

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

Conclusiones y recomendaciones prácticas

Ángel Cequier*

Área de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitario de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Palabras clave:

Dabigatrán
Fibrilación auricular
Intervención coronaria percutánea
Anticoagulación oral
Tratamiento antitrombótico doble
Rivaroxabán
Tratamiento antitrombótico triple

RESUMEN

Los pacientes que están en fibrilación auricular (FA) requieren tratamiento con fármacos anticoagulantes orales (ACO) para reducir su riesgo cardioembólico. Por otra parte, si se someten a intervención coronaria percutánea (ICP), deben recibir tratamiento antiagregante plaquetario doble para disminuir la incidencia de trombosis del *stent*. Por lo tanto, se debe tratar a estos pacientes con un ACO y un tratamiento antiagregante plaquetario conjuntamente. Este régimen reduce de forma marcada el riesgo de eventos tromboembólicos, pero se asocia con un incremento importante de las complicaciones hemorrágicas.

Existe información consistente en relación con los riesgos embólico, hemorrágico e isquémico y el beneficio y las potenciales complicaciones de la anticoagulación y la antiagregación en diferentes contextos clínicos. Sin embargo, la ICP en estos pacientes introduce unos aspectos muy particulares. Además, la reciente publicación de estudios en los que se han evaluado determinados ACO de acción directa (rivaroxabán, dabigatrán y apixabán) aporta datos que pueden modificar de manera relevante el tratamiento de estos pacientes. Uno de los principales puntos de discusión está en la necesidad del tratamiento antitrombótico doble, en comparación con el triple, para qué pacientes, durante cuánto tiempo y a qué antiagregante se debe añadir. El presente artículo destaca las conclusiones más relevantes basadas en la evidencia y resume una serie de recomendaciones buscando la mayor practicabilidad clínica en este contexto complejo.

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.

Study Findings and Recommendations for Practice

ABSTRACT

Patients with atrial fibrillation should be treated with oral anticoagulant drugs to lower their cardioembolic risk. Moreover, if they are to undergo percutaneous coronary intervention, they should receive dual antiplatelet therapy to reduce the incidence of stent thrombosis. Therefore, these patients should be treated with both an oral anticoagulant and an antiplatelet agent. This regimen markedly reduces the risk of thromboembolic events, but is associated with a substantial increase in hemorrhagic complications. Reliable information is available on embolic, hemorrhagic and ischemic risks and on the benefit and potential complications of anticoagulation and antiaggregation in different clinical scenarios. However, percutaneous coronary intervention in these patients raises a number of very specific issues. In addition, the recent publications of studies that have evaluated particular direct oral anticoagulants (i.e. rivaroxaban, dabigatran and apixaban) have provided new information that could significantly alter treatment in these patients. Some of the main topics for debate are whether dual antithrombotic therapy is necessary, whether triple therapy may be preferable, which patients should be treated and for how long, and which antiaggregants should be added. This article highlights the most important evidence-based findings and outlines a number of recommendations, with the aim of identifying the most practical clinical approach in this complex scenario.

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:

Dabigatran
Atrial fibrillation
Percutaneous coronary intervention
Oral anticoagulation
Dual antiplatelet therapy
Rivaroxaban
Triple antiplatelet therapy

*Autor para correspondencia: Área de Enfermedades del Corazón, Planta 19, Hospital Universitario de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: acequier@bellvitgehospital.cat (A. Cequier).

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales
 ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
 FA: fibrilación auricular
 ICP: intervención coronaria percutánea
 TATD: tratamiento antitrombótico doble
 TATT: tratamiento antitrombótico triple

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la fibrilación auricular (FA) de los pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) es un contexto de elevada complejidad. Los pacientes que están en FA requieren tratamiento con fármacos anticoagulantes orales (ACO) para reducir su riesgo cardioembólico. Por otra parte, como se someten a ICP, deben recibir tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares y de trombosis del *stent*. Por lo tanto, se debe tratar a estos pacientes con un ACO y un tratamiento antiagregante plaquetario conjuntamente. Aunque este régimen reduce de forma marcada el riesgo de eventos tromboembólicos y coronarios, se asocia con un incremento importante de las complicaciones hemorrágicas. El presente artículo intenta destacar la evidencia más relevante en este contexto, analizar los aspectos que aún no están clarificados y finalmente resumir una serie de recomendaciones buscando la mayor practicabilidad clínica.

CONCLUSIONES MÁS RELEVANTES BASADAS EN LA EVIDENCIA O EN EL CONSENSO

Es importante destacar una serie de puntos basados en diferentes estudios, metanálisis, guías de práctica clínica y documentos de consenso.

Riesgo embólico y riesgo hemorrágico

La presencia de FA se asocia con un aumento de hasta 5 veces del riesgo de ictus y de eventos tromboembólicos¹. De las escalas de riesgo embólico, la escala CHA₂DS₂-VASc² (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes mellitus, ictus [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino) es mejor que las demás en la identificación de pacientes con bajo riesgo^{3,4}. Las diferentes guías recomiendan el empleo del esquema CHA₂DS₂-VASc para la evaluación del riesgo embólico de estos pacientes. De las escalas de riesgo hemorrágico, la de mayor utilidad es la escala HAS-BLED (puntuación de 0-1 indica bajo riesgo; 2, riesgo moderado y ≥ 3, alto riesgo), que ha sido validada tanto para predecir el riesgo de sangrado con ACO de acción directa (ACOD)⁵ como durante la ICP y en pacientes con y sin FA^{6,7}.

Beneficios y riesgos de los anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

En los pacientes con FA, los ACO han mostrado una reducción marcada de los eventos embólicos, pero asociada con un aumento de las complicaciones hemorrágicas⁸, y son más eficaces que el tratamiento antiagregante en la reducción de los eventos tromboembólicos^{8,9}. Por otra parte, diferentes estudios han puesto de manifiesto el beneficio clínico de los ACOD⁹, pues son al menos igual de eficaces que los antagonistas de la vitamina K (AVK), pero mucho más seguros. Registros de la práctica clínica han documentado que el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán, en comparación con los AVK, se asocian con una

reducción significativa en la incidencia de hemorragia intracraneal, con unas tasas similares de ictus isquémico o embolia sistémica¹⁰.

La selección del ACO depende de diversos factores (indicaciones aprobadas, características del paciente, comorbilidades, medicación concomitante, preferencia del médico o del paciente, etc.). Un importante factor de riesgo hemorrágico es la administración simultánea de varios fármacos antitrombóticos. En los últimos años se ha propuesto analizar el beneficio clínico neto del tratamiento anticoagulante, valorado como el número de ictus evitados menos el número de hemorragias intracraneales que se han producido. La *European Society of Cardiology* (ESC) distingue entre factores de riesgo modificables y no modificables, y remarca la necesidad de una evaluación dinámica y continua del riesgo hemorrágico y corregir o eliminar los factores que pueden aumentarlo⁹.

Intervención coronaria percutánea. Anticoagulantes orales y tratamiento antitrombótico

Un 20-30% de los pacientes diagnosticados de FA desarrollarán una enfermedad coronaria a lo largo de su vida¹¹ y esta arritmia está presente en más del 12% de los pacientes sometidos a ICP¹². Los pacientes con FA que se someten a ICP muestran peor pronóstico, ya que tienen una edad más avanzada y más comorbilidades¹³.

El tratamiento anticoagulante del paciente con FA sometido a ICP depende del contexto clínico (angina estable o síndrome coronario agudo [SCA]), el tratamiento anticoagulante previo a la intervención (AVK o ACOD) y el acceso vascular durante el procedimiento (radial o femoral). La ICP sin suspender los ACO en estos pacientes es segura, y no muestra un aumento de las complicaciones hemorrágicas^{14,15}. Inicialmente se demostró la superioridad de los ACO sobre la doble antiagregación en este contexto. Esto condujo a que el tratamiento antitrombótico triple (TATT: ACO + ácido acetilsalicílico [AAS] + clopidogrel) se impusiera como estrategia antitrombótica electiva, incluso para pacientes con alto riesgo hemorrágico.

Desde un punto de vista práctico, las posibles combinaciones de fármacos antitrombóticos en este contexto se pueden clasificar en 3 tipos de estrategias: a) TATT, consistente en la combinación de un ACO, ya sea AVK o ACOD, con 2 antiagregantes (AAS y un inhibidor del receptor P2Y₁₂); b) tratamiento antitrombótico doble (TATD): combinación de un anticoagulante y un antiagregante, y c) TAPD: combinación de AAS y un inhibidor del P2Y₁₂.

En el contexto de la FA y la ICP, se han publicado 3 estudios aleatorizados en pacientes tratados con ACOD. En el estudio PIONEER AF-PCI¹⁶, el rivaroxabán 15 mg/día junto con clopidogrel o rivaroxabán 2,5 mg/12 h junto con clopidogrel y AAS fueron más seguros que el TATT con AVK. En el estudio RE-DUAL-PCI¹⁷, la incidencia del evento primario, hemorragia mayor o clínicamente relevante, fue significativamente inferior con las 2 dosis de dabigatrán (150 mg/12 h y 110 mg/12 h) junto con un inhibidor del P2Y₁₂ en comparación con el TATT, sin diferencias en el evento combinado de eficacia. En el estudio AUGUSTUS¹⁸, con un diseño factorial 2 × 2, se comparó el apixabán 5 mg/12 h con AVK y AAS frente a placebo en pacientes con FA que sufrieron un SCA o se sometieron a ICP y están recibiendo un iP2Y₁₂. La incidencia del evento primario, hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes, se redujo de manera significativa con apixabán frente a AVK y en los pacientes que recibieron placebo frente a AAS. Los pacientes del grupo de apixabán tuvieron una menor incidencia de hospitalizaciones que los del grupo de AVK, con similar número de eventos isquémicos. El grupo que mostró una menor incidencia del evento primario del estudio fue el de pacientes aleatorizados a apixabán y placebo (TATD).

Los estudios más recientes sitúan al clopidogrel como el inhibidor de elección cuando se administra conjuntamente con un ACO, debido al bajo riesgo hemorrágico. Los otros inhibidores más potentes (ticagrelor y prasugrel) se han asociado con unas tasas de hemorragia más altas¹⁹. El ticagrelor ha sido evaluado en un reducido grupo de pacien-

tes en combinación con dabigatrán¹⁷ y apixabán¹⁸, y ha mostrado unas tasas de seguridad y eficacia similares a las del clopidogrel. Los escasos datos de la combinación de prasugrel en este contexto han documentado un incremento muy marcado en el riesgo hemorrágico²⁰.

Tratamiento antitrombótico doble frente a triple. Documentos más recientes

Los estudios aleatorizados ya comentados indican que el TATD iniciado en el momento del alta hospitalaria, en comparación con el TATT, se asocia con una reducción en los sangrados sin un incremento en las tasas de eventos tromboticos^{16-18,21}. Teniendo en cuenta este aspecto, diferentes documentos de consenso²²⁻²⁴ recomiendan la indicación del TATD de inicio para determinados grupos de pacientes. La guía ESC de revascularización miocárdica 2018²⁴ y el 2018-EHRA Consensus Document²³ consideran que, a los pacientes con muy alto riesgo hemorrágico, se les debe administrar el TATD ya desde el momento inicial después de la ICP. Para los pacientes con riesgo hemorrágico moderado, recomiendan el TATT durante 1 mes, seguido de TATD a partir de ese momento. Solo para los pacientes con alto riesgo isquémico indican la administración del TATT durante 6 meses. El 2018-North American Expert Consensus Update extiende la recomendación de TATD a la mayoría de los pacientes. Solo para los pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico considera razonable la administración del TATT por corto tiempo (habitualmente 1 mes) tras el alta hospitalaria²².

La duración del TATD debe plantearse analizando el perfil del riesgo isquémico y hemorrágico de los pacientes^{22,23}. Se debe considerar la interrupción del antiagregante plaquetario al año para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, para los pacientes con bajo riesgo trombotico y alto riesgo hemorrágico, es razonable reducir el TATD a 6 meses e interrumpir el antiagregante plaquetario en ese momento. Al interrumpir el TATD, la dosis del anticoagulante debe restablecerse a la recomendada para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA. La continuación del antiagregante plaquetario combinado con el ACO a más largo plazo puede ser razonable para pacientes con un alto riesgo trombotico o isquémico y bajo riesgo hemorrágico²².

Riesgo isquémico residual en pacientes con enfermedad coronaria

Este riesgo es constante en los pacientes coronarios. Varios estudios han analizado el papel potencial de los ACO en la prevención secundaria, independientemente de si los pacientes habían sido revascularizados o no. En el caso de los fármacos AVK, su uso en este contexto se asoció con una mayor reducción de eventos tromboticos frente al tratamiento antiagregante con AAS, a expensas, sin embargo, de un incremento en el riesgo de hemorragia mayor²⁵. Dos recientes estudios en pacientes tras un SCA (ATLAS ACS-2 TIMI²⁶) o con enfermedad coronaria estable o vasculopatía periférica (COMPASS²⁷) han mostrado que el rivaroxabán agregado al tratamiento antiagregante habitual y frente a placebo condiciona una reducción significativa en los eventos isquémicos, pero de nuevo a expensas de incrementar el riesgo de hemorragias mayores.

ASPECTOS AÚN NO CLARIFICADOS TOTALMENTE

Una serie de puntos surgidos de diferentes estudios o análisis no están suficientemente clarificados y su aplicación requiere evidencia adicional concluyente.

Riesgo isquémico y riesgo hemorrágico

Con respecto a la valoración del riesgo isquémico de los pacientes con FA y enfermedad coronaria, se han utilizado diferentes escalas²⁸⁻³¹. Sin embargo, ninguna se ha diseñado específicamente para estos

pacientes, por lo que ofrecen resultados muy limitados. El tratamiento antitrombótico debe seguir considerando en este contexto variables de riesgo isquémico clínicas y anatómicas. En cuanto al riesgo hemorrágico, la nueva guía de la ESC no recomienda de manera explícita el uso de una escala de riesgo sobre otra.

Beneficios y riesgos de los anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

Mientras que el beneficio clínico neto está claramente documentado para los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, sigue siendo controvertido si los pacientes con un único factor de riesgo trombotico ($CHA_2DS_2-VASc = 1$) se benefician o no del tratamiento anticoagulante. Por otra parte, la obligatoriedad en España de usar primero un AVK y cambiar a un ACOD solo si se demuestra un mal control terapéutico a los 3-6 meses puede situar a determinados pacientes en una situación vulnerable en este periodo. La guía de la ESC recomienda, con base en su eficacia y seguridad, los ACOD como primera opción⁹. Respecto a la elección del ACOD, no hay estudios comparativos que permitan una clara recomendación de un anticoagulante sobre otro^{9,22,23}. Para los pacientes ancianos anticoagulados con AVK, se ha propuesto mantener la razón internacional normalizada (INR) en torno a 2, aunque una $INR < 2$ no reduce el riesgo de hemorragia y sí disminuye la efectividad del tratamiento antitrombotico³².

Intervención coronaria percutánea: tratamiento antitrombótico y anticoagulantes orales

La evidencia sobre el tratamiento con ACOD en pacientes que van a someterse a ICP y ya están anticoagulados es escasa. Si la indicación de ICP es electiva y no hay alto riesgo tromboembólico, se recomienda suspender el ACOD entre 12 y 24 h antes del procedimiento, para evitar la terapia puente con heparina²³. Para los pacientes que ingresan por SCA y están en tratamiento crónico con ACO, la guía vigente considera realizar la ICP emergente sin interrumpirla, sea un AVK o un ACOD. Para estos pacientes se recomienda el uso de dosis bajas de heparina independientemente de la administración de la última dosis del anticoagulante^{23,33}. Esta recomendación se extiende también a los pacientes con SCA con elevación del segmento ST^{23,34}.

En relación con la prevención secundaria, la guía europea otorga la recomendación IIb a la adición de rivaroxabán 2,5 mg/12 h al TAPD con AAS y clopidogrel como tratamiento de mantenimiento tras un SCA²⁴. Es importante realizar una individualización cuidadosa de los pacientes evaluando los riesgos trombotico y hemorrágico antes de su indicación.

Tratamiento antitrombótico doble frente a triple

En cuanto a los diferentes estudios aleatorizados, una serie de limitaciones merecen mención. Respecto al estudio WOEST²¹, se ha criticado el pequeño tamaño muestral y que menos del 70% de los pacientes estuvieran en FA, una duración del TATT demasiado larga y que el beneficio en los sangrados se debiera fundamentalmente a una reducción en las hemorragias menores³⁵. Sin embargo, pese a estas limitaciones, el estudio es muy relevante, ya que fue el primero en cuestionar el TATT para todos los pacientes con necesidad de ACO que se someten a ICP.

En el estudio PIONEER AF-PCI¹⁶, se utilizaron dosis de rivaroxabán menores y nunca estudiadas en los pacientes con FA. También se incluyó a pacientes con bajo riesgo y la duración del TATT con AVK en el grupo de control fue más larga de lo recomendado.

Se han destacado 2 limitaciones del estudio RE-DUAL PCI¹⁷. De manera similar que el estudio PIONEER AF-PCI, aunque no había diferencias en las tasas de eventos aterotromboticos entre los grupos aleatorizados, el tamaño muestral no tenía potencia estadística para analizar la eficacia. Hubo un aumento (estadísticamente no significa-

tivo) en el número de eventos isquémicos con la dosis baja de dabigatrán 110 mg/12 h en comparación con el TATT con warfarina. Un segundo aspecto que considerar es si la superioridad en seguridad del dabigatrán tuvo relación con su mayor seguridad o por no estar combinado con AAS, como ocurría en el grupo del TATT. Pese a estas limitaciones, fue el primer estudio en evaluar en pacientes sometidos a ICP la utilización de dosis de ACOD con eficacia comprobada en la FA³⁶.

En el estudio AUGUSTUS¹⁸ también se evidenció un incremento estadísticamente no significativo en el número de eventos isquémicos coronarios (infarto, trombosis del *stent* y revascularización urgente) en los pacientes que recibieron TATD, tendencia idéntica que en los otros 2 estudios comentados y que también se produjo en un ensayo que no tenía potencia estadística suficiente para hallar diferencias en eficacia. Otras limitaciones del estudio AUGUSTUS¹⁸ que se han planteado serían la duración del TATT más larga que lo recomendado para los pacientes con ICP electiva o SCA sin ICP o la administración de AAS a todos los pacientes desde el evento índice hasta la aleatorización.

La diferencia más importante entre los 4 estudios aleatorizados que han evaluado el TATD frente al TATT está en el anticoagulante

analizado en cada estudio: warfarina en el WOEST, rivaroxabán en el PIONEER AF-PCI, dabigatrán en el RE-DUAL PCI y apixabán en el AUGUSTUS. Los metanálisis realizados sobre estos estudios coinciden en documentar que el riesgo de hemorragia mayor o no mayor con el TATD se reduce prácticamente a la mitad en comparación con el TATT³⁷⁻³⁹. A pesar de la heterogeneidad de los estudios, los metanálisis indican que el riesgo de eventos cardiovasculares adversos no está aumentado con el TATD en comparación con el TATT. Sin embargo, ya se ha comentado que ninguno de estos ensayos tenía la potencia estadística para valorar la eficacia de las distintas estrategias en cuanto a prevención de eventos isquémicos o tromboembólicos. Por todo esto, la evidencia actual aún no justifica prescindir totalmente del TATT durante el periodo en que cada paciente es más vulnerable a sufrir eventos isquémicos.

RECOMENDACIONES

Una serie de recomendaciones pueden permitir la aplicabilidad práctica de diferentes estrategias en este contexto complejo (tabla 1).

Tabla 1

Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervención coronaria percutánea

Escalas de riesgo e indicaciones
<ul style="list-style-type: none"> Las diferentes guías recomiendan emplear el esquema CHA₂DS₂-VASc para la evaluación del riesgo embólico. La escala HAS-BLED se ha validado para predecir el riesgo hemorrágico con los ACOD y durante la ICP. Para los pacientes con FA y cardiopatía isquémica que precisan ICP, además debe valorarse el riesgo isquémico En la FA, se recomiendan los ACO para los varones con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y las mujeres con puntuación ≥ 3. Para los pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 0, no se recomienda el tratamiento anticoagulante
ACO e ICP
<ul style="list-style-type: none"> Un importante factor de riesgo hemorrágico es la administración simultánea de varios fármacos antitrombóticos. Para los pacientes tratados con AVK, la INR debe estar en la parte inferior del intervalo terapéutico. La duración del tratamiento antitrombótico combinado debe reducirse tanto como sea posible Medidas para reducir el riesgo hemorrágico: a) individualizar el tratamiento antitrombótico y su duración; b) identificar los factores que indican un alto riesgo isquémico o hemorrágico (anemia, antecedentes de hemorragia mayor, edad avanzada, insuficiencia renal grave, fragilidad, polimedicación o alcoholismo), y c) administrar sistemáticamente inhibidores de la bomba de protones y evitar los antiinflamatorios no esteroideos La ICP debe realizarse sin suspender los ACO. El acceso radial es prioritario. Los <i>stents</i> farmacoactivos son de primera elección para cualquier procedimiento de ICP La ICP urgente se realizará independientemente del tratamiento anticoagulante previo o de la hora de toma de la última dosis
FA e ICP. Combinaciones de los fármacos antitrombóticos
<ul style="list-style-type: none"> Hay 3 tipos de combinaciones de fármacos antitrombóticos: a) TATT: combinación de AVK o ACOD con 2 antiagregantes (AAS y un inhibidor del P2Y₁₂); b) TATD: combinación de un ACO y un antiagregante, y c) TAPD: combinación de AAS y un inhibidor del P2Y₁₂ La guía de la ESC recomienda el uso de ACOD con preferencia a los AVK para los pacientes con FA que requieren la combinación de tratamientos antiagregante y anticoagulante. Para los pacientes sometidos a ICP, se debe usar la dosis mínima del ACOD evaluada en los ensayos fundamentales de FA y con demostrada eficacia para la prevención de ictus En cuanto a las dosis de dabigatrán, podría estar justificado usar la dosis baja si el paciente necesita TATT y la dosis alta si está indicado un TATD El clopidogrel es el antiagregante plaquetario de elección cuando se administra conjuntamente con un ACO. Cuando se considere que se debe agregar AAS al anticoagulante, la dosis debe estar comprendida entre 75 y 100 mg/día Interrupción del TAP: para la mayoría de los pacientes, 1 año; para los pacientes con bajo riesgo trombotico y alto riesgo hemorrágico, 6 meses; para pacientes con alto riesgo trombotico y bajo riesgo hemorrágico, más de 1 año
Documentos de consenso
<ul style="list-style-type: none"> Coincidencia: los pacientes con muy alto riesgo hemorrágico deben recibir el TATD desde el momento inicial tras la ICP Guía de la ESC 2018: administración del TATT durante 1 mes para los pacientes con riesgo hemorrágico moderado y 6 meses para los pacientes con alto riesgo isquémico Consenso de expertos de Norteamérica 2018: administración del TATT durante 1 mes solo para los pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, y TATD para los demás pacientes

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TATD: tratamiento antitrombótico doble; TATT: tratamiento antitrombótico triple.

Riesgo embólico, riesgo isquémico y riesgo hemorrágico

En los pacientes con FA, los riesgos embólico y hemorrágico no son homogéneos. Es fundamental una evaluación individual de este frágil equilibrio y seleccionar el tratamiento antitrombótico más adecuado⁹. Hay que considerar que, en los pacientes con FA y cardiopatía isquémica que precisan ICP, además debe valorarse el riesgo isquémico.

En la FA, se recomiendan los ACO para los varones con puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y las mujeres con puntuación ≥ 3 . En el caso de los varones con 1 punto y las mujeres con 2 puntos, se debe considerar los ACO. Para los pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 0, no se recomienda el tratamiento anticoagulante⁹. El esquema HAS-BLED se ha validado para predecir el riesgo hemorrágico con ACOD⁵ y también durante la ICP^{6,7}.

Beneficios y riesgos de los anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

La respuesta a los AVK tiene un estrecho margen terapéutico y obliga a un estricto control de la INR, que para la FA es 2-3, con un tiempo en rango terapéutico que debe estar entre el 65 y el 70%^{40,41}. En estos pacientes, debe intentarse que la INR esté en la parte inferior del intervalo. A los pacientes con dificultad para mantener la INR dentro del rango terapéutico, se los debe tratar con ACOD. Los pacientes que ya han sufrido una hemorragia deben reiniciar la anticoagulación pasadas al menos 4 semanas del evento, preferiblemente con ACOD y tras corregir los factores que lo hayan podido favorecer.

Intervención coronaria percutánea: tratamiento antitrombótico y anticoagulantes orales

El acceso radial es prioritario en estos pacientes. Para los pacientes programados²³, se recomienda no interrumpir el tratamiento con ACO y añadir una dosis baja de heparina durante el procedimiento, aunque podrían omitirla los pacientes con INR $> 2,5$ ^{23,42,43}. Si el tratamiento anticoagulante se ha suspendido antes del procedimiento, se recomienda el uso de la dosis estándar de heparina no fraccionada durante la ICP²³. En caso de SCA de alto riesgo con indicación de ICP emergente, el procedimiento se realizará independientemente del tratamiento anticoagulante previo o de la hora de toma de la última dosis^{23,33,34}. Para los pacientes que ya estaban tomando un AVK con controles de INR adecuados, es recomendable mantener el mismo anticoagulante después de la ICP²². La guía de revascularización coronaria aconseja la utilización de *stents* farmacoactivos como primera elección para cualquier procedimiento de ICP²⁴. El tipo de *stent* ha dejado de tener importancia y la indicación del régimen antitrombótico debe realizarse en función de los riesgos isquémico y hemorrágico⁹.

Para reducir el riesgo de sangrado, es fundamental individualizar el tipo de tratamiento y su duración, identificar las comorbilidades y las características que indican alto riesgo isquémico⁴⁴ o alto riesgo hemorrágico (anemia, antecedentes de hemorragia mayor, edad avanzada, insuficiencia renal grave, fragilidad, polimedicación o alcoholismo). Se recomienda la administración sistemática de inhibidores de la bomba de protones y evitar los antiinflamatorios no esteroideos.

Tratamiento antitrombótico doble frente a triple

Teniendo en cuenta que el incremento en el riesgo de sangrado asociado con el uso del TATT se mantiene en el tiempo⁴⁵, la duración del tratamiento debe reducirse tanto como sea posible para minimizar el riesgo hemorrágico. En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la estrategia WOEST (ACO + clopidogrel) se puede considerar adecuada.

La guía de la ESC recomienda el uso de ACOD con preferencia a los AVK para los pacientes con FA que requieren la combinación de tratamientos antiagregante y anticoagulante²⁴. De manera empírica y en

relación con su enfermedad coronaria, se puede considerar que, para la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, 1 mes de TATT sería suficiente, mientras que para los pacientes con SCA, sería de entre 3 y 6 meses.

En el tratamiento de estos pacientes se debe usar la dosis mínima del ACOD evaluada en los ensayos fundamentales de FA y con demostrada eficacia para la prevención de ictus^{9,23,24}. El ensayo RE-DUAL PCI fue el primer estudio publicado en que las 2 dosis del ACOD empleadas ya se habían demostrado eficaces en la FA. Este aspecto facilita la indicación de las dosis altas de dabigatrán (150 mg/12 h) junto con un inhibidor del P2Y₁₂ en los pacientes con un alto riesgo isquémico, mientras que la dosis baja (110 mg/12 h) podría estar más justificada en los pacientes con alto riesgo hemorrágico. Además, parece aconsejable usar la dosis baja de dabigatrán si el paciente necesita TATT y la dosis alta si está indicado un TATD²⁴. Esto posiciona el dabigatrán como una opción terapéutica muy atractiva en los diferentes contextos de pacientes con FA sometidos a ICP. La dosis de apixabán utilizada en el estudio AUGUSTUS ha demostrado su beneficio en la reducción de eventos tromboembólicos en pacientes con FA.

El clopidogrel es el inhibidor de elección cuando se administra conjuntamente con un ACO (dosis de carga de 600 mg; dosis de mantenimiento de 75 mg/día). Los otros inhibidores más potentes (ticagrelor y prasugrel) se han asociado con unas tasas de hemorragia más altas¹⁹. El ticagrelor se ha evaluado en un reducido grupo de pacientes en combinación con dabigatrán en el RE-DUAL PCI¹⁷ y con apixabán en el AUGUSTUS¹⁸. Cuando se considere que se debe agregar AAS al anticoagulante, la dosis debe estar entre 75 y 100 mg/día^{46,47}. Para los pacientes con episodios aterotrombóticos recurrentes, el ticagrelor puede considerarse una opción razonable, especialmente si se evidencia una respuesta subóptima a clopidogrel. Se desaconseja el uso sistemático de pruebas de función plaquetaria o genéticas para guiar la selección del tratamiento antiagregante plaquetario²².

Documentos más recientes

Ya se ha comentado que diferentes documentos de consenso^{22,23} coinciden en la indicación del TATD inmediatamente después de la ICP para los pacientes con muy alto riesgo hemorrágico. La guía europea justifica la administración de TATT durante 1 mes a los pacientes con riesgo hemorrágico moderado y 6 meses para los pacientes con alto riesgo isquémico^{23,24}. Por el contrario, el *2018-North American Expert Consensus Update* considera la administración del TATT durante solo 1 mes para los pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, y extiende la recomendación de TATD a todos los demás pacientes²².

En la mayoría de los casos, se debe considerar la interrupción del antiagregante plaquetario al año, aunque para los pacientes con bajo riesgo trombotico y alto riesgo hemorrágico el tratamiento doble puede limitarse a 6 meses, e interrumpir el antiagregante plaquetario en ese momento. La continuación del antiagregante plaquetario combinado con el ACO a más largo plazo puede ser razonable para pacientes con un alto riesgo aterotrombótico y bajo riesgo hemorrágico²².

CONCLUSIONES

El tratamiento de la FA de los pacientes sometidos a ICP es un contexto muy complejo. Los pacientes en FA requieren tratamiento con ACO para reducir su riesgo cardioembólico y, como se someten a ICP, deben recibir TAPD para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, se debe tratar a estos pacientes con un ACO y un tratamiento antiagregante plaquetario combinados, lo que se asocia con un incremento importante de las complicaciones hemorrágicas. La reciente publicación de estudios que han evaluado determinados ACOD (rivaroxabán, dabigatrán y apixabán) en este

Tabla 2

Estudios en curso sobre el uso concomitante de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios en pacientes con fibrilación auricular sometidos a ICP

	ENTRUST-AF-PCI	RT-AF	Registro WOEST 2
Diseño del estudio	Ensayo aleatorizado abierto sobre seguridad	Ensayo aleatorizado abierto	Estudio de cohortes prospectivo, internacional, multicéntrico y no intervencionista
Objetivo	Seguridad, pacientes con FA e ICP	Seguridad, pacientes con FA e ICP	Tratamiento, seguridad y eficacia; pacientes con FA o prótesis valvular e ICP
Pacientes, n	1.500	420	2.200
Seguimiento (meses)	24	12	24
Finalización prevista	Febrero de 2019	Enero de 2017	Diciembre de 2019
Grupos de tratamiento	Edoxabán 60 mg/día + clopidogrel 75 mg/día AVK + clopidogrel 75 mg/día + AAS 100 mg/día (30 días-12 meses) En caso de necesidad clínica documentada, prasugrel o ticagrelor	Rivaroxabán 2,5 o 5,0 mg/12 h + ticagrelor 90 mg/12 h AVK + clopidogrel + AAS TAP obligatorio ≥ 1 mes si <i>stent</i> metálico y ≥ 6 meses si <i>stent</i> farmacológico	Todas las combinaciones de anticoagulación crónica con un iP2Y ₁₂ con o sin AAS
Objetivo primario	Hemorragia mayor (ISTH) o clínicamente relevante	Hemorragia mayor o clínicamente relevante	Eventos trombóticos combinados (IM, ACV, AIT, embolia), muerte cardiovascular y eventos hemorrágicos

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; AAS: ácido acetilsalicílico; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; iP2Y₁₂: inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario.

contexto aporta una información que puede modificar de manera relevante su tratamiento. Aún no está totalmente definido qué pacientes deben recibir el TATD en comparación con el TATT y cuánto tiempo debe mantenerse. Una serie de ensayos que están en curso añadirán información que posiblemente clarificará algunos de estos interrogantes (tabla 2).

CONFLICTO DE INTERESES

A. Cequier declara que ha recibido becas o ayudas institucionales para investigación de Amgen, Pfizer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo, y honorarios por conferencias/consultorías de Bayer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo.

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

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
- Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172-1179.
- Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>. Consultado 8 Ene 2019.
- Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GYH. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:1619-1629.
- Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103:13-28.
- Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marín F, Rubboli A, Lip GYH. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost*. 2011;106:569-571.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
- 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.
- García D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*. 2005;127:2049-2056.
- D'Angelo RG, McGinness T, Waite LH. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: where are we now? *Ann Pharmacother*. 2018;52:1060028018766837.
- Sutton NR, Seth M, Ruwende C, et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:895-904.
- 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. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0186449>. Consultado 8 Ene 2019.
- Karjalainen PP, Viikman S, Niemela M, et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J*. 2008;29:1001-1010.
- 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.
- 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.
- Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:30-47.
- Sarafoff N, Martischign A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060-2066.
- 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.
- Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. A North American Perspective – 2018 Update. *Circulation*. 2018;138:527-536.
- Lip GY, 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: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin

- American Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2018. <http://doi.org/10.1093/europace/euy174>. Consultado 8 Ene 2019.
24. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>. Consultado 8 Ene 2019.
 25. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-974.
 26. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: Results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome- Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1853-1859.
 27. 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.
 28. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-2733.
 29. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, et al.; REACH Registry. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125:695-703.
 30. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5:50-56.
 31. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639-650.
 32. 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.
 33. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
 34. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
 35. Capodanno D, Lip GY. Triple therapy for atrial fibrillation and ACS with or without PCI: don't drop aspirin just yet. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:515-516.
 36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
 37. Piccini JP, Jones WS. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med*. 2017;377:1580-1582.
 38. Cavallari I, Patti G. Meta-analysis comparing the safety and efficacy of dual versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2018;121:718-724.
 39. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1726-1735.
 40. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. Consultado 8 Ene 2019.
 41. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;110:1087-1107.
 42. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty—How much heparin is really warranted? *Am J Cardiol*. 2000;85:953-956.
 43. Koch KT, Piek JJ, De Winter RJ, et al. Safety of low dose heparin in elective coronary angioplasty. *Heart*. 1997;77:517-522.
 44. 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.
 45. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1185-1193.
 46. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016;134:e123-e155.
 47. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:2574-2609.