

ACTUALIZACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR

ANTICOAGULATION IN ATRIAL FIBRILLATION. RECENT UPDATES

Sonia Antoñana Ugalde¹; Javier Moreno Planas¹; José Luis Zamorano Gómez¹

1. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Palabras clave:

Fibrilación auricular (FA); Anticoagulante oral de acción directa (ACOD); Antagonista de la vitamina K (AVK); Ictus cardioembólico; Episodios de alta frecuencia auricular (AHRE).

Keywords:

Atrial fibrillation (AF); Direct oral anticoagulant (DOAC); Vitamin K antagonists (VKA); Ischemic stroke; Atrial high-rate episodes (AHRE).

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más prevalente en la sociedad actual. Su prevalencia en población europea mayor de 55 años se estima en 8.8 millones y se espera que esta cifra aumente en los próximos años debido al envejecimiento natural de la población. Además de la edad, otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, apnea obstructiva del sueño... contribuyen de manera significativa al desarrollo y progresión de una arritmia que se caracteriza por ser un factor de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos, independientemente de su patrón temporal.

El tratamiento anticoagulante reduce en gran medida el riesgo de presentar un ictus de origen cardioembólico en esta población, por lo que un diagnóstico temprano es crucial. Uno de los grandes hitos en el tratamiento anticoagulante de la FA ha sido el desarrollo en los últimos 10-15 años de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), que han demostrado tener un mejor perfil de seguridad y eficacia frente a los clásicamente empleados antagonistas de la vitamina K (AVK). Por eso se consideran el tratamiento de elección en la FA, con evidencia cada vez más sólida que respalda su prescripción.

La anticoagulación en la FA es un campo en constante expansión; se están estudiando nuevas dianas moleculares con resultados prometedores. Además, se está publicando evidencia que invita a generalizar el uso de los ACOD en escenarios previamente inexplorados, como es la enfermedad renal crónica en situación de hemodiálisis. Son cada vez más los pacientes portadores de dispositivos intracardiacos en los que detectamos episodios de alta frecuencia auricular en el seguimiento. Su presencia se ha relacionado con un mayor riesgo de FA e ictus en el seguimiento y la anticoagulación en este contexto suscita un interés creciente que ha generado nueva evidencia científica.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia worldwide. Its current prevalence in European patients 55 years or older is around 8.8 million and numbers are expected to grow in the coming years due to a higher life expectancy. Besides aging, classical cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, obesity or sleep apnea contribute to the development and progression of an arrhythmia directly linked with thromboembolic events, regardless of its pattern.

Anticoagulation significantly reduces the risk of ischemic stroke in this population. Therefore, early diagnosis is crucial. One of the biggest landmarks in AF anticoagulant treatment has been the development of direct oral anticoagulants (DOAC) in the past 10-15 year, with a more suitable security and efficacy profile when compared to vitamin K antagonists (VKA). They are considered the treatment of choice with solid evidence backing up their prescription.

Anticoagulation in AF is a growing field of knowledge; new molecular targets are being tested with promising results. There is growing evidence supporting the use of DOAC in previously unexplored scenarios, such as advanced renal failure in hemodialysis. Progressively more and more patients have long-term continuous monitoring devices, such as pacemakers and defibrillators, where atrial high-rate episodes are detected. They have been linked to increased risk of AF diagnosis and stroke incidence during follow-up. The role of anticoagulation in this setting raises growing interest among the medical community and very interesting data has been recently generated.

Autor para la correspondencia

Sonia Antoñana Ugalde
Hospital Ramon y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9,100
Madrid 28034, Spain.
E-mail: soniaantonana2d@gmail.com

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias supraventriculares más prevalentes en la sociedad actual en las que se produce una pérdida de la contracción auricular efectiva. En Europa, la prevalencia de FA en población mayor de 55 años se estimaba en 8.8 millones (IC al 95% 6.5–12.3 millones) en el año 2010 y se espera que aumente hasta los 17.9 millones en el año 2060 (IC al 95% 13.6–23.7 millones) (1) debido principalmente al envejecimiento natural de la población. Desde el punto de vista electrocardiográfico se define como intervalos RR irregularmente irregulares (cuando la conducción auriculoventricular no se encuentra afectada) con ausencia de una onda P reproducible. Existen diferentes clasificaciones de la FA que se utilizan en la práctica clínica diaria (2). Atendiendo al patrón temporal de la misma, clasificamos la FA en paroxística, permanente o persistente tal y como se detalla:

- Fibrilación auricular paroxística: FA que termina espontáneamente o con intervención externa en un periodo máximo de 7 días.
- Fibrilación auricular persistente: FA sostenida más allá de 7 días, incluidos episodios que han requerido cardioversión (eléctrica o farmacológica) pasados 7 días.
- Fibrilación auricular permanente: Aquella FA en la que no perseguimos mantener el ritmo sinusal, es decir, en estrategia de control de frecuencia después de una decisión compartida entre el paciente y el clínico.

Se trata de una arritmia con una importante morbilidad asociada. Aproximadamente el 50% de los pacientes con FA desarrollan insuficiencia cardíaca y su presencia confiere un aumento significativo en el riesgo absoluto de padecer un ictus cardioembólico (3.6 eventos/1000 participantes/año) (3). También se ha relacionado con la incidencia de embolismos sistémicos en territorio arterial (también están descritos los venosos) y con el desarrollo de cardiopatía isquémica, teniendo estos pacientes una mortalidad por causa cardiovascular mayor. La FA representa, en definitiva, un problema de salud pública cuya prevalencia se espera que crezca exponencialmente en los próximos años.

Las últimas guías de práctica clínica abogan por un manejo holístico, agresivo y temprano de todas las comorbilidades que aglutinan estos pacientes y que se relacionan con el desarrollo de FA. Proponen el marco de evaluación “AF-CARE” para este propósito (Atrial Fibrillation – C: comorbilidades y manejo de los factores de riesgo, -A: evitar (por el término anglosajón avoid) el ictus y los fenómenos tromboembólicos, -R: reducir los síntomas mediante control de ritmo y/o frecuencia, -E: evaluación dinámica en el seguimiento) (2).

El objetivo del presente documento es revisar las últimas novedades en el campo de la anticoagulación y la fibrilación auricular como parte del manejo multidisciplinar que debemos ofrecer a estos pacientes.

1. Anticoagulación sí, pero ¿a quién?

La fibrilación auricular, independientemente de su clasificación temporal (paroxística, persistente o permanente), es un factor de riesgo para fenómenos tromboembólicos, entre los que destaca el ictus isquémico. Las principales guías científicas nos recomiendan iniciar tratamiento con anticoagulación oral en aquellos pacientes con FA y riesgo cardioembólico elevado. Identificar a estos pacientes puede ser complicado, y se han desarrollado escalas de riesgo con una capacidad predictiva hasta la fecha modesta (4,5).

En este sentido podemos diferenciar tres subgrupos de pacientes por sus características epidemiológicas:

- Pacientes con miocardiopatía hipertrófica y pacientes con amiloidosis cardíaca; una vez desarrollan FA, deben anticoagularse independientemente de la puntuación en estas escalas.
- Pacientes con estenosis mitral reumática moderada-severa. Al igual que los anteriores, se anticoagulan una vez el paciente desarrolla FA. A diferencia de los previos, en estos no deben utilizarse anticoagulantes orales de acción directa por los motivos detallados en el apartado 2 de esta revisión. Dentro de este grupo, también incluimos a los pacientes portadores de prótesis valvular mecánicas, con indicación de anticoagulación crónica por el mero hecho de ser portadores de una prótesis mecánica. Por lo tanto, el desarrollo de FA no presenta un cambio sustancial respecto a la anticoagulación.
- Pacientes que no aplican para los dos grupos anteriores (la mayoría) y para los que se evalúa el riesgo cardioembólico en función de escalas que comentaremos a continuación.

La primera de ellas fue la escala de riesgo de la cohorte Framingham, publicada en el año 1998, pero existen muchas otras descritas en la literatura (CHADS₂, CHADS₂ modificado, ATRIA, GARFIELD-AF, The ABC stroke risk score etc.). Estas escalas clásicas no contemplan parámetros como el cáncer, la dilatación auricular, la enfermedad renal crónica, el tabaco, la hiperlipidemia o los niveles séricos de troponina o péptidos natriuréticos (BNP), que se han relacionado posteriormente con un aumento del riesgo embólico en pacientes con FA (6,7,8, 9).

En Europa, la escala de riesgo más empleada es la escala CHA₂DS₂-VASc, que tiene en cuenta la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, la edad > 75 años (2 puntos), la diabetes mellitus (DM), el antecedente de ictus previo, accidente isquémico transitorio (AIT) o fenómeno tromboembólico (2 puntos), la enfermedad vascular aterosclerótica, la edad entre 65 y 74 años y el sexo femenino. Una de las principales novedades en lo que respecta a la anticoagulación en la FA es el papel que juega el sexo en la escala predictora de riesgo. Hasta la fecha, el sexo femenino tenía el mismo peso que

otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, independientemente de la edad. Tener una edad comprendida entre 65 y 74 años puntúa de la misma manera que ser hipertenso o diabético, pero existe evidencia a favor de que el riesgo atribuible al factor edad podría estar infrarrepresentado y que estos pacientes con sólo 1 punto en la escala CHA₂DS₂-VASc por edad tienen un riesgo isquémico mayor que otros pacientes con 1 sólo punto también en dicha escala por otro ítem diferente a la edad (10). En definitiva, los últimos datos apuntan a que una de las limitaciones de la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc es su carácter homogeneizador. No todos los elementos contemplados en dicha escala incrementan el riesgo de la misma manera, aunque puntúen lo mismo. Estudios recientes sugieren que el incremento del riesgo isquémico atribuible al sexo femenino pudiese ser inferior al predicho por la escala CHA₂DS₂-VASc y que el factor sexo modifica el riesgo isquémico de manera dinámica, siendo protector o levemente protector en pacientes con edades comprendidas entre los 55 y 65 años, neutro en pacientes con una edad entre 66 y 75 años y siendo factor de riesgo sólo en los mayores de 75 años (11, 12). El sexo femenino es, por lo tanto, un modificador del riesgo dependiente de la edad. Además, la escala de riesgo actual no contempla a pacientes que se identifican con género no-binario, transgénero o que están en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva. Es por eso que las últimas guías de práctica clínica defienden el uso de la escala CHA₂DS₂-VA, excluyendo el sexo femenino (2), tal y como se detalla en la *Tabla 1*. En aquellos pacientes con 2 o más puntos en dicha escala debemos iniciar tratamiento con anticoagulación oral con una recomendación clase I, nivel de evidencia A. En los individuos con una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VA de 1 la anticoagulación puede estar contemplada con un menor respaldo científico (clase de recomendación IIA, nivel de evidencia C).

Tal y como se ha comentado con anterioridad, los pacientes con miocardiopatía hipertrófica o amiloidosis cardiaca y FA tienen que estar anticoagulados independientemente de su puntuación en la escala CHA₂DS₂-VA (clase de recomendación I, nivel de evidencia B).

2. Elección del tratamiento anticoagulante.

Clásicamente, los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el tratamiento anticoagulante de elección para prevenir el desarrollo de ictus isquémico en pacientes con FA. En los últimos años han surgido nuevas terapias que han demostrado ser más seguras que los anteriormente utilizados AVK: los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Desde el año 2020 con la publicación de las guías de manejo de la fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología, se consideran el tratamiento de elección (13). Actualmente existen cuatro moléculas comercializadas, el apixabán, rivaroxabán y edoxabán que actúan inhibiendo el factor X de la cascada de la coagulación, y el dabigatrán, inhibidor de la trombina. Cada uno de ellos

presenta una posología y un ajuste de dosis específico (*Tabla 2*), pero todos ellos han demostrado ser al menos no inferiores con respecto a warfarina con una reducción considerable en la tasa de sangrados (14,15,16,17).

Hay un interés creciente en la búsqueda de nuevas dianas moleculares con un mejor perfil de seguridad. El factor XI de la coagulación se postula como un buen candidato. Los individuos que presentan un déficit congénito del factor XI (hemofilia tipo C) tienen un menor riesgo de presentar ictus isquémico o trombosis venosa profunda, sin asociar un incremento significativo del riesgo de sangrado. Actualmente se están llevando a cabo estudios con inhibidores del factor XI de la coagulación. Sin embargo, los resultados de los ensayos publicados hasta la fecha impiden que su uso se pueda extender hoy en día a la práctica clínica diaria. Dentro de los inhibidores del factor XI o de su forma activada (XIa) existen anticuerpos monoclonales, moléculas sintéticas de pequeño tamaño y oligonucleótidos antisentido (18). Abelacimab y osocimab son anticuerpos monoclonales. El estudio AZALEA-TIMI 71 se interrumpió de manera precoz al ver que la tasa de sangrados era menor en el grupo tratado con abelacimab vs. rivaroxabán (19). Actualmente existe un estudio en fase 3 randomizado y doble ciego, el LILAC-TIMI 76 (NCT05712200), para paciente con FA y contraindicación para la anticoagulación (20). Asundexian y milvexian pertenecen al grupo de moléculas de pequeño tamaño. En el estudio PACIFIC-AF, los pacientes tratados con asundexian 20 mg o 50 mg dosis única tuvieron una menor tasa de complicaciones hemorrágicas frente a los pacientes tratados con apixaban 5mg cada 12 horas (21), pero su ensayo fase 3 tuvo que ser detenido de manera precoz por falta de eficacia frente a apixaban (22). Osocimab, milvexian y los oligonucleótidos antisentido no cuentan con estudios en el ámbito de la FA hasta la fecha.

Los ACOD no deben utilizarse en pacientes portadores de prótesis mecánicas o aquellos con estenosis mitral reumática moderada-severa. En el primer grupo de pacientes, el tratamiento con ACOD (dabigatrán y apixaban) se asocia a un mayor riesgo de sangrado y complicaciones embolígenas (23,24). No es así en los portadores de prótesis biológica y FA, donde los ACOD, (apixaban y rivaroxabán concretamente), han demostrado ser seguros.(25,26). Los pacientes con estenosis mitral moderada-severa fueron excluidos de los grandes estudios pivotaes que compararon los ACOD vs. AVK y la evidencia publicada hasta la fecha no ha conseguido demostrar que los ACOD sean, al menos, no inferiores a los AVK en este subgrupo de pacientes, tal y como demuestra el trabajo de *Conolly et al.* (27).

Esto nos lleva a concluir que, salvo en las excepciones previamente mencionadas, los ACOD son la terapia de elección. Una mención especial merecen los pacientes añosos (≥ 75 años) y frágiles. Hay datos que apuntan a que realizar el cambio a ACOD en un paciente previamente bien controlado

Tabla 1. Escala CHA2DS2-VA

	Componente de la escala CHA2DS2-VA	Puntos	Definición
C	Congestive Heart Failure Insuficiencia cardiaca congestiva	1	Síntomas o signos de insuficiencia cardiaca (independientemente de la FEVI) o la presencia de disfunción ventricular asintomática (FEVI ≤40%).
H	Hipertensión arterial	1	TA en reposo > 140/90 mmHg en dos tomas consecutivas o paciente con tratamiento antihipertensivo.
A	Age Edad ≥ 75 años	2	La edad se asocia de manera independiente con un riesgo isquémico elevado en pacientes con FA. Es una variable continua, pero por practicidad se otorga dos puntos a aquellos > 75 años.
D	Diabetes mellitus	1	DM tipo 1 o 2 o pacientes en tratamiento con terapias hipoglucemiantes.
S	Stroke Ictus previo, accidente isquémico transitorio o tromboembolia arterial	2	Los pacientes con un evento tromboembólico previo tienen un alto riesgo de recurrencia y por eso su presencia suma 2 puntos.
V	Vascular disease Enfermedad vascular	1	Enfermedad coronaria: infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria, ya sea percutánea o quirúrgica o enfermedad coronaria significativa en angiografía coronaria u otra prueba de imagen cardiaca O Enfermedad arterial periférica: claudicación de la marcha, revascularización previa, intervencionismo previo sobre la aorta (abierto o percutáneo), placa aórtica complicada en prueba de imagen (criterios de movilidad, ulceración, pedunculación o grosor ≥4 mm).
A	Age Edad 65 – 74 años	1	Edad comprendida entre los 65 y los 74 años.

DM: Diabetes Mellitus, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, TA: tensión arterial.

Tabla que detalla la escala predictora de riesgo tromboembólico más frecuentemente empleada en población europea. Se hace alusión a dicha escala en el apartado 1 de la síntesis (Anticoagulación sí, pero ¿a quién?).

Tabla 2. Anticoagulantes orales de acción directa. Ajuste posológico y criterio de reducción de dosis.

Anticoagulante oral de acción directa	Mecanismo de acción	Dosis estándar	Dosis reducida	Criterio de dosis reducida
Rivaroxabán		20 mg cada 24 hora	15 mg cada 24 horas	Aclaramiento de creatinina 15–49 mL/min.
Apixabán	Inhibidor de factor X	5 mg cada 12 horas	2.5 mg cada 12 horas	La dosis reducida se aplica si cumplen 2 de los 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> · Edad \geq 80 años. · Peso \leq 60 kg. · Creatinina sérica \geq 1.5mg/dL (133 mmol/L).
Edoxabán		60 mg cada 24 horas	30 mg cada 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> · Enfermedad renal crónica con aclaramiento de creatinina entre 15–50 mL/min. · Peso \leq 60 kg. · Uso concomitante de ciclosporina, eritromicina, ketoconazol o dronedarona.
Dabigatrán	Inhibidor de la trombina	150 mg cada 12 horas	110 mg cada 12 horas	La dosis reducida se aplica si se cumple uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> · Edad \geq 80 años. · Uso concomitante de verapamilo. La dosis reducida puede considerarse de manera individual en: <ul style="list-style-type: none"> · Edad 75–80 años. · Enfermedad renal crónica con aclaramiento de creatinina 30–50 mL/min. · Presencia de esofagitis, gastritis o enfermedad por reflujo gastroesofágico. · Pacientes con aumento del riesgo hemorrágico.

En esta tabla se detallan las cuatro moléculas actualmente comercializadas que constituyen el grupo farmacológico de los anticoagulantes orales de acción directa. Se detalla el mecanismo de acción, su dosis estándar y reducida, así como los criterios de justificación de la reducción de dosis. Exista una referencia dentro del manuscrito haciendo alusión a esta tabla (síntesis apartado 2).

con AVK puede suponer un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas sin traducir una mejor protección cardioembólica (28), por lo que las últimas guías de práctica clínica contemplan mantener el tratamiento con AVK (clase de recomendación IIB, nivel de evidencia B). Es importante recalcar que la terapia antiagregante no es una alternativa a la terapia anticoagulante en pacientes con FA.

El tratamiento anticoagulante aumenta indudablemente el riesgo de sangrado. Siempre que se inicie una terapia con estos fármacos, el clínico debe investigar y tratar los potenciales factores de riesgo de sangrado. Sin embargo, son muy raramente una causa de peso que justifique la retirada o contraindicación de la anticoagulación oral (29). Las últimas guías no recomiendan emplear escalas de riesgo en este escenario tal y como se hacía previamente con la escala HASBLED, puesto que la mayoría de las contraindicaciones son temporales o relativas (2).

La anticoagulación con moléculas orales protege frente al desarrollo del ictus cardioembólico, pero existe un riesgo residual que explica que haya pacientes que presentan un ictus a pesar de estar anticoagulados. Las causas son diversas; falta de adherencia al tratamiento médico prescrito, infradosificación, mecanismo competitivo diferente a la FA (enfermedad aterotrombótica...) etc (30). La evidencia actual no apoya el cambio sistemático de un ACOD a otro o de un ACOD a un AVK en este escenario, ni tampoco añadir tratamiento antiagregante al anticoagulante para prevenir casos de ictus recurrentes (2).

Existe, a día de hoy, una alternativa para pacientes en los que el tratamiento anticoagulante está contraindicado a largo plazo: el cierre de la orejuela izquierda, un remanente embriológico localizado en la aurícula izquierda que actúa como reservorio en situaciones de sobrecarga de volumen. Durante la fibrilación auricular, la orejuela izquierda pierde su función contráctil y la sangre se enlentece y remansa en su interior, lo que favorece la formación de trombos que pueden migrar. Esto explica que sea la localización dentro de la aurícula izquierda donde más frecuentemente encontramos trombos en pacientes con FA. El cierre de orejuela es un procedimiento que puede ser percutáneo o quirúrgico. En la actualidad, contamos con dos dispositivos percutáneos (Watchmann y Amulet), que han demostrado ser no inferiores con respecto a la warfarina en cuanto a protección frente al ictus cardioembólico (31). Sin embargo, el mejor perfil de seguridad de los más recientes ACOD hace que sean necesarios nuevos estudios que comparen el *standard of care* actual con estos dispositivos de cierre que requieren, al menos de manera teórica, de un tratamiento antitrombótico postimplante hasta completar endotelización. Existe mucha heterogeneidad con respecto al régimen farmacológico a mantener en el postoperatorio en estos pacientes y las guías nos recomiendan individualizar. El cierre quirúrgico de la orejuela izquierda podría ser una alternativa atractiva, puesto que estos

pacientes no requerirían de tratamiento antitrombótico postimplante al tratarse de un dispositivo de cierre extravascular colocado en la cara epicárdica de la aurícula izquierda. No obstante, sólo tenemos evidencia de su eficacia como tratamiento adyuvante en el LAAOS III, donde el 77% de los pacientes se mantuvieron anticoagulados (32).

3. Nuevos anticoagulantes en diálisis

Los pacientes en régimen de diálisis son un nicho específico donde la evidencia de la que disponemos es limitada. Estudios de farmacocinética y farmacodinámica han mostrado niveles plasmáticos en pacientes en hemodiálisis de apixabán dosis reducida (2.5mg/12 horas) y rivaroxabán 10mg similares a los esperables en controles sanos sin enfermedad renal crónica (33,34). Existen hasta la fecha tres ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado apixabán y rivaroxabán en este subgrupo de pacientes. En el estudio AXADIA-AFNET 8 no se observaron diferencias en los *endpoints* de seguridad y eficacia entre apixabán dosis reducida (2.5mg cada 12h) y AVK (35). El RENAL-AF (apixabán vs. warfarina) se detuvo de manera prematura por dificultades en el reclutamiento y carece de potencia estadística para extraer conclusiones (36). Llama la atención como, en ambos ensayos, el tiempo en rango terapéutico de los pacientes con AVK era del 44 y 50.7% respectivamente. Por último, una dosis reducida de rivaroxabán 10mg redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores y las complicaciones hemorrágicas en pacientes en hemodiálisis (37). En vista de la evidencia, apixabán y rivaroxabán se están postulando como una alternativa segura y eficaz en pacientes con FA y hemodiálisis, pero el escaso tamaño muestral hace que estos resultados tengan que ser interpretados con cautela (38).

4. Papel de la anticoagulación en pacientes portadores de dispositivos intracardiacos y episodios de alta frecuencia auricular.

Las últimas guías europeas hacen una distinción entre la fibrilación auricular clínica (FA sintomática o asintomática registrada en un electrocardiograma, no necesariamente de 12 derivaciones) y la fibrilación auricular subclínica relacionada con los dispositivos, entendida como aquellos episodios de FA asintomáticos detectados en dispositivos de monitorización (también conocidos como AHRE, *atrial high-rate episodes* en inglés).

Son cada vez más los pacientes portadores de dispositivos intracardiacos (marcapasos, desfibriladores, resincronizadores, implantable...). Se estima en 400.000 el número de marcapasos y desfibriladores implantados anualmente en Estados Unidos. Estos dispositivos son capaces de detectar AHREs en el canal auricular. Dichos hallazgos se han relacionado con el diagnóstico de FA clínica en registros electrocardiográficos (39). Teniendo en cuenta que en uno de cada cuatro ictus isquémicos no se consigue identificar una causa subyacente,

muchos se preguntan si la FA subclínica pudiese estar jugando un papel importante. El ensayo ASSERT se diseñó para intentar dar una respuesta a esta pregunta. En él se reclutaron 2580 pacientes mayores de 65 años, portadores de marcapasos bicameral y libres de FA hasta el momento de la inclusión. Se registraron los episodios de taquicardias supraventriculares subclínicas que tuviesen una frecuencia auricular superior a 190 latidos por minuto (lpm) y una duración de más de 6 minutos, que se detectaron en el 10% de los pacientes. Su ocurrencia se asoció de manera significativa con un aumento del riesgo de ictus isquémico o embolia sistémica, independientemente de otros factores clásicamente asociados con la FA (40). Sin embargo, sólo el 15.7% de los pacientes con episodios de taquicardia supraventricular subclínica desarrollaron FA clínica en los 2.5 años de seguimiento del estudio. La disfunción sinusal sintomática es una indicación de implante marcapasos y es una entidad que se asocia además con un mayor riesgo de FA. Puede ser que la prevalencia de FA subclínica sea superior en este grupo de pacientes por dicho motivo.

Sin embargo, la necesidad de anticoagular a pacientes con AHREs sin evidencia clínica de FA es desconocida. En los últimos dos años se han publicados dos estudios que intentan aportar evidencia en este campo, el NOAH-AFNET y el ARTESiA. En el primero de ellos se aleatorizó a pacientes con AHREs de al menos 6 minutos de duración a recibir anticoagulación oral con edoxabán frente a placebo. El estudio tuvo que interrumpirse de manera precoz (21 meses) al ver que el tratamiento con edoxabán se asociaba a una mayor tasa de muerte o complicación hemorrágica sin reducir significativamente el compuesto de ictus, embolia o muerte por causa cardiovascular (41). Cabe mencionar una baja incidencia de ictus isquémico en la cohorte estudiada, tanto en el grupo intervención como en el grupo control (0.9 vs 1.1% pacientes/años). Los AHREs se caracterizan por ser episodios escasos y breves si los comparamos con los episodios de FA clínica diagnosticada en un electrocardiograma. Son, en definitiva, pacientes con una carga arrítmica baja. Esta baja densidad arrítmica parece estar relacionada con una menor incidencia de ictus isquémico; de hecho, el patrón temporal de la fibrilación auricular (paroxística, persiste y permanente) es un factor predictor independiente de ictus (42,43) al traducir una auriculopatía progresiva y creciente.

En comparación con NOAH-AFNET, el ensayo ARTESiA tenía un mayor tamaño muestral y seguimiento. Teóricamente este diseño favorece tasas más altas de ictus, lo que se traduce en mayor potencia estadística para detectar diferencias (una de las grandes críticas del NOAH). Se aleatorizó a pacientes con AHREs a recibir apixabán vs. aspirina. El tratamiento anticoagulante resultó en una reducción del riesgo de ictus o embolia sistémica frente a aspirina, con un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas que resultaron, en su mayoría, no fatales (44). Por eso

las guías de práctica clínica recomiendan valorar la posibilidad de iniciar tratamiento anticoagulante en pacientes con FA subclínica/AHRE, alto riesgo cardioembólico y no muy alto riesgo hemorrágico (clase de recomendación IIB, nivel de recomendación B) (2). Pero ¿de qué depende el alto riesgo embólico en estos pacientes? ¿Es la carga arrítmica? ¿Es el CHA₂DS₂-VA? En el subestudio preespecificado del NOAH, los pacientes con AHREs ≥ 24 horas vs. < 24 horas tuvieron una incidencia de ictus similar (45). No queda demostrada la interacción entre la duración del episodio y el riesgo cardioembólico. Los autores recomiendan, no obstante, realizar un seguimiento estrecho puesto que estos individuos tienen un mayor riesgo de hacer FA clínica en el seguimiento. En el subanálisis del ARTESiA estratificaron a los pacientes según su puntuación en la escala de riesgo CHA₂DS₂-VA. Según sus resultados, en los pacientes con más de 4 puntos, el potencial efecto protector del tratamiento anticoagulante supera el riesgo hemorrágico y se beneficiarían de tratamiento anticoagulante. En pacientes con una puntuación menor a 4 ocurre lo contrario, el riesgo hemorrágico es superior al cardioembólico. Aquellos con una puntuación de 4 se encuentran en una zona gris donde el facultativo explicará las diferentes opciones y tendrá en cuenta las preferencias del individuo(45).

En definitiva, actualmente la anticoagulación en la FA subclínica presenta todavía muchas incógnitas sin resolver y serán necesarios estudios con un mayor tamaño muestral que arrojen luz en este campo.

CONCLUSIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia supraventricular más frecuente de la población y su incidencia va en aumento. Su presencia aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos, con una importante morbimortalidad asociada. Desde hace unos años, los anticoagulantes orales de acción directa son el pilar fundamental en la reducción del riesgo cardioembólico en paciente con fibrilación auricular por un mejor perfil de eficacia y seguridad si los comparamos con los clásicamente empleados antagonistas de la vitamina K con resultados prometedores incluso en cohortes de pacientes previamente excluidos de los ensayos pivotaes clásicos, como son los pacientes en diálisis. La warfarina y el acenocumarol siguen teniendo un nicho de pacientes en los que todavía son el tratamiento de elección (estenosis mitral reumática moderada-severa, portadores de prótesis mecánicas, población añosa, frágil y comórbida con polifarmacia y buen control de INR previo). Se están investigando nuevas moléculas con un menor potencial hemorrágico, pero a día de hoy su uso no se ha extendido a la práctica clínica diaria. Los episodios de alta frecuencia auricular en pacientes portadores de dispositivos aumentan el riesgo de presentar FA clínica e ictus en el seguimiento,

pero debemos individualizar la idoneidad de iniciar anticoagulación en este contexto a falta de evidencia sólida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10): e56-528.
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2024; 45(36): 3314-3414. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/36/3314/7738779>
3. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 354: i4482.
4. Van der Endt VHW, Milders J, Penning de Vries BBL et al. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: a systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2022; 24(11): 1739-1753.
5. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1): e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
6. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191592.
7. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N et al. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: Findings from the RAF study. *J Neurol*. 2016; 263(2): 231-237.
8. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M et al. Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol*. 2020; 87(5): 677-687.
9. Ocak G, Khairoun M, Khairoun O et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: a dangerous combination. *PLoS One*. 2022; 17(4): e0266046.
10. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2DS2-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019; 42(10): 1003-1009.
11. Wu VCC, Wu M, Aboyans V et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2020; 106(7): 534-540.
12. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GYH, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1745-1751.
13. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139-1151.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* [Internet]. 2011; 365(10): 883-891. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638>
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011; 365(11): 981-992.
17. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093-2104.
18. Nolte CH. Factor XI inhibitors – Rising stars in anti-thrombotic therapy? *J Neurol Sci*. 2024; 464 :123157.
19. Lipworth K. The AZALEA-TIMI 71 Study and the future of Factor XI Inhibition: Reflections from the American Heart Association Scientific Congress 2023. *EMJ Cardiol*. 2024; 12(1): 2-8.
20. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200?term=LILAC%20TIMI%2076&rank=1> [Internet]. 2024. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AbeLacimab in High-risk Patients with Atrial Fibrillation Who Have Been Deemed Unsuitable for Oral AntiCoagulation (LILAC-TIMI 76) (LILAC-TIMI 76).
21. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*. 2022; 399(10333): 1383-1390.
22. News Release [Internet]. Available from: www.bayer.com.
23. Garrett AD. Dabigatran vs. Warfarin in patients with mechanical heart valves. *Drug Topics*. 2013.
24. Wang TY, Svensson LG, Wen J et al. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid*. 2023; 2(7): EVI-Doa2300067.
25. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral Valve. *New Engl J Med*. 2020; 383(22): 2117-2126.
26. Collet JP, Van Belle E, Thiele H et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J*. 2022; 43(29): 2783-2797.
27. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M et al. Rivaroxaban in rheumatic heart disease-as-

- sociated atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2022;387(11): 978-988.
28. Joosten LPT, Van Doorn S, Van De Ven PM et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: Results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation.* 2024; 149(4): 279-289.
 29. Nelson WW, Laliberté F, Patel AA et al. Stroke risk reduction outweighed bleeding risk increase from vitamin K antagonist treatment among nonvalvular atrial fibrillation patients with high stroke risk and low bleeding risk. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(4): 631-638.
 30. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V et al. Causes and risk factors of cerebral ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention: The RENo Study. *Stroke.* 2019; 50(8): 2168-2174.
 31. Reddy VY, Doshi SK, Kar S et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(24): 2964-2975.
 32. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *New Engl J Med.* 2021; 384(22): 2081-2091.
 33. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(7): 2241-2248.
 34. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(1): 91-98.
 35. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R et al. A randomized controlled trial comparing apixaban with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023; 147(4): 296-309.
 36. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR et al. Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation.* 2022; 146(23): 1735-1745.
 37. de Vriese AS, Caluwé R, van der Meersch H, de Boeck K, de Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(6):1474-1483.
 38. Faisaluddin M, Alwifati N, Naeem et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin for atrial fibrillation in end-stage renal disease on hemodialysis: a meta-analysis of randomized control trials. *Am J Cardiol.* 2023; 206: 309-311.
 39. Pollak WM, Simmons JD, Interian A et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24(4Pt1): 424-429.
 40. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med.* 2012; 366(2): 120-129.
 41. Kirchhof P, Toennis T, Goette A et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. *New Engl J Med.* 2023; 389(13) :1167-1179.
 42. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT et al. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: Results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10(1): e004267.
 43. Vanassche T, Lauw M, Eikelboom JW et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: Analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J.* 2015; 36(5): 281-288.
 44. Healey JS, Lopes RD, Granger C et al. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *New Engl J Med.* 2024; 390(2): 107-117.
 45. Becher N, Toennis T, Bertaglia E et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥ 24 h. *Eur Heart J.* 2024; 45(10): 837-849.

Si desea citar nuestro artículo:

Antoñana Ugalde S, Moreno Planas J, Zamorano Gómez JL. Actualización de anticoagulación en fibrilación auricular. *An RANM.* 2024;141(03): 232-240. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev04
