y del 24% en los tratados con dabigatrán 150 mg, permite considerar con mucha fuerza esta nueva opción terapéutica en los pacientes con FA tratados con *stent* y, quizá más en concreto, los que estén en alto riesgo hemorrágico.

En favor de este ensayo, hay que mencionar que las dosis utilizadas fueron las estudiadas en el ensayo RELY, donde se demostró su eficacia y su seguridad²⁷, que se confirmaron posteriormente en amplios registros de la práctica clínica, lo cual se debe considerar una virtud en comparación con el ensayo PIONEER, que usa dosis reducidas de rivaroxabán con evidencia insuficiente en este grupo de pacientes.

Si bien el estudio RE-DUAL PCI aporta información valiosísima, no da una solución definitiva al problema del tratamiento antitrombótico óptimo para estos pacientes tan complejos. Las dudas que se mantienen están determinadas por 2 aspectos fundamentales:

- Aunque no hay diferencia en eficacia entre los grupos aleatorizados (el tamaño muestral no tenía potencia estadística para estudiar eficacia), aparece una incidencia de trombosis del *stent* del 1,5% en el grupo de dabigatrán 110 mg frente a un 0,8% con el TAPT (p = 0,15), lo que puede generar cierta incertidumbre sobre si no se está pasando de regímenes antitrombóticos muy potentes a otros demasiados livianos en aras de priorizar la seguridad sobre la eficacia.
- La superioridad en seguridad de los grupos del dabigatrán, ¿lo es por la mayor seguridad del anticoagulante o por no exponerlos al AAS? Quizá la mayor crítica a estos 2 ensayos clínicos es que no comparen idénticas estrategias (TAPT frente a tratamiento doble con diferentes fármacos anticoagulantes).

Estudio AUGUSTUS

El estudio AUGUSTUS²⁴ es un ensayo clínico con un diseño factorial 2 × 2 planteado para comparar apixabán con AVK y AAS frente a placebo en pacientes con FA que presentan un SCA o se someten a ICP y están recibiendo un iP2Y₁₂. Es, además, con 4.614 pacientes aleatorizados, el estudio de mayor tamaño.

El objetivo primario es un combinado de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes siguiendo la clasificación de la ISTH. Los objetivos secundarios del estudio son la mortalidad por cualquier causa, la hospitalización por cualquier causa y los eventos isquémicos.

La incidencia del evento primario se produjo en el 10,5% del grupo de apixabán frente al 14,7% del grupo de AVK (HR=0,69; p<0,001 para inferioridad y superioridad) y en el 16,1% de los pacientes que toma-

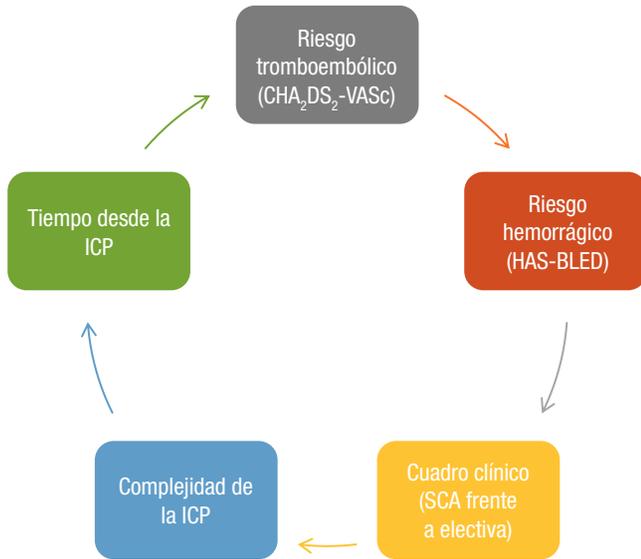


Figura 1. Variables que tener en cuenta al decidir el tratamiento antitrombótico óptimo para los pacientes con fibrilación auricular sometidos a ICP. FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

ban AAS frente al 9% de los que recibieron placebo (HR = 1,89; $p < 0,001$). Los pacientes del grupo de apixabán tuvieron una menor incidencia de hospitalizaciones que los del grupo de AVK con similar número de eventos isquémicos.

No cabe duda de que este estudio confirma la superioridad de los ACOD en esta población por su claro mejor perfil de seguridad. Pero probablemente no genera evidencia suficiente para interrumpirlos sistemáticamente el AAS a estos pacientes. Se debe señalar la presencia de más eventos trombóticos en el grupo de placebo que en el grupo de AAS con el doble de trombosis del *stent*, diferencias que, si bien no alcanzaron significación estadística, pueden generar dudas

por la falta de potencia estadística para detectar eventos isquémicos. Y no hay que olvidar que los pacientes fueron aleatorizados hasta 2 semanas después del evento isquémico y todos estaban tomando AAS hasta la aleatorización.

MEDIDAS PARA REDUCIR EL RIESGO HEMORRÁGICO

Se sabe que los regímenes antitrombóticos potentes basados en ACO y antiagregación para los pacientes con FA sometidos a ICP son fundamentales por la reducción del riesgo de trombosis y de ictus, pero conllevan un aumento del riesgo hemorrágico.

Las hemorragias tras la ICP se relacionan de manera independiente con un aumento de la morbimortalidad¹⁵. Por esto es importante conocer las medidas que se debe aplicar para reducir el riesgo de sangrado a todos nuestros pacientes, especialmente aquellos con más riesgo hemorrágico. Es fundamental individualizar el tipo de tratamiento y su duración, teniendo en cuenta el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico de cada paciente. Una minuciosa valoración del paciente, sus comorbilidades y la enfermedad por la que ingresa deben llevar a decidir el mejor tratamiento antitrombótico (figura 1).

La última guía europea sobre doble antiagregación enfatiza la importancia del riesgo isquémico y su relación con la gravedad de la enfermedad coronaria y la complejidad de la intervención³. Así, habla de una serie de características que se debe considerar a la hora de optar por regímenes más potentes (TAPT) y más largos. Entre estas características que siempre indican alto riesgo isquémico, destacan: antecedente de trombosis del *stent*, enfermedad multivaso difusa, enfermedad renal crónica o características propiamente de la intervención realizada, como haber tratado al menos 3 lesiones, haber implantado al menos 3 *stents*, las lesiones en bifurcación, las oclusiones crónicas o implantar gran cantidad de metal (> 60 mm)³.

En el otro extremo estarían los pacientes desfavorables para la combinación de anticoagulantes y antiagregantes por su alto riesgo hemorrágico. Entre los factores de riesgo asociados con un aumento del riesgo hemorrágico, destacan la anemia, los antecedentes de hemorragia mayor, la edad avanzada, la insuficiencia renal grave, la



Figura 2. Medidas que pueden aplicarse para reducir el riesgo hemorrágico. AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonistas de la vitamina K; ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; TAPT: tratamiento antiagregante plaquetario triple.

esperanza de vida corta, la fragilidad, la polimedicación o el alcoholismo.

A todos los pacientes, y en especial aquellos con alto riesgo hemorrágico, se les debe aplicar una serie de medidas que son fundamentales para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas (figura 2).

CONCLUSIONES

La intensidad y la duración del tratamiento antitrombótico tienen que estar determinadas por el cuadro clínico que establece la revascularización y por el riesgo isquémico y hemorrágico del paciente. El tipo de *stent* ha dejado de ser una variable que influya en la decisión del tratamiento antitrombótico de esta población y la mayoría de estos pacientes deben ser tratados con los *stents* farmacológicos actuales, por su mayor eficacia respecto a los metálicos y por su mayor seguridad^{2,19}.

Con la información disponible, se puede posicionar a los ACOD como fármacos de un superior perfil de seguridad en esta población tan compleja, como es el paciente anticoagulado y revascularizado percutáneamente. El riesgo hemorrágico en general parece menor con los ACOD más antiagregación que con la combinación de AVK y antiagregación. Y si bien no se dispone de estudios con potencia estadística para determinar diferencias en la eficacia, toda la evidencia orienta a la superioridad de los ACOD como fármacos más seguros y con similar eficacia.

Los estudios RE-DUAL PCI²³ y AUGUSTUS²⁴ son clave en esta área de la cardiología intervencionista. Las reducciones tan importantes de la hemorragia en los pacientes tratados con las 2 dosis de dabigatrán permiten valorar con fuerza esta nueva opción terapéutica para nuestros pacientes con FA tratados con *stent* y, quizá más en concreto, aquellos que muestren un alto riesgo hemorrágico.

El estudio AUGUSTUS, con apixabán, reafirma la superioridad en términos de seguridad de los ACOD frente a los AVK comparados en idénticos regímenes de antiagregación.

Toda la información disponible nos lleva a recomendar el uso de ACOD de manera rutinaria en pacientes con FA no valvular y quizá podrá ir cerrando el círculo de una decisión que será siempre compleja: indicar el mejor régimen antitrombótico para una población de alto riesgo en la que la eficacia y la seguridad suelen viajar en direcciones opuestas.

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

- Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med*. 2008;40:428-436.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038-2047.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39:213-254.
- Nammas W, Kiviniemi T, Schlitt A, et al. Value of DAPT score to predict adverse outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A post-hoc analysis from the AFCAS registry. *Int J Cardiol*. 2018;253:35-39.
- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
- Rohla M, Vennekate CK, Tentzeris I, et al. Long-term mortality of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation for acute and stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2015;184:108-114.
- Biasco L, Radovanovic D, Moccetti M, et al. New-onset or pre-existing atrial fibrillation in acute coronary syndromes: two distinct phenomena with a similar prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.018>. Consultado 10 Sep 2018.
- Rhyou HI, Park TH, Cho Y, et al. Clinical factors associated with the development of atrial fibrillation in the year following STEMI treated by primary PCI. *J Cardiol*. 2018;71:125-128.
- Gong X, Tang S, Li J, Zhang X, Tian X, Ma S. Antithrombotic therapy strategies for atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186449.
- Lopes RD, Li L, Granger CB, et al. Atrial fibrillation and acute myocardial infarction: antithrombotic therapy and outcomes. *Am J Med*. 2012;125:897-905.
- Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:157-162.
- Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J*. 2008;29:1001-1010.
- Kiviniemi T, Airaksinen KEJ, Rubboli A, et al. Bridging therapy with low molecular weight heparin in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation: The AFCAS study. *Int J Cardiol*. 2015;183:105-110.
- Zhang XJ, Yan HB, Chi YP, et al. Comparison of safety between continued warfarin therapy and bridging anticoagulation therapy in patients undergoing coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018;46:549-553.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. 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.
- Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:818-825.
- Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:459-466.
- Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374:1967-1974.
- Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805-815.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
- 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 open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-1115.
- 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.
- 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.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>. Consultado 24 Mar 2019.
- Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196:105-112.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
- Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al. 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. *Europace*. 2018. <https://doi.org/10.1093/europace/euy174>. Consultado 10 Sep 2018.