



ARTÍCULO DE OPINIÓN

¿Debe añadirse terapia antiagregante plaquetaria a la anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular y enfermedad vascular? Revisión de la evidencia disponible

José Manuel Andreu^a, Vanessa Roldán^{b,c}, Miguel García-Navarro^a,
Juan Antonio Ruipérez^{c,d}, Mariano Valdés^{a,c} y Francisco Marín^{a,c,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^c Departamento de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

^d Sociedad de Internos y Becarios del Instituto de Cardiología, SIBIC, Murcia, España

Recibido el 15 de enero de 2012; aceptado el 23 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular;
Aspirina;
Anticoagulación oral;
Enfermedad vascular;
España

KEYWORDS

Atrial fibrillation;
Aspirin;
Oral anticoagulation;
Vascular disease;
Spain

Resumen La práctica común consiste en añadir tratamiento antiagregante a la terapia anticoagulante, en los pacientes con fibrilación auricular (FA) y patología vascular establecida. Sin embargo, la necesidad de combinar ambas estrategias es un tema controvertido actualmente. © 2012 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Should we add antiplatelet therapy to oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and vascular disease? Review of available evidence

Abstract Current recommendation is to add antiplatelet drug to oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation (AF) and vascular disease. However, it is debatable to join both antithrombotic drugs in stable vascular disease.

© 2012 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena s/n. C.P. 30120, Murcia, España.

Correio electrónico: fcomarino@hotmail.com (F. Marín).

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca con significación clínica más frecuente, y se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad. Una parte importante de esta morbilidad depende del aumento en la incidencia de ictus, pero no se debe olvidar que estos pacientes presentan también con mayor frecuencia otros eventos cardiovasculares,

Tabla 1 Escala CHA2DS2VASc de riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia en fibrilación auricular no valvular

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación máxima	9

AIT: accidente isquémico transitorio.

tales como síndrome coronario agudo (SCA) o muerte secundaria a patología vascular¹.

Estudios recientes de nuestro grupo sugieren que la morbilidad cardiovascular en la FA está en relación con un mayor daño endotelial, presente con frecuencia en los pacientes con esta arritmia².

Además, la patología vascular (definida como infarto de miocardio previo, enfermedad aórtica o arterial periférica; códigos CIE-10: I21, I25.2, I70-73, respectivamente) es a su vez un factor de riesgo de tromboembolismo en los pacientes con FA, lo que parecen confirmar grandes estudios observacionales recientes³. Estos hechos hacen especialmente relevante establecer el tratamiento óptimo cuando confluyen ambas patologías, FA y patología vascular, hecho muy frecuentemente observado.

La práctica común consiste en añadir tratamiento antiagregante a la terapia anticoagulante, en los pacientes con FA y patología vascular establecida. Sin embargo, la necesidad de combinar ambas estrategias es un tema controvertido actualmente. Se ha postulado que dicha práctica no ha demostrado reducir de forma relevante el riesgo de accidente cerebrovascular u otros eventos cardiovasculares en los pacientes en los que la enfermedad vascular sea estable, y que además produciría un notable incremento en el riesgo de sangrado⁴.

Las nuevas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en 2010, para el manejo del paciente con FA⁵, recogen específicamente la recomendación sugerida previamente. No se recomienda añadir ningún fármaco antiagregante a la terapia con antagonistas de la vitamina K (AVK), en los pacientes que presenten conjuntamente FA y enfermedad vascular estable, tanto coronaria, carotídea, como enfermedad arterial periférica (nivel de evidencia IIb C). Además, esta nueva guía otorga mayor relevancia al papel de la patología vascular como factor de riesgo de tromboembolia y accidente cerebrovascular en estos pacientes, incluyéndola en el nuevo *score* de riesgo CHA2DS2-VASc (tabla 1). La presencia de patología vascular se define como "infarto de miocardio, placa aórtica compleja o enfermedad arterial periférica (incluida revascularización previa, amputación debida a enferme-

dad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, entre otras)".

La actualización de 2011 de la guía norteamericana sobre el manejo del paciente con FA⁶, también recoge la posibilidad de administrar monoterapia con AVK en estos pacientes. Doce meses tras un intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de revascularización coronaria, se mantiene la posibilidad de combinar anticoagulación oral y tratamiento antiagregante en pacientes seleccionados, regulando la intensidad de anticoagulación de forma cuidadosa, dado el elevado riesgo de sangrado que conlleva, pero también clasificando esta recomendación con un nivel de evidencia IIb C.

Recientemente, se ha publicado la novena edición de la guía sobre terapia antitrombótica en la FA del *American College of Chest Physicians*⁷, en la cual se recomienda el tratamiento anticoagulante aislado en los pacientes con enfermedad coronaria estable y FA, no recoge el tratamiento en aquellos pacientes con FA y otras afecciones vasculares.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo del paciente con enfermedad arterial periférica de 2011⁸ no recogen la indicación de anticoagulación oral como profilaxis de la trombosis arterial, en ellas, se recomienda únicamente antiagregación simple para la prevención de eventos vasculares en los pacientes con esta patología. Sin embargo, la mayoría de los estudios que se citan para basar estas recomendaciones no recogen el empleo de tratamiento anticoagulante, y los que lo hacen, no son estudios aleatorizados, y en realidad la proporción de pacientes que recibían anticoagulación oral era muy reducida^{9,10}.

En la actualización de 2011 de las guías de la *American Heart Association* sobre enfermedad arterial periférica¹¹, se contraindica (recomendación de clase IIIB) el empleo de anticoagulantes orales para la prevención de eventos vasculares en estos pacientes. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio WAVE (*Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation*)¹² publicado en 2007, donde se comparó en pacientes con enfermedad arterial periférica la efectividad en la prevención de eventos cardiovasculares del tratamiento con monoterapia con aspirina o en combinación con warfarina. En este estudio se encontraron diferencias no significativas a favor de la terapia combinada, pero acompañadas de un aumento de la incidencia de sangrado. Sin embargo, debemos destacar que en este estudio no se evaluó la efectividad del tratamiento con warfarina de forma aislada, por lo que no podrían extraerse conclusiones sobre la eficacia de la terapia con AVK no asociada a antiplaquetarios.

El uso de aspirina para prevención de eventos cardiovasculares es una terapia establecida. Existe un meta-análisis publicado en 2009¹³ donde se comparan los resultados en la prevención de eventos cardiovasculares del tratamiento con aspirina contra placebo, en el agregado de seis ensayos en prevención primaria y 16 en prevención secundaria, con un total de 112 000 pacientes (95 000 en prevención primaria, 17 000 en prevención secundaria), se encontró una reducción significativa de dichos eventos en el grupo de pacientes con tratamiento antiagregante, pero acompañado asimismo de un incremento significativo en el sangrado. En los resultados de los estudios en prevención secundaria, el análisis mostró una reducción de alrededor del 20% en la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no fatal),

a costa de un incremento de más del doble del riesgo de sangrado mayor (dato escasamente fiable, dado que los sangrados sólo fueron registrados en cinco de los 16 estudios incluidos en el análisis). Concluyendo los autores que en este grupo de pacientes, el beneficio neto excedería ampliamente el riesgo de sangrado, independientemente del sexo o edad del paciente.

Con respecto al beneficio del tratamiento antitrombótico en cardiopatía isquémica, existe un meta-análisis publicado en 1999, que agrupaba 30 estudios publicados en los 40 años previos, sobre la utilidad en la profilaxis de eventos vasculares del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con enfermedad coronaria¹⁴. En los estudios incluidos en este análisis en los que se empleaba intensidad de anticoagulación elevada (INR=2.8-4.8), la anticoagulación oral mostró una gran efectividad en la reducción de muerte, infarto de miocardio e ictus comparada con placebo, pero se asoció a muy altas tasas de sangrado. Cuando se empleaba anticoagulación oral de intensidad moderada (INR=2-3) también se objetivó una reducción significativa de los eventos vasculares, pero persistiendo un incremento significativo en el sangrado. Siete fueron los estudios analizados que comparaban la eficacia de la anticoagulación oral de intensidad moderada (INR=2-3) contra aspirina, en ellos se observó una incidencia similar de eventos vasculares en ambos grupos, con más del doble de episodios de sangrado mayor en el grupo de anticoagulación oral.

En relación a la combinación de un fármaco anticoagulante oral con aspirina, comparada con aspirina de forma aislada, en los estudios incluidos en este meta-análisis no se apreciaron ventajas con una intensidad de anticoagulación baja (INR=< 2), pese a aumentar el sangrado. Sí se observó un notable descenso en los eventos vasculares cuando se empleaba intensidad moderada (INR=2-3), pero de nuevo con un modesto aumento de la incidencia de sangrado (RR: 1.9). No obstante, con sólo tres estudios y 480 pacientes incluidos en el análisis, esta última afirmación contaba con unos intervalos de confianza (IC) muy amplios (IC 95%; 0.6-6.0) y los autores recomendaban nuevos estudios sobre el tema para confirmar estos hallazgos.

A fin de aclarar la posible utilidad y seguridad del tratamiento anticoagulante oral en combinación con aspirina tras un SCA, se publica en 2005 un nuevo meta-análisis que agrupaba 14 estudios con 25 307 pacientes, en el cual se comparaba los resultados de dicho tratamiento en comparación con aspirina de forma aislada¹⁵. En los estudios en los que se empleaba una intensidad moderada de anticoagulación (INR=2-3), se observó un descenso del 27% en el evento combinado de mortalidad total, infarto no fatal o ictus de origen tromboembólico no fatal, pero con un incremento de más del doble en el riesgo de sangrado mayor (OR: 2.32; IC 95% 1.63-3.29), y una incidencia de sangrado intracraneal similar. La conclusión de los autores de este análisis es que el tratamiento con la combinación de aspirina y anticoagulación oral (INR=2-3), es superior a aspirina de forma aislada en la prevención de eventos vasculares, tras un SCA. Sin embargo, en la fecha de publicación de este estudio ya era práctica habitual la doble antiagregación en la prevención secundaria tras el SCA, cuya comparación con el tratamiento de anticoagulación y aspirina aún no estaba aclarado, recomendando

de nuevo los autores, nuevos estudios para esclarecer este punto.

Para la mayor parte de los pacientes con FA y enfermedad coronaria estable, el tratamiento anticoagulante oral de intensidad moderada (INR=2-3), podría proporcionar una profilaxis antitrombótica satisfactoria tanto a nivel cardíaco como cerebral. La importancia del tratamiento antiagregante plaquetario para la prevención de cardiopatía isquémica es mayor en los pacientes, que se someten a una intervención coronaria percutánea.

Actualmente, tanto la guías de la Sociedad Europea de Cardiología como las de la *American Heart Association*, recomiendan al menos un año de tratamiento combinado de aspirina y un inhibidor de la P2Y12, tras un episodio de SCA¹⁶⁻¹⁹. En los pacientes en los cuales se realiza angioplastia, uno de los factores más relevantes en el riesgo de trombosis del *stent* es la existencia o no de recubrimiento endotelial del mismo, dicho proceso requiere de un periodo de tiempo muy variable, que en muchos pacientes puede superar los 12 meses²⁰, tras los que la protección obtenida con el tratamiento anticoagulante aislado podría ser insuficiente. Para encontrar estudios que comparen en este contexto la doble antiagregación con la terapia anticoagulante oral aislada, tenemos que remontarnos a estudios de hace más de 10 años, tales como el estudio FANTASTIC (*Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine*)²¹. Este data de 1998, se compararon los resultados en las seis semanas siguientes al implante de *stent*, de la combinación de aspirina con ticlopidina vs anticoagulación oral (INR=2.5-3.0), mostrando una incidencia menor de eventos vasculares y sangrado, con una reducción en la estancia hospitalaria media en los pacientes que recibieron doble antiagregación.

Conclusiones

Actualmente existe escasa evidencia para poder dar una recomendación contrastada a favor de la monoterapia con AVK, en pacientes con FA u otras indicaciones de anticoagulación crónica y patología vascular. Serán necesarios más estudios para poder asegurar que dicho tratamiento proporciona protección suficiente en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial periférica o infarto de miocardio, especialmente en aquellos que se hayan sometido a intervención coronaria percutánea.

Hasta que exista más evidencia al respecto, sería recomendable individualizar el tratamiento del paciente en función del riesgo trombotico y hemorrágico del mismo.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
- Roldán V, Marín F, Muñia B, et al. Plasma von willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2496-504.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-10.
- Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e101-98.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 2 Suppl:e531S-575S.
- Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries, The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
- Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2020-45.
- Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
- Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519-26.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1920-59.
- Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 2205-41.
- Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-41.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting, The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.