

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

Paciente con alto riesgo cardiovascular y fibrilación auricular: papel del rivaroxabán

Vivencio Barrios^{a,*}, David Vivas^b, Felipe Atienza Fernández^c, Miguel Ángel Arias^d, Raquel Diaz Simón^e, Aquilino Sánchez Purificación^f y Gonzalo Barón-Esquivias^{g,h,i}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^dServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^eServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^fServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^hInstituto de Biotecnología de Sevilla, Sevilla, España

ⁱCIBER CV, Madrid, España

Palabras clave:

Alto riesgo cardiovascular
Anticoagulación
Diabetes mellitus
Fibrilación auricular
Ictus
Infarto de miocardio
Insuficiencia renal
Rivaroxabán

RESUMEN

Tradicionalmente el objetivo de la anticoagulación para el paciente con fibrilación auricular se centra principalmente en la prevención del ictus. Pero lo cierto es que estos pacientes tienen numerosas comorbilidades que también condicionan el pronóstico de manera muy importante y es necesario abordar. Esto también debería condicionar la elección del mejor tratamiento anticoagulante para el paciente en alto riesgo cardiovascular. En general, la eficacia y la seguridad de los 4 anticoagulantes orales de acción directa frente a warfarina son consistentes, independientemente de que el paciente tenga antecedentes de ictus/ accidente isquémico transitorio, diabetes mellitus, insuficiencia renal o infarto de miocardio. En el caso del rivaroxabán, varios estudios muestran que podría reducir el riesgo de infarto de miocardio y generar menos complicaciones renales que la warfarina. En un subestudio del ROCKET-AF, en pacientes con diabetes mellitus, el rivaroxabán redujo significativamente (20%) la mortalidad cardiovascular y estudios de práctica clínica muestran que el rivaroxabán no solo reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, sino también el riesgo de enfermedad arterial periférica. Como resultado de todo ello, el rivaroxabán podría considerarse como una opción preferente para la anticoagulación de los pacientes con fibrilación auricular no valvular y alto riesgo cardiovascular, por las ventajas adicionales que proporciona en esta población.

Patients with a high cardiovascular risk and atrial fibrillation: the role of rivaroxaban

ABSTRACT

Traditionally the primary aim of anticoagulation in patients with atrial fibrillation was the prevention of stroke. However, these patients actually have numerous comorbidities that also have a substantial impact on prognosis and that must be treated. These considerations should also play a role in selecting the best anticoagulant treatment for patients with a high cardiovascular risk. In general, direct oral anticoagulants have consistently been shown to have superior efficacy and safety to warfarin, irrespective of whether patients have a history of stroke, transient ischemic attack, diabetes, renal insufficiency or myocardial infarction. In particular, studies have shown that rivaroxaban is associated with a lower risk of myocardial infarction and fewer renal complications than warfarin. In a subgroup study of the ROCKET-AF trial, it was found that rivaroxaban significantly reduced cardiovascular mortality in patients with diabetes mellitus (by 20%). Moreover, studies carried out in routine clinical practice showed that the drug significantly reduces the risk of both major cardiovascular events and peripheral artery disease. As a result, rivaroxaban could be considered the preferred option for anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a high cardiovascular risk, given the additional benefits it provides in this population.

Keywords:

High cardiovascular risk
Anticoagulation
Diabetes mellitus
Atrial fibrillation
Stroke
Myocardial infarction
Renal failure
Rivaroxaban

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, M-607, Km 9,100, 28034 Madrid, España.
Correo electrónico: vivenciobarrios@gmail.com (V. Barrios).

INTRODUCCIÓN

Se estima que la prevalencia actual de fibrilación auricular (FA) en la población adulta se sitúa en torno al 3%. Esta cifra aumenta de manera considerable tanto con la edad como con la presencia de ciertas comorbilidades, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria o enfermedad renal crónica¹⁻⁷.

La anticoagulación es la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con FA para disminuir el riesgo de ictus, que es su complicación más grave⁸. De hecho, la mortalidad por ictus asociada con la FA es muy elevada, y en algunas series llega incluso al 30-50% al año del evento^{9,10}, y entre los supervivientes, el riesgo de discapacidad y recurrencias también es muy importante⁸. Por ello, salvo contraindicación o un bajo riesgo de ictus, los pacientes con FA deberían recibir indefinidamente tratamiento anticoagulante¹.

Ahora bien, el tratamiento anticoagulante no solo debería perseguir la reducción del riesgo de complicaciones tromboembólicas, sino también una protección vascular general, que va más allá de la reducción del riesgo de ictus¹. Dado que los pacientes con FA tienen frecuentemente numerosas comorbilidades, es obligatorio conocer qué tratamientos anticoagulantes proporcionan un mayor beneficio, no solo para la población con FA en general, sino también para los pacientes que tienen un mayor riesgo cardiovascular¹¹⁻¹³.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen demostrada una mayor protección que la de los antagonistas de la vitamina K (AVK), con un menor riesgo de ictus, hemorragias mayores, hemorragia intracraneal y mortalidad por cualquier causa¹⁴. Sin embargo, en la elección del ACOD más adecuado para cada paciente en concreto, convendría tener en cuenta la protección integral ofrecida por cada uno de ellos.

PACIENTE CON FA NO VALVULAR Y ANTECEDENTES DE ICTUS/ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO

Aunque en general la FA aumenta el riesgo de ictus hasta en 5 veces, este riesgo es aún mayor para los pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT)^{1,8,15}. De los pacientes con FA que sobreviven a un ictus, hasta en un 60% de los casos la incapacidad resultante es elevada¹⁶, con un gran riesgo de recurrencias al año, que alcanza el 7-12%, según las series^{8,10,17}. Por ello, es obligada la prevención de nuevos ictus en los pacientes con FA que ya hayan tenido un ictus/AIT¹. La guía de la EHRA de 2018 sobre el tratamiento con ACOD tras un ictus recomiendan comenzar con la anticoagulación en ausencia de contraindicaciones, y cuando no se espere que haya un riesgo significativamente aumentado de transformación hemorrágica secundaria. Esto es al menos 3 días tras un ictus isquémico leve, al menos 6-8 días tras un ictus moderado y al menos 12-14 días tras un ictus grave, y después de excluir la transformación hemorrágica por una prueba de imagen¹⁸.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, se ha demostrado que los AVK reducen significativamente el riesgo de recurrencia de ictus en pacientes con FA y antecedentes de enfermedad cerebrovascular: del 12 al 4%, con un aceptable perfil de seguridad^{19,20}. No obstante, se ha observado que la mayoría de los casos de recurrencia ocurren en pacientes con cifras de la razón internacional normalizada (INR) infraterapéuticas²¹. Esto es muy relevante, ya que el control de la anticoagulación con los AVK en la práctica clínica es bastante pobre. Así, estudios realizados en diferentes ámbitos asistenciales en España (cardiología, medicina interna, neurología, atención primaria) han mostrado que aproximadamente el 40-55% de los pacientes presentan un mal control de la INR de manera habitual²²⁻²⁵. En conjunto, los datos provenientes de los ensayos clínicos que comparan los ACOD con warfarina en los pacientes con antecedentes de ictus/AIT muestran una reducción significativa del riesgo de ictus o embolia sistémica en un 14%, junto con un menor riesgo de hemorragias mayores (tabla 1). Además, no hay que olvidar que los ACOD reducen de

Tabla 1

Eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK según los antecedentes de ictus o AIT

| | HR (IC95%) | P _{interacción} |
|----------------------------------|------------------|--------------------------|
| Ictus o embolia sistémica | | |
| <i>Ictus/AIT previo</i> | | |
| No | 0,78 (0,66-0,91) | 0,3 |
| Sí | 0,86 (0,76-0,98) | |
| Hemorragias mayores | | |
| <i>Ictus/AIT previo</i> | | |
| No | 0,85 (0,72-1,01) | 0,7 |
| Sí | 0,89 (0,77-1,02) | |

Tabla elaborada con datos de Ruff et al¹⁴. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

manera muy marcada el riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con los AVK¹⁴. Aunque en todos los ensayos clínicos fundamentales de los ACOD frente a warfarina los resultados de eficacia y seguridad fueron independientes de los antecedentes de ictus/AIT, no en todos los estudios se incluyó una alta proporción de pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Mientras que en el estudio ROCKET-AF el 52% de los pacientes tenían antecedentes de ictus/AIT, fueron el 20% en el estudio RE-LY, el 19% en el ARISTOTLE y el 28% en el ENGAGE AF-TIMI 48, por lo que el rivaroxabán dispone de una mayor evidencia en este contexto²⁶⁻²⁹. En el estudio RE-LY, los resultados de eficacia y seguridad de ambas dosis de dabigatrán frente a warfarina fueron acordes, independientemente de los antecedentes de ictus/AIT, excepto para el dabigatrán 110 mg con la mortalidad vascular²⁶. En el resto de los estudios (ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48), la eficacia y la seguridad relativas del rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán frente a warfarina fueron independientes del antecedente de ictus/AIT, aunque en términos absolutos el beneficio podría ser mayor, al tener un mayor riesgo basal de complicaciones tromboembólicas²⁷⁻²⁹.

Aunque son importantes los resultados de los ensayos clínicos, también lo es conocer si estos resultados son aplicables a los pacientes de la práctica clínica. Se ha observado que, en la práctica clínica, la introducción de los ACOD se ha asociado con una reducción de los ictus isquémicos, sin un aumento significativo de las hemorragias, y tanto en prevención primaria como en secundaria³⁰. El estudio REAFFIRM analizó en pacientes con antecedentes de ictus o AIT la efectividad y la seguridad del rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán frente a warfarina en la práctica clínica. El ACOD que aportó un mayor beneficio clínico neto (ictus isquémico/hemorragia intracraneal) fue el rivaroxabán, con una reducción significativa del 55% (tabla 2)³¹.

Tabla 2

Efectividad y seguridad del rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán frente a la warfarina en pacientes con antecedentes de ictus o AIT

| | Rivaroxabán frente a warfarina, HR (IC95%) | Apixabán frente a warfarina, HR (IC95%) | Dabigatrán frente a warfarina, HR (IC95%) |
|---|--|---|---|
| Ictus isquémico | 0,48 (0,29-0,79) | 0,79 (0,37-1,72) | 0,60 (0,28-1,27) |
| Hemorragia intracraneal | 0,40 (0,15-1,04) | NA | 0,23 (0,03-2,06) |
| Ictus isquémico/hemorragia intracraneal | 0,45 (0,29-0,72) | 0,70 (0,33-1,48) | 0,53 (0,26-1,07) |

Tabla elaborada con datos de Coleman et al³¹. AIT: accidente isquémico transitorio; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no aplicable.

Finalmente, estudios recientes muestran que el inicio precoz de rivaroxabán tras un ictus reduce significativamente el riesgo de recurrencias, con bajas tasas de hemorragias³².

PACIENTE CON FA NO VALVULAR, DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo de FA aumentado: hasta el 50%^{1,33,34}. Este riesgo es mayor en los diabéticos con un mal control glucémico, así como en aquellos con una diabetes de larga evolución^{35,36}. Existen múltiples mecanismos que explican la interrelación entre la diabetes y la FA: entre otros, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la inflamación, la activación del sistema renina angiotensina o la disfunción endotelial, que van a provocar un remodelado auricular eléctrico, estructural y autónomo que facilita el desarrollo de FA³⁷⁻³⁹.

El paciente diabético con FA tiene un riesgo de ictus incrementado, por lo que se recomienda la anticoagulación para disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas¹. Al analizar en general los resultados de los ensayos clínicos fundamentales, en la población diabética, en comparación con warfarina, los ACOD redujeron significativamente (20%) el riesgo de ictus o embolia sistémica (*hazard ratio* [HR] = 0,80; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,69-0,93) y un 10% el de hemorragia mayor (HR = 0,90; IC95%, 0,68-1,04)¹⁴. Aunque los resultados de cada estudio eran acordes con los de la población global, la proporción de pacientes con diabetes incluidos en los estudios fundamentales fue mayor con rivaroxabán (ROCKET-AF, el 40%; ENGAGE AF-TIMI 48, el 36%; ARISTOTLE, el 25%; RE-LY, el 23%), y esto hace que sea el ACOD con la mayor representación de población diabética en los ensayos clínicos fundamentales⁴⁰⁻⁴³.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y FA no valvular tienen un riesgo incrementado de ictus, pero también de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) que incluyen muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio, así como de eventos adversos mayores de las extremidades (MALE) como la amputación y los pro-

cedimientos de revascularización^{40,44}. Por lo tanto, a la hora de plantear el mejor tratamiento anticoagulante, probablemente se deba valorar no solo la eficacia en términos de reducción en la incidencia de ictus, sino también en el riesgo de MACE y MALE, con el objetivo de conseguir una protección integral del paciente diabético. En un análisis preestablecido del ROCKET-AF realizado en la población diabética, en comparación con warfarina, con el rivaroxabán se observaron reducciones significativas, del 20% del riesgo de muerte de origen cardiovascular, del 16% en la variable combinada de ictus, embolia sistémica, muerte cardiovascular e infarto de miocardio, y tendencia a un menor riesgo de ictus, infarto de miocardio, hemorragia intracraneal e ictus hemorrágico, sin aumento del riesgo de hemorragia mayor (figura 1)⁴⁰. En los estudios ARISTOTLE (apixabán) y RE-LY (dabigatrán), no se observó una reducción significativa en la mortalidad de origen cardiovascular en comparación con la warfarina (figura 2 y figura 3)^{41,42,45}.

Estos resultados del rivaroxabán en el paciente diabético se han confirmado en los estudios de práctica clínica^{33,46}. Así, en un estudio en el que se incluyó a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y FA no valvular que iniciaron tratamiento bien con rivaroxabán (n = 10.700), bien con warfarina (n = 13.946), el tratamiento con rivaroxabán se asoció con reducciones significativas, del 25% en el riesgo de MACE y del 63% en el riesgo de MALE, sin aumentar el riesgo de hemorragias³³. Aunque en una población diferente (pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica estable) y con una dosis diferente, mucho menor («dosis vascular», 2,5 mg 2 veces al día), el tratamiento con rivaroxabán también reduce los riesgos de MACE y de MALE^{47,48}.

PACIENTE CON FA NO VALVULAR Y FUNCIÓN RENAL ALTERADA

Los pacientes con enfermedad renal crónica están en mayor riesgo de FA⁴⁹. De hecho, se estima que la prevalencia de FA en los sujetos con insuficiencia renal llega al 7-18%, lo que supone un incremento del riesgo de FA de entre 2 y 6 veces respecto a la población general^{50,51}. Existen múltiples mecanismos que explican el aumento en el

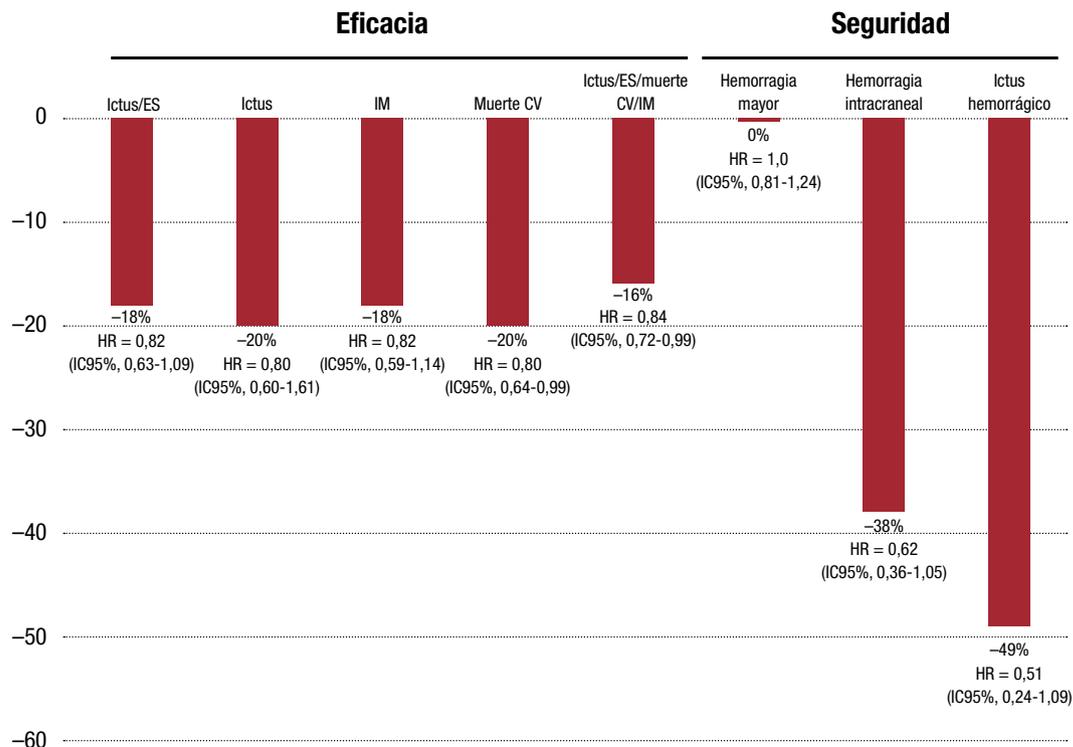


Figura 1. Eficacia y seguridad del rivaroxabán frente a la warfarina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fibrilación auricular no valvular en el estudio ROCKET-AF⁴⁰. CV: cardiovascular; ES: embolia sistémica; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio.

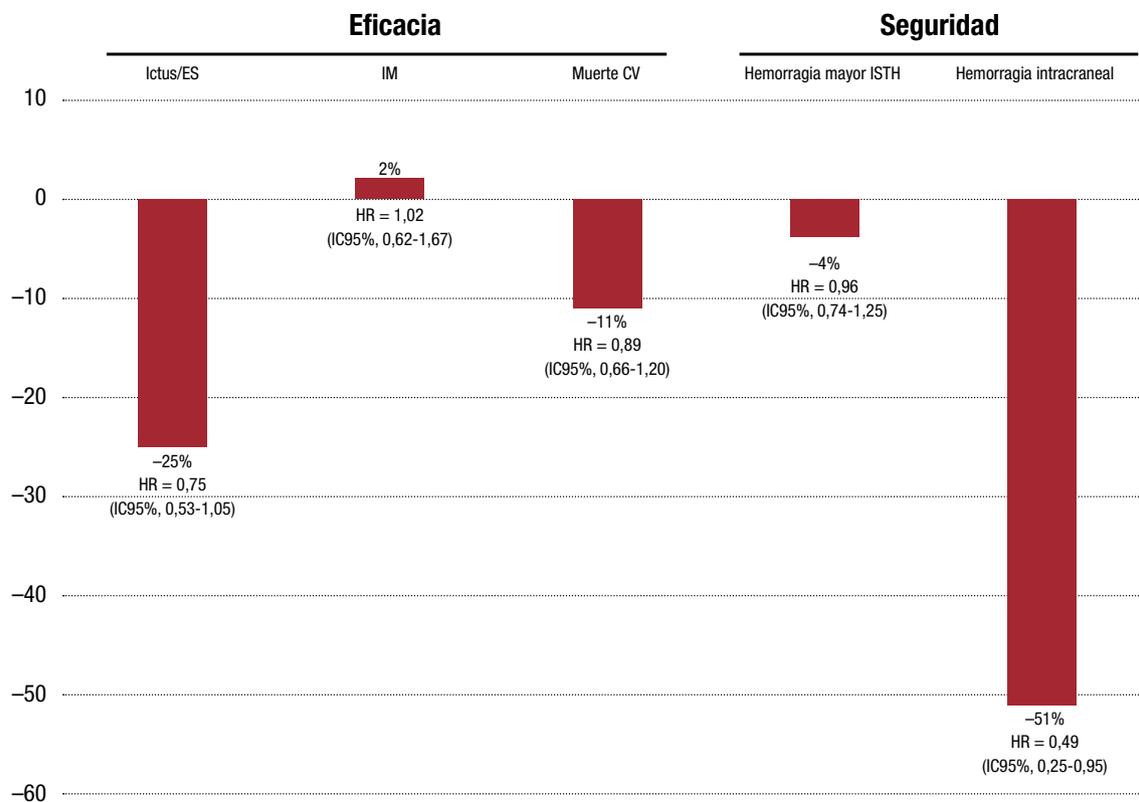


Figura 2. Eficacia y seguridad del apixabán frente a la warfarina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fibrilación auricular no valvular en el estudio ARISTOTLE. Figura elaborada con datos de Exekowitz et al⁴. CV: cardiovascular; ES: embolia sistémica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; ISTH: International Society of Thrombosis and Haemostasis.

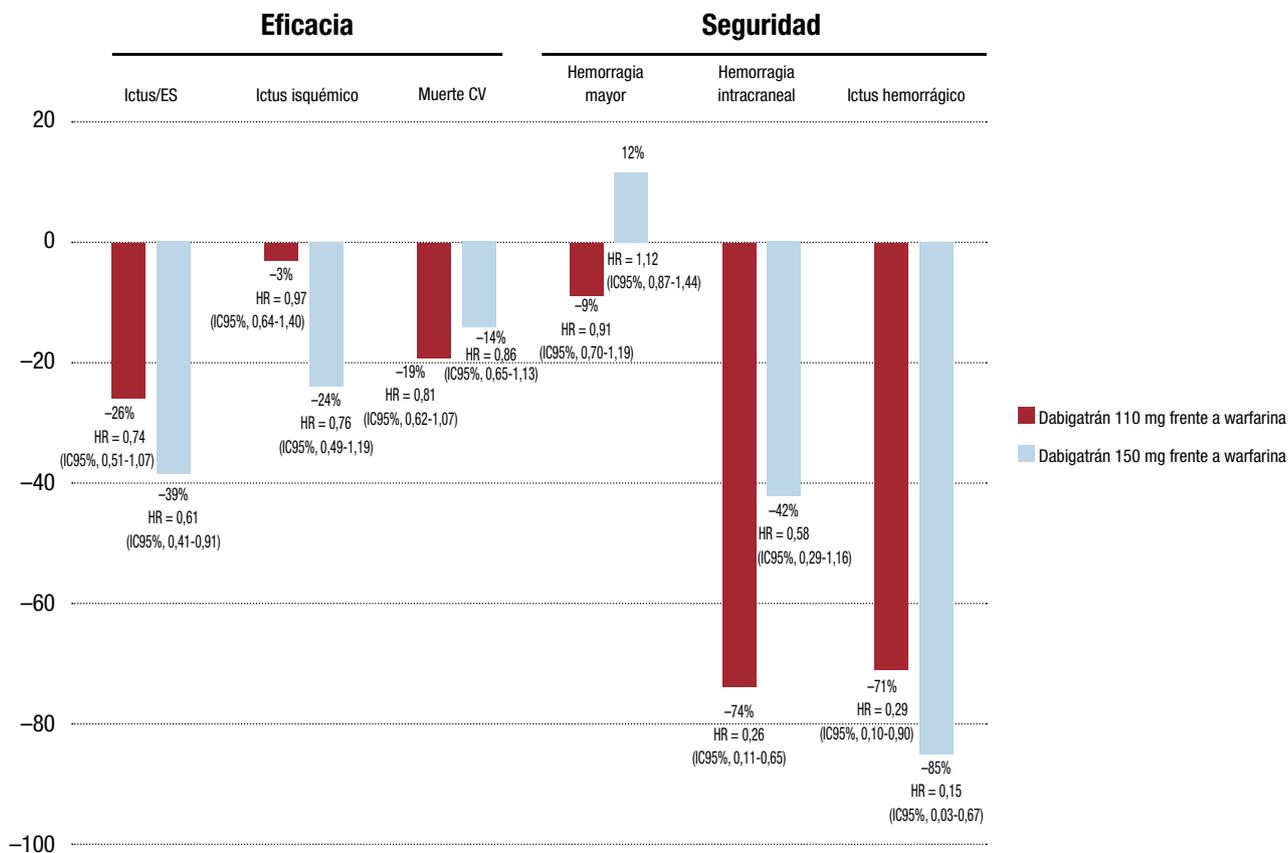


Figura 3. Eficacia y seguridad del dabigatrán frente a la warfarina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fibrilación auricular no valvular en el estudio RE-LY. Figura elaborada con datos de Brambatti et al¹⁵. CV: cardiovascular; ES: embolia sistémica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio.

riesgo de FA del paciente con enfermedad renal crónica. Por un lado, existen factores de riesgo que son comunes a ambas entidades y, por lo tanto, incrementan el riesgo tanto de FA como de insuficiencia renal: hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca. Por otra parte, en la enfermedad renal crónica se produce sobrecarga hemodinámica e hipertrofia del ventrículo izquierdo, activación de diferentes sistemas neurohormonales (renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático), aumento del estrés oxidativo y de marcadores de inflamación y alteraciones del metabolismo mineral, todo lo cual va a producir modificaciones eléctricas y estructurales que se traducirán en fibrosis miocárdica y dilatación de la aurícula izquierda y, en último término, favorece la aparición de FA^{49,52,53}.

Los pacientes con FA y enfermedad renal crónica tienen un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, principalmente debido al estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, junto con las alteraciones del metabolismo calciofosfórico que ocurren en estos pacientes^{49,54,55}. Además, frecuentemente se asocian otras comorbilidades, como hipertensión arterial o diabetes, que incrementan aún más este riesgo. Aunque el deterioro de la función renal se asocia con aumento en el riesgo de hemorragias, esto ocurre sobre todo en pacientes con insuficiencia renal grave y en menor medida en los sujetos con insuficiencia renal moderada. Por ello, la mayoría de los pacientes con FA y enfermedad renal crónica van a requerir anticoagulación de por vida para disminuir el riesgo de ictus^{1,49}. Se ha señalado incluso que la insuficiencia renal debería incorporarse a las escalas de riesgo como un factor de riesgo de tromboembolia⁵⁶.

Aunque el objetivo principal de la anticoagulación es la disminución del riesgo de ictus y embolia sistémica¹, en el paciente con FA y enfermedad renal crónica hay que buscar una protección integral que no se limite a la prevención de las complicaciones tromboembólicas, sino que también prevenga las complicaciones renales⁴⁹. Aunque varios estudios han demostrado que los AVK reducen significativamente el riesgo de ictus con un aceptable perfil de seguridad^{57,58}, el tratamiento con AVK se asocia con un daño estructural y deterioro progresivo de la función renal, sobre todo cuando hay un mal control de la INR (nefropatía por warfarina)^{49,59}. Los diferentes estudios ofrecen cifras muy variables, dependiendo de la definición y el tipo de población, llegando al 20-63%, según los casos⁵⁹.

Los ensayos clínicos fundamentales han demostrado en su conjunto, que en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 ml/min), los resultados de eficacia y seguridad de los ACOD frente a la warfarina coinciden con los datos generales¹⁴. En el estudio RE-LY, la eficacia de ambas dosis de dabigatrán frente a warfarina fue independiente de la función renal, si bien parece que habría un menor riesgo de hemorragias mayores en los sujetos con un filtrado glomerular ≥ 80 ml/min/1,73 m²⁶⁰. En el estudio ARISTOTLE, aunque los pacientes con deterioro presentaron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y hemorragias, la eficacia y la seguridad relativa del apixabán frente a la warfarina fue independiente de la presencia de insuficiencia renal⁶¹. En el ENGAGE AF-TIMI 48, aunque hubo un aparente descenso de la eficacia relativa en cuanto a la prevención de las complicaciones tromboembólicas con el edoxabán frente a la warfarina en las franjas altas de aclaramiento de creatinina, el beneficio clínico neto fue favorable al edoxabán independientemente de la función renal⁶².

En el estudio ROCKET-AF, un 21% de los pacientes tenían un aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min. A pesar del mayor riesgo de ictus y hemorragias de los pacientes con enfermedad renal crónica moderada, la eficacia y la seguridad del rivaroxabán frente a la warfarina coincidieron con los resultados del estudio general⁶³. Asimismo, en los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF que presentaron deterioro de la función renal, un grupo de pacientes con mayor mortalidad, el rivaroxabán redujo significativamente, en un 50%, el riesgo de ictus o embolia sistémica, en comparación con warfarina⁶⁴. Estudios de práctica clínica diaria han confirmado este efecto beneficioso

del rivaroxabán en cuanto a la reducción de ictus isquémico: hasta el 45% frente a la warfarina en sujetos con FA y enfermedad renal crónica, sin un incremento del riesgo de hemorragias mayores⁶⁵.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que, en comparación con los AVK, el rivaroxabán se asocia con reducciones del riesgo de complicaciones renales (lesión renal aguda, evolución a enfermedad renal terminal o diálisis, reducción del filtrado glomerular o duplicación de la creatinina sérica). A raíz de estos datos, y aunque las diferencias no parecen clínicamente relevantes, algunos autores han señalado que, en comparación con los AVK, el rivaroxabán podría considerarse «nefroprotector»⁶⁶⁻⁶⁸. En el estudio de Yao et al., parece que este efecto beneficioso no ocurre con la misma intensidad con todos los anti-Xa, ya que, mientras que el rivaroxabán produjo reducciones significativas del riesgo de complicaciones renales, este efecto beneficioso no se observó con el apixabán⁶⁸.

PACIENTE CON FA NO VALVULAR E INFARTO DE MIOCARDIO

Los pacientes con FA tienen incrementado el riesgo no solo de ictus, sino también de muerte cardiovascular e infarto de miocardio. En un metanálisis de 15 estudios de cohortes, la presencia de FA aumentó el riesgo de infarto de miocardio en un 54% (RR = 1,54; IC95%, 1,26-1,85), el de insuficiencia cardiaca en más de 4,5 veces (RR = 4,62; IC95%, 3,13-6,83) y casi el doble el de muerte por cualquier causa (RR = 1,95; IC95%, 1,50-2,54)⁶⁹. Además, el riesgo de infarto de miocardio no es constante, sino que aumenta con la evolución de la enfermedad⁷⁰.

Aunque la complicación más temible en el paciente con FA no anticoagulado es el ictus, en el sujeto correctamente anticoagulado son la muerte de origen cardiovascular y la insuficiencia cardiaca, y en menor medida el ictus⁷¹. En consecuencia, a la hora de plantear el mejor tratamiento antitrombótico, no hay que valorar solo la eficacia en reducir el riesgo de ictus, sino también buscar la protección cardiovascular integral.

Distintos estudios han demostrado que los AVK tienen un efecto positivo en la reducción de los MACE en general y del infarto de miocardio en particular, pero solo en pacientes con un control excelente de la INR (tiempo en rango terapéutico > 65-75%)⁷². Desafortunadamente, en la práctica clínica habitual el control adecuado de la anticoagulación es bastante pobre en general²²⁻²⁵, por lo que no parece la mejor opción en este contexto clínico. De hecho, en la última guía europea de síndrome coronario crónico, para los pacientes con FA y cardiopatía isquémica se prefieren los ACOD a los AVK, y en caso de que se usaran los AVK, solo sería adecuado para los pacientes con un tiempo en rango terapéutico > 70%⁷³.

Con respecto a los ACOD, en un metanálisis de 13 ensayos clínicos con más de 100.000 pacientes incluidos, en comparación con warfarina, los ACOD redujeron la mortalidad cardiovascular en un 12% (RR = 0,88; IC95%, 0,82-0,94) y la mortalidad por cualquier causa en un 9% (RR = 0,91; IC95%, 0,87-0,96)⁷⁴. En cuanto al riesgo de infarto de miocardio, aunque en general los ACOD tienen un riesgo similar al de los AVK, parece que no todos los ACOD se comportarían de la misma manera⁷⁵⁻⁷⁷. Así, mientras que en el estudio RE-LY hubo una tendencia a más riesgo de infarto de miocardio con el dabigatrán en comparación con la warfarina⁷⁵, el riesgo fue similar con el apixabán en el estudio ARISTOTLE y con el edoxabán en el ENGAGE AF-TIMI 48^{43,78}. En cambio, el rivaroxabán es el que ofrecería un mayor beneficio en la reducción en el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con FA no valvular (figura 4) y enfermedad tromboembólica venosa^{43,74,78,79}. En un metanálisis realizado específicamente con rivaroxabán, se observó una reducción significativa del 18% en el riesgo de infarto de miocardio en comparación con los grupos de control, que incluyeron warfarina, enoxaparina o placebo (*odds ratio* [OR] = 0,82; IC95%, 0,72-0,94; *p* = 0,004)⁸⁰. Un reciente metanálisis de 28 ensayos clínicos, con cerca de 200.000 pacientes con y sin FA, confirmó este beneficio del rivaroxabán en cuanto a la reducción de los infartos de miocardio⁸¹.

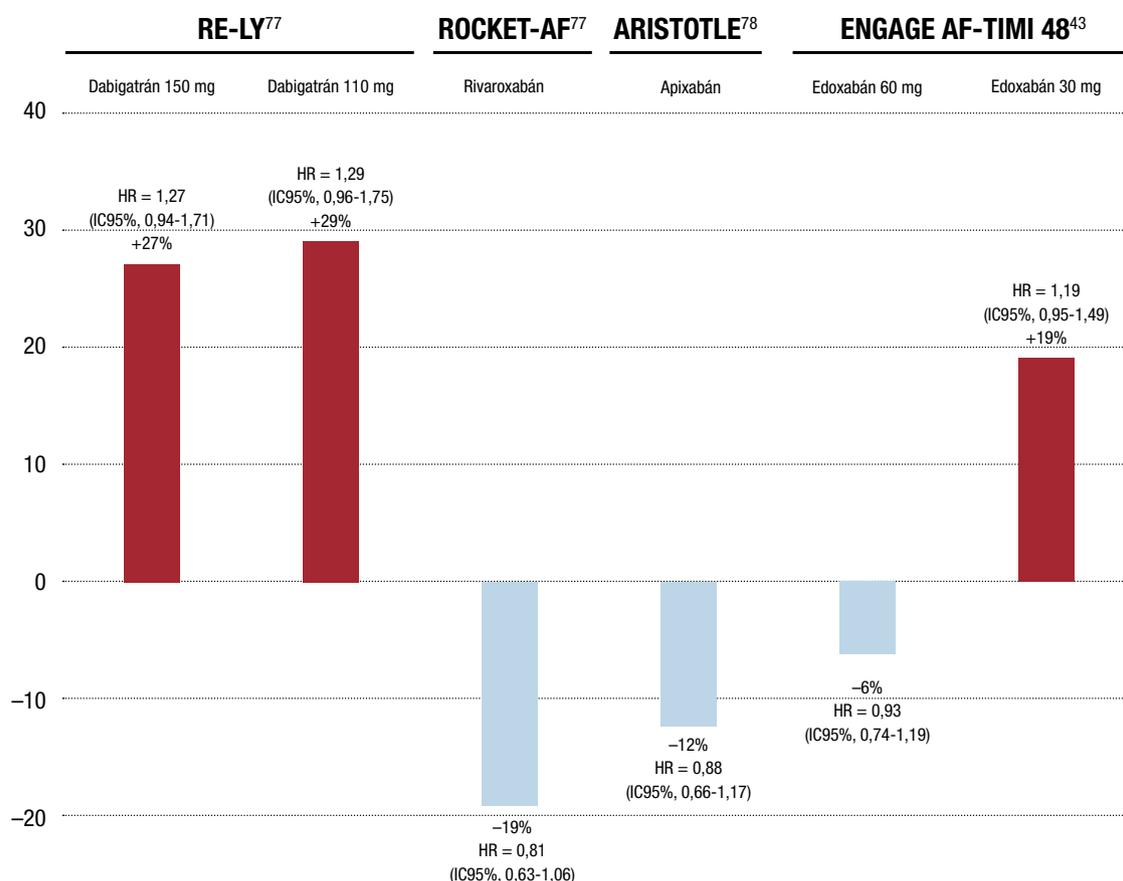


Figura 4. Riesgo de infarto de miocardio en los ensayos clínicos de fase III de los ACOD frente a la warfarina (las diferencias no fueron significativas). Figura elaborada con datos de Giugliano et al⁴³, Chai-Adisaksopha et al⁷⁴, Loffredo et al⁷⁷ y Granger et al⁷⁸. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

PACIENTES CON FA SOMETIDOS A INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

En el paciente con FA y cardiopatía isquémica, ya sea en el contexto de un síndrome coronario agudo o crónico, en ocasiones es necesario realizar una intervención coronaria percutánea (ICP)^{82,83}. En esta situación, el tratamiento debe perseguir un doble objetivo: la prevención del ictus y de los eventos isquémicos cardiacos. Ya en el estudio WOEST se observó que el tratamiento antitrombótico doble con AVK y un antiagregante se asociaba con un menor riesgo de hemorragias que el tratamiento antitrombótico triple con AVK y doble antiagregación, sin aumentar las complicaciones tromboembólicas o isquémicas⁸⁴. En los últimos años se han publicado ensayos clínicos específicos con los 4 ACOD⁸⁵⁻⁸⁸. En el PIONEER AF-PCI, el rivaroxabán 15 mg (10 mg en caso de insuficiencia renal moderada) añadido a un inhibidor del P2Y₁₂ durante 12 meses, se asoció con una reducción significativa del 41% en el riesgo de hemorragias, sin un aumento de los eventos isquémicos en comparación con el tratamiento antitrombótico triple estándar (AVK y doble antiagregación plaquetaria)⁸⁵. En el estudio RE-DUAL PCI, que no incluyó a pacientes ancianos fuera de Estados Unidos con la dosis mayor, ambas dosis de dabigatrán (110 y 150 mg) se asociaron con un menor riesgo de hemorragias en comparación con el tratamiento antitrombótico triple con AVK, sin un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas⁸⁶. El estudio AUGUSTUS, a diferencia del resto de los ensayos clínicos, permitió comparar el tratamiento antitrombótico doble (apixabán o AVK más un inhibidor del P2Y₁₂) con el tratamiento antitrombótico triple (añadiendo ácido acetilsalicílico [AAS]) durante 6 meses. El grupo con un menor riesgo de hemorragias fue el trata-

miento antitrombótico doble con apixabán y un inhibidor del P2Y₁₂, sin un aumento en el riesgo de eventos isquémicos⁸⁷. El estudio ENTRUST-AF PCI con edoxabán fue el único de los ensayos clínicos que no logró demostrar superioridad frente al tratamiento antitrombótico triple con AVK en cuanto a la reducción en el riesgo de hemorragias⁸⁸. Aunque existen diferencias relevantes entre los 4 ensayos clínicos, especialmente en cuanto al diseño, en general han demostrado que el tratamiento antitrombótico doble con un ACOD y un antiagregante disminuye el riesgo de hemorragias frente al tratamiento triple clásico, sin una disminución de la eficacia⁸⁵⁻⁸⁸. Por lo tanto, la combinación de un ACOD con un antiagregante probablemente se debería considerar en la actualidad como el tratamiento estándar, y reservar el tratamiento antitrombótico triple (mejor con ACOD que con AVK) para los pacientes con un mayor riesgo de trombosis del *stent*, durante un tiempo variable (1 semana-6 meses), dependiendo del equilibrio entre el riesgo de trombosis del *stent* y el riesgo hemorrágico⁷³.

En el estudio PIONEER AF-PCI con rivaroxabán, se observó que estos resultados (menor riesgo de hemorragias junto con una eficacia similar en cuanto al riesgo de MACE, trombosis del *stent* e ictus)⁸⁵ fueron independientes de la vía de acceso, de que la revascularización fuera electiva o urgente y el tipo y el número de *stents*⁸⁸ o el grado de control de la INR con los AVK⁹⁰. Asimismo, tras la ICP, las hospitalizaciones tanto por complicaciones cardiovasculares como por las hemorragias fueron menos frecuentes con el rivaroxabán, lo que se tradujo en un menor coste total⁹¹. En consecuencia, de forma similar que con otros ACOD, el tratamiento antitrombótico doble con rivaroxabán y un antiagregante plaquetario se podría considerar una opción de primera línea para los pacientes con FA sometidos a ICP.

DISCUSIÓN

Aunque tradicionalmente la valoración principal del paciente con FA se ha limitado a la prevención de las complicaciones tromboembólicas a través de la anticoagulación, lo cierto es que estos pacientes tienen numerosas comorbilidades que también condicionan el pronóstico de manera muy importante y es necesario atender. La guía europea de práctica clínica señala que los únicos 2 abordajes que han logrado mejorar el pronóstico en el paciente con FA son la anticoagulación y el control de las comorbilidades¹. En consecuencia, a la hora de escoger el mejor tratamiento anticoagulante, habrá que seleccionar los fármacos que proporcionen una protección más integral.

Los pacientes con FA y antecedente de ictus/AIT tienen un riesgo excepcionalmente elevado de sufrir nuevos eventos tromboembólicos, por lo que la prevención adecuada con la anticoagulación es obligada¹. En este contexto, los ACOD superan ampliamente a los AVK, por su mejor perfil de eficacia (menos riesgo de ictus) y seguridad (menos riesgo de hemorragias mayores e intracraneales)¹⁴. Ahora bien, en la práctica clínica, parece que no todos los ACOD ofrecerían la misma protección en la prevención de los ictus¹¹. En este sentido, se ha demostrado en la práctica clínica habitual que el rivaroxabán reduce el riesgo de ictus¹¹, incluso de los pacientes más complejos, lo que principalmente se podría atribuir a una menor probabilidad de errores en la dosificación en la práctica clínica, por su mayor simplicidad de selección de dosis, al depender únicamente de la función renal⁹²⁻⁹⁴.

En los últimos años ha cambiado el paradigma del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con la aparición de fármacos que mejoran el pronóstico cardiovascular, que van más allá del simple control metabólico⁹⁵. En estos pacientes, la guía recomienda el empleo de los ACOD antes que los AVK⁹⁵. En comparación con los otros ACOD, la reducción del 20% en la mortalidad cardiovascular con rivaroxabán frente a warfarina observada en el estudio ROCKET-AF⁴⁰ y el menor riesgo de MACE y MALE encontrado en estudios de práctica clínica³³ podrían suponer una ventaja adicional en esta población.

Al contrario de lo que ocurre con los ACOD, el ajuste de la dosis con los AVK se hace de manera independiente de la función renal¹⁸, pero lo cierto es que el tratamiento con AVK conduce a un mayor deterioro de la función renal que el que cabría esperar por el envejecimiento y las comorbilidades de los pacientes⁴⁹. En consecuencia, la búsqueda de la máxima protección de la función renal debería ser otro de los objetivos en el paciente con FA. En este sentido, los estudios de la práctica clínica apuntan que el rivaroxabán ofrecería una adecuada nefroprotección⁶⁸.

En el paciente correctamente anticoagulado, la principal causa de muerte no sería el ictus, sino la muerte de origen cardiovascular, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca^{1,71}. En un reciente metanálisis se ha demostrado que el rivaroxabán reduce el riesgo de infarto de miocardio en el paciente con FA, y que este efecto beneficioso es superior al de los otros ACOD⁸¹. Estos resultados, junto con los del estudio COMPASS (en otro contexto clínico)⁴⁷, podrían situar el rivaroxabán como la alternativa terapéutica preferente para el paciente con FA y cardiopatía isquémica. Finalmente, el estudio PIONEER AF-PCI es el primer ensayo clínico realizado con los ACOD que ha demostrado que la estrategia del tratamiento antitrombótico doble con un ACOD (rivaroxabán) y un antiagregante plaquetario era superior al tratamiento antitrombótico triple tradicional con AVK y tratamiento antitrombótico doble.

CONCLUSIONES

El objetivo de la anticoagulación en el paciente con FA no debería limitarse únicamente a la prevención de las complicaciones tromboembólicas, sino que también debe buscar la protección integral. En este sentido, habría que usar preferentemente las alternativas terapéuticas que proporcionen un mayor beneficio cardiovascular general

en diferentes perfiles de pacientes, sobre todo aquellos con un mayor riesgo vascular.

En concreto, el rivaroxabán podría considerarse como un anticoagulante de primera línea para el paciente en alto riesgo cardiovascular no solo por su mayor facilidad de uso, sino por todas las ventajas adicionales que proporciona en estos pacientes complejos.

AGRADECIMIENTOS

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

CONFLICTO DE INTERESES

V. Barrios ha recibido honorarios por ponencias y asesorías para Bayer, BMS/Pfizer, Boeringer Ingelheim y Daiichi Sankyo. D. Vivas ha recibido honorarios por consultoría de Bayer. F. Atienza Fernández ha sido consultor para Medtronic, MicroPort y Bayer. R. Diaz Simón no tiene conflictos de intereses. A. Sanchez Purificación ha colaborado en actividades financiadas por Bayer, Sanofi, Amgen, Menarini, Novo Nordisk, Astra y Shire. G. Barón-Esquivias ha recibido honorarios por consultoría de Bayer.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47-53.
- Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, et al. Seguimiento de las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Estudio ESPARTA. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:8-15.
- Pimentel Quezada Y, Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, et al. Has the clinical profile of patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban changed in the last 5 years of use? *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):47-53.
- de la Figuera M, Prieto MA, Marín N, Egoheaga I, Cinza S. Diferencias en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular según inicie el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa el médico de atención primaria o el especialista. Estudios SILVER-AP y BRONCE-AP. *Semergen*. 2018;44:323-334.
- Suárez C, Pose A, Montero-Pérez-Barquero M, et al. Validación del cuestionario de satisfacción ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en España. Estudio ALADIN. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:192-198.
- Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol*. 2014;59:25-36.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 2014;82:1033-1037.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-1119.
- Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:305-316.
- Barrios V, Escobar C. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxabán en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular. *Semergen*. 2017;43:222-229.
- Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:129-141.
- 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.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235-240.
- Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*. 1998;51:674-681.
- 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.

19. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-1262.
20. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2010;63:267-278.
21. Benavente L, Calleja S, De la Vega V, García J, Lahoz CH. Oral anticoagulation in elderly patients as secondary prevention of cardioembolic strokes. *Int Arch Med*. 2010;3:8.
22. Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivanco J, et al. Factores asociados al mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología. Estudio ALADIN. *Rev Clin Esp*. 2018;218:327-335.
23. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-768.
24. 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.
25. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, et al. Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in 'real-world' patients with atrial fibrillation: a report from the prospective multicentre FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20:1435-1441.
26. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157-1163.
27. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315-322.
28. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:503-511.
29. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48). *Stroke*. 2016;47:2075-2082.
30. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2018;49:2122-2128.
31. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2017;48:2142-2149.
32. Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, et al. Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. *PLoS One*. 2019;14:e0212354.
33. Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2107-2114.
34. Xiong Z, Liu T, Tse G, et al. A machine learning aided systematic review and meta-analysis of the relative risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Front Physiol*. 2018;8:835.
35. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2010;25:853-858.
36. Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol*. 2017;2:442-448.
37. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1107-1115.
38. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights. *Front Physiol*. 2019;10:135.
39. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:210-217.
40. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF trial). *Am Heart J*. 2015;170:675-682.
41. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:86-94.
42. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3).
43. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
44. Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:138.
45. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol*. 2015 1;196:127-131.
46. Coleman CI, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. *Diabet Med*. 2018;35:1105-1110.
47. 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.
48. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:219-229.
49. Barrios V, Górriz JL. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: focus on rivaroxaban. *J Comp Eff Res*. 2015;4:651-664.
50. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26-32.
51. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-1107.
52. McManus DD, Saczynski JS, Ward JA, et al. The relationship between atrial fibrillation and chronic kidney disease: epidemiologic and pathophysiologic considerations for a dual epidemic. *J Atr Fibrillation*. 2012;5:71-82.
53. Bansal N, Hsu CY, Go AS. Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: atrial fibrillation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:275-282.
54. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, et al. Elevated risk of stroke among patients with end stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;64:603-609.
55. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol*. 2008;9:9.
56. Barrios V, Escobar C, Echarri R. Letter regarding article "Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study". *Circulation*. 2009;120:e153.
57. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599-2604.
58. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471-2482.
59. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2787-2793.
60. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961-970.
61. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:451-460.
62. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24-36.
63. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-2394.
64. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134:37-47.
65. Weir MR, Haskell L, Berger JS, et al. Evaluation of clinical outcomes among nonvalvular atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban or warfarin, stratified by renal function. *Clin Nephrol*. 2018;89:314-329.
66. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, et al. Rivaroxaban versus warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 Aug 20. [Epub ahead of print].
67. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a US MarketScan claims database analysis. *Clin Appl Thromb Haemost*. 2019;25:1076029619868535.
68. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-2632.
69. 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.
70. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174:107-114.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Chai-Adisakopha 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.
75. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

76. 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.
77. 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.
78. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
79. 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.
80. 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.
81. Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. *Angiology*. 2019;3319719874255.
82. 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.
83. Dalgaard F, Jones WS, Piccini JP. Atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e008269.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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].
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. *J Comp Eff Res*. 2019;8:165-178.
93. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, et al. Effectiveness and safety of off-label dose- reduced direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132:847-855.
94. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-2604.
95. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz486.