

Comité de Unidad coronaria y cardiopatía isquémica.

## Terapia antitrombótica después de un síndrome coronario agudo o angioplastia en pacientes con fibrilación auricular

**Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation**

**Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524.**



Dr. Candela Vivas

Elegir tratamiento antitrombótico para pacientes con fibrilación auricular (FA) que tienen un síndrome coronario agudo (SCA) o que requieren una intervención coronario percutáneo (PCI) constituye un reto.

La anticoagulación oral está indicada para prevenir cardioembolia sistémica en pacientes con FA, pero no ha demostrado prevenir la trombosis del stent y tampoco está indicado para prevención secundaria después del SCA como coadyuvante en el tratamiento antiplaquetario dual. La combinación de agentes antitrombóticos, especialmente la triple terapia con anticoagulación oral aumenta el riesgo de sangrado. (1-2)

El ensayo actual fue diseñado específicamente para ver el efecto independiente de anticoagulante y el tratamiento antiplaquetario.

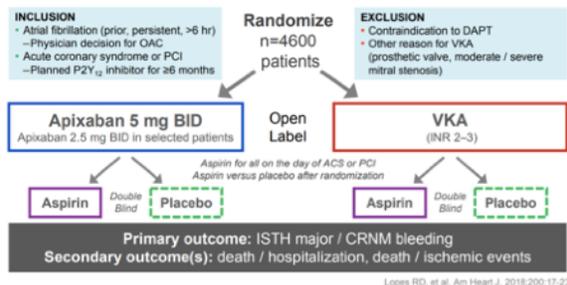
### METODO

Es un estudio internacional con un diseño factorial de dos por dos, donde se asignaron al azar pacientes con FA paroxística, permanente o

persistente, que tenían un SCA o PCI y que estaban planeando tomar un inhibidor de P2Y12 por al menos 6 meses a recibir apixabán o un antagonista de vitamina K y para recibir aspirina o placebo durante 6 meses. Los pacientes que habían sido randomizados a la rama de apixabán fueron asignados a recibir 5 mg dos veces al día o a 2,5 mg dos veces al día si tenían, 80 años de edad, peso de 60 kg o menos y un nivel de creatinina de 1,5 mg/dl. En los pacientes que fueron randomizados a la rama de anti-vitamina K la dosis se ajustó según RIN (international normalized ratio) con un rango de 2.0 a 3.0. Al mismo tiempo los pacientes fueron asignados recibir bajas dosis de aspirina 81 mg o placebo una vez al día.

Aquellos que usaban anticoagulación oral por otra causa (ej. válvula protésica, tromboembolismo venoso y estenosis de válvula mitral) fueron excluidos, como también pacientes con insuficiencia renal severa, historia de hemorragia intracraneal, reciente o planeada CRM, coagulopatía u otro riesgo de sangrado. También a quienes tuvieran contraindicación para antagonistas de la vitamina K,

apixabán y cualquiera de los P2Y12 o aspirina. Los riesgos de apoplejía y sangrado fueron evaluados con el uso de dos puntajes de CHA2DS2-VASc y de HAS-BLED.



El end point primario fue hemorragia mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante definido por La International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) como aquel resulta en la muerte o que ocurre en órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental o pericárdico), o a cualquier sangrado asociado a descenso del nivel de hemoglobina de 2g/dl o a una transfusión de al menos 2 unidades de glóbulos rojos. (3)

Sangrado no mayor clínicamente relevante definido como, el que resulta en hospitalización, que requiere intervención médica o quirúrgica, o que cambia las directivas de la terapia antitrombótica y que requiere reprogramar una nueva visita al protocolo. El sangrado fue también clasificado de acuerdo the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO). (4)

El end point secundario incluyó dos ítems, el compuesto de muerte más hospitalizaciones y una combinación de muerte más eventos isquémicos (stroke, infarto de miocardio, thrombosis intrastent definida o probable y CRM de urgencia). También se exploraron cada uno de los puntos secundarios en forma independiente. El trial fue sponsoreado por Bristol-Myers Squibb y Pfizer.

## RESULTADOS

Se enrolaron 4614 pacientes desde septiembre de 2015 hasta abril de 2018, de 492 centros de 33 países dentro de 14 días después de tener un SCA o PCI, tan pronto como fuera posible luego de suspendida la anticoagulación parenteral. La edad

media entre todos los pacientes fue 70.7 años y el 29% eran mujeres.

Mil setecientos catorce de 4595 que se distribuyeron por azar (37,3%) tuvieron un síndrome coronario agudo y PCI, mientras que 1097 (23,9%) fueron sometidos a tratamiento médico y 1784 (38,8%) a PCI electiva. La media CHA2DS2-VASc score fue 4 (rango intercuartil 3 a 5) y la media HAS-BLED score fue 3 (rango intercuartil 2 a 3). Clopidogrel fue el inhibidor de P2Y12 más usado en el 92,6%. El 10% del grupo asignado a recibir apixabán recibió la dosis de 2,5 mg dos veces al día. El porcentaje medio de tiempo en el rango terapéutico fue 59% entre los pacientes asignados a recibir un antagonista de la vitamina K un 3% tuvieron un RIN por encima de 3 y un 23% estuvieron por debajo 2.

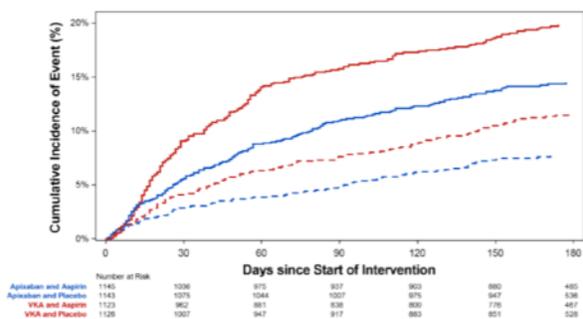
Con respecto al end point primario, se observó una hemorragia mayor o no mayor pero clínicamente relevante en el 10,5% de las pacientes que recibieron apixabán, en comparación con el 14,7% de los que recibieron vitamina K antagonista (índice de riesgo, 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,58 a 0,81; P <0,001 tanto para la no inferioridad como para la superioridad). El número necesario a tratar durante un período de 6 meses para evitar un sangrado mayor o clínicamente relevante con apixabán en lugar de una antagonista de la vitamina K fue de 24.

Se observó una hemorragia mayor o no mayor pero clínicamente relevante en el 16,1% de los pacientes que recibieron aspirina, en comparación con el 9% de los que recibieron placebo, la tasa de eventos fue significativamente más alta entre los que recibían aspirina que entre los que recibieron placebo (índice de riesgo, 1,89; IC del 95%, 1,59 a 2,24; P <0,001). El número necesario para tratar durante un período de 6 meses y causar un sangrado mayor o no mayor, pero clínicamente relevante con aspirina en lugar de placebo fue de 14.

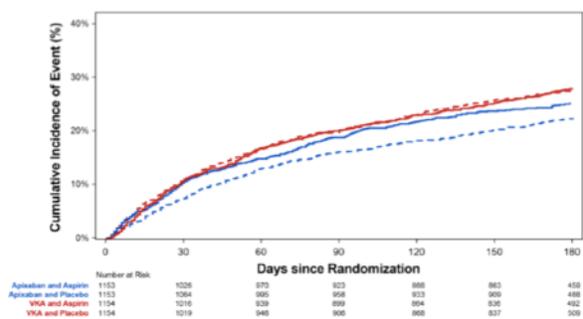
El porcentaje de pacientes con sangrado mayor fue más alto entre quienes recibían antagonistas de la vitamina K más aspirina (18,7%) y menor entre quienes recibían apixabán más placebo (7,3%). Efectos similares se observaron con respecto a hemorragia mayor y para sangrado evaluado con el uso de otras escalas.

\* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

### Sangrado mayor



### Muerte / Hospitalización



Con respecto a los end point secundarios, los pacientes del grupo de apixaban tuvieron menor incidencia de muerte u hospitalización que las del grupo antagonista de la vitamina K (541 vs 632, o sea el 23,5% vs. 27,4%; relación de riesgo, 0,83; IC del 95%, 0,74 a 0,93; P = 0,002) La diferencia entre grupos fue debida fundamentalmente a una menor incidencia de hospitalización (518 pacientes [22,5%] en el grupo de apixabán vs 607 [26,3%] en el grupo antagonista de la vitamina K) mientras que la frecuencia de muertes fueron similares. Con una incidencia similar, el régimen de comparación de antiplaquetarios 604 vs 569 o sea el 26,2% vs 24,7% del grupo aspirina vs placebo murieron o fueron hospitalizados (hazard ratio, 1,08; 95% CI, 0,96 a 1,21). La mayor incidencia acumulada de muerte u hospitalizaciones a 6 meses se vio en el grupo de pacientes que habían sido asignados a recibir antagonistas de la vitamina K y aspirina (27,5%) y menor en quienes fueron asignados a recibir apixabán más placebo (22%).

En lo que respecta al end point combinado de muerte y eventos isquémicos, 154 pacientes (6,7%) del grupo asignado a apixabán vs 163 (7,1%) del

grupo antagonistas de la vitamina K presentaron eventos. En comparación, del régimen antiplaquetario 149 pacientes (6,5%) del grupo de aspirina murieron o tuvieron eventos isquémicos vs 168 (7,3%) del grupo placebo. Esta diferencia no fue significativa pero más eventos isquémicos ocurrieron en el grupo placebo. Mientras que la tasa de eventos en 100 paciente por año de muerte o eventos isquémicos fue similar en el entre los grupos del régimen anticoagulante y del antiplaquetario. La tasa de stroke fue menor entre quienes recibían apixabán que en los que recibían antagonistas de la vitamina K (hazard ratio, 0,50; 95% CI, 0,26 to 0,97).

### CONCLUSIONES

En pacientes con fibrilación auricular y un reciente síndrome coronario agudo o ICP tratados con un inhibidor de P2Y12, en un régimen antitrombótico que incluyó apixabán, sin aspirina, dio lugar a menos sangrado y menos hospitalizaciones sin diferencias significativas en la incidencia de eventos isquémicos que los regímenes que incluyeron un antagonista de la vitamina K y aspirina o ambos.

### COMENTARIO DE LA AUTORA

Una situación increíblemente desafiante y común en cardiología son los pacientes con fibrilación auricular que presenta un síndrome coronario agudo o que necesitan intervención coronaria percutánea. La anticoagulación terapéutica es necesaria para que la fibrilación auricular reduzca los accidentes cerebrovasculares y el riesgo tromboembólico, mientras que la terapia antiplaquetaria dual (DAPT) se ha convertido en el estándar de atención tanto para el SCA como para la ICP. Cómo combinar estas dos estrategias antitrombóticas ha sido una fuente de mucho debate. Muchos médicos abandonan un período de terapia antitrombótica triple con un anticoagulante oral y DAPT, pero esta estrategia se asocia con un aumento marcado en el riesgo de sangrado. AUGUSTUS es un estudio histórico que se propuso responder a esta pregunta. Por lo tanto, la estrategia ganadora en AUGUSTUS fue básicamente apixabán más clopidogrel. Este ensayo y anteriores apoyan firmemente el abandono de una estrategia de terapia antitrombótica triple en esta población de pacientes. La estrategia preferida es un anticoagulante oral más clopidogrel oral y no antagonista de la vitamina K, con el uso de aspirina reservado para la fase de atención hospitalaria.

\* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

## REFERENCIAS

1. Hansen ML, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433-41.
2. Sørensen R, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967-74
3. Schulman S, et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.
4. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82