



Artículo de revisión

Novedades en la anticoagulación de la fibrilación auricular.

News in the anticoagulation of the atrial fibrillation.

Carlos Hernán Ducuara Tovar,¹ Alexander Valdés Martín,¹ Adrian Naranjo Dominguez,¹

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Resumen

La fibrilación auricular constituye una de las arritmias más frecuente en la población mundial, con el surgimiento de nuevas alternativas terapéuticas, elegir un tratamiento anticoagulante que proporcione el mayor beneficio al paciente en ocasiones es todo un reto. Se revisaron de forma exhaustiva y automatizada los diferentes artículos relacionados con el tema, disponibles en los últimos 11 años en las bases de datos de pubmed, medline, entre otras. La búsqueda de información se clasificó, seleccionando publicaciones relevantes entre ellas las guías/directrices de práctica clínica que exponen resultados de ensayos controlados aleatorizados, comparativos no aleatorizados y opiniones de expertos, evaluando la calidad de la evidencia, realizando un análisis y finalmente la síntesis de la mismas.

Palabras Clave: fibrilación auricular, anticoagulación, warfarina, nuevos anticoagulantes orales No dependientes de la vitamina K

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most frequent arrhythmias in the world population, with the emergence of new therapeutic alternatives, choosing an anticoagulant treatment that provides the greatest benefit to the patient is sometimes a challenge. The different articles related to the topic, available in the last 11 years in the databases of pubmed, medline, among others, were thoroughly and automatically reviewed. The search for information was classified, selecting relevant publications among them the clinical practice guidelines / guidelines that expose the results of randomized controlled trials, non-randomized comparative trials and expert opinions, evaluating the quality of the evidence, performing an analysis and finally the synthesis of the same

Key Words: Atrial Fibrillation (AF), Anticoagulation, Warfarin, non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs)

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la población general¹. A pesar de los progresos en el tratamiento sigue siendo una de las más importantes causas de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y morbilidad cardiovascular en todo el mundo². Por lo anterior consideramos la importancia de evaluar uno de los puntos críticos en el tratamiento de la FA como lo es su anticoagulación, exponiendo además las recientes recomendaciones y evidencias en este contexto.

Epidemiología de la FA. Prevalencia e Incidencia de la FA.

En Europa y Estados Unidos, 1 de cada 4 adultos sufrirá FA. Se prevé que en 2030 la población de pacientes con FA en la Unión Europea será de 14-17 millones, con 120.000-215.000 nuevos diagnósticos cada año².

Estas estimaciones indican que la prevalencia de la FA será de, aproximadamente, el 3% de los adultos de 20 o más años, con mayor prevalencia en personas mayores y pacientes con hipertensión, Insuficiencia Cardíaca, enfermedad arterial coronaria (EAC), valvulopatías, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (ERC)².

En los estudios europeos, la prevalencia en la población general se estima entre el 0,2 y el 2% y en poblaciones mayores de 50 años se ha estimado entre el 1,5 y el 5,5%¹. Reportando una incidencia significativamente mayor (aproximadamente el doble) en países desarrollados que en países en desarrollo. Si estas tasas de incidencia se aplican a la población mundial en 2010, el número estimado de nuevos casos de FA por año es de 2,7 millones de hombres y 2 millones de mujeres¹.

Es importante recordar que un abordaje integral y estructurado para la atención de la FA, permitirá el tratamiento adecuado de la enfermedad. Entre ellos tenemos la participación del paciente, el trabajo en conjunto de equipos multidisciplinarios, el uso de herramientas tecnológicas y el acceso a todas las opciones de tratamiento para la FA que permitan 1. Control agudo de la frecuencia y el ritmo, 2. Control de los factores precipitantes (cambios en el estilo de vida, tratamiento de las enfermedades cardiovasculares subyacentes), 3. Evaluación y manejo del riesgo de ACV (Anticoagulación oral en pacientes con riesgo de ACV), 4. Evaluación de la frecuencia cardíaca (tratamiento para el control de la FC) 5. Evaluación de los síntomas (tratamiento antiarrítmico, cardioversión, ablación con catéter, cirugía de la FA). El resultado deseado será el obtener una: estabilidad hemodinámica, reducción del riesgo cardiovascular, prevención del ACV, mejoría de los síntomas,

mantenimiento de la función del VI y mejoría de los síntomas. Así como el beneficio final para la paciente sería lograr una mayor esperanza de vida, mejoría en su calidad de vida, autonomía y funcionamiento social².

En relación a lo anterior uno de los aspectos fundamentales en el tratamiento de la FA es su anticoagulación, motivo por el cual abordamos los diferentes aspectos farmacológicos de la warfarina y de los nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K (NACOs).

Warfarina. Mecanismo de Acción.

La warfarina inactiva la vitamina K en los microsomas hepáticos e interfiere así con la formación de los factores de coagulación II (trombina), VII, IX y X. Normalmente la warfarina es una mezcla racémica de dos isómeros ópticamente activos, los enantiómeros S y R. De éstos el S es cinco veces más potente como anticoagulante^{3,4}. La vitamina K presenta una conversión cíclica constante entre su forma oxidada y reducida en presencia de su enzima la óxido reductasa. Por otra parte, el precursor de la protrombina en su N-terminal requiere de una carboxilación en el ácido glutámico para convertirse en protrombina. Y este paso crucial se hace en presencia de la vitamina K reducida con el aporte de una molécula de oxígeno (O₂) y otra de dióxido de carbono (CO₂). Es decir, la warfarina inhibe la reducción de la vitamina K y por tanto no se lleva a cabo la carboxilación del ácido glutámico y por tanto se bloquea la producción de protrombina. Este bloqueo de la carboxilación no sólo afecta la generación de los otros factores dependientes de la vitamina K (VII, IX y X), sino también de otras importantes proteínas anticoagulantes como la C, S y la Z que explica el porqué del efecto procoagulante de la warfarina en su inicio en pacientes depletados de estas proteínas endógenas^{3,4}.

• Farmacocinética y Farmacodinamia.

La warfarina es altamente soluble en agua, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza su concentración sérica máxima en un término de 90 minutos después de la ingesta del medicamento. La warfarina racémica tiene una vida media de 36 a 42 horas (la warfarina S de 29 y la R de 45 horas), una vez se absorbe se une a proteínas, especialmente a la albúmina, para acumularse en el hígado donde los dos enantiómeros se metabolizan por vías distintas del citocromo P450. La warfarina S es metabolizada por la enzima CYP2C9, mientras que la R por las enzimas CYP1A2 y CYP3A4³.

• Factores Genéticos de la Warfarina.

Las variaciones genéticas radican en tres puntos principales: en las mutaciones del gen que codifica la enzima del citocromo P450 2C9, en el gen que codifica el complejo 1 de

la enzima óxido reductasa de la vitamina K (VKORC1) y en el del propéptido del factor IX. En el caso de la CYP2C9, los alelos mejor documentados de este polimorfismo son el 2C9*2 o el 2C9*3 y el 2C9*1 que alteran el metabolismo oxidativo de la warfarina S y aumentan su vida media por lo que se requiere menor dosis y existe una mayor probabilidad de efectos adversos. El gen del VKORC1 se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 16, sus mutaciones alteran la farmacodinamia de la warfarina y es una de las causas hereditarias de la resistencia a la warfarina³.

- **Iniciación y Mantenimiento de la Dosis.**

La dosis de inicio es de 5 a 10 mg durante el primero o segundo día para la mayoría de pacientes y las dosis subsiguientes estarán de acuerdo al PT/INR (grado 1B)³.

El rango terapéutico de anticoagulación con el INR deberá ajustarse de acuerdo al contexto clínico del paciente: FAV, FANV, en FA-SCA, Trombosis / trombotogenicidad de las prótesis, comorbilidades, mayores de edad, entre otros factores a tener en cuenta.

En relación a la anticoagulación de las prótesis el objetivo del INR deberá adaptarse.

- **Nuevos Anticoagulantes Orales No dependientes de la Vitamina K (NACOs). Mecanismo de Acción.**

La trombina (factor IIa) es el efector final de la cascada de la coagulación que cataliza la formación de fibrina a partir de fibrinógeno plasmático. Además de su papel en la coagulación, se trata del agonista fisiológico más potente de la activación plaquetaria, por ello representa una diana terapéutica clave en el desarrollo de los nuevos fármacos anticoagulantes orales. Por otra parte, el factor Xa actúa como punto de convergencia de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación y cataliza la conversión de protrombina a trombina⁶.

Una sola molécula del factor Xa puede generar más de 1.000 de trombina; en consecuencia, la inhibición del factor Xa puede bloquear este proceso al disminuir la activación de la coagulación y de las plaquetas mediadas por trombina. Tanto si la cascada de la coagulación es inhibida a nivel de la trombina como del factor Xa, o incluso más arriba en la secuencia, el resultado neto es una disminución de la actividad de la trombina⁶.

- **Inhibidores de la Trombina.**

Dabigatrán: Antagoniza competitivamente la trombina, inhibiendo tanto su fracción soluble como la unida a fibrina. Esta última propiedad lo diferencia de las heparinas. Se usa en dosis fija, sin monitorización de su efecto, y debe administrarse 2 veces/día (BID). Al igual que los otros

NACOs, están contraindicados en embarazo y lactancia. Recientemente se aprobó un antídoto para su sobredosis, un anticuerpo monoclonal anti-Dabigatrán (idarucizumab). La prodroga, Dabigatrán etexilate, se metaboliza en el hígado a Dabigatrán (forma activa). Su biodisponibilidad es 7.2%, con inicio de acción de 1.5-3 horas con T_{1/2} de 12-17hs. Su excreción es mayoritariamente renal (80%), y por ello, está contraindicado en pacientes con clearance de creatinina <30ml/min⁷.

Dabigatrán no inhibe las isoenzimas del CYP in vitro ni tiene una afinidad por la glucoproteína P (gp-P). No se han observado interacciones cuando se coadministró con: diclofenaco, pantoprazol, atorvastatina o digoxina. El ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y dronedarona están contraindicados en pacientes tratados con dabigatrán. Debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con: antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria⁸.

- **Inhibidores del Factor Xa.**

Actúan en una etapa previa en la cascada de la coagulación. Inhiben al FXa, parte del complejo protrombinasa (FXa-FV) y al FXa asociado a trombina. Al igual que los inhibidores de la trombina, no requieren monitorización de niveles de anticoagulación y se administran en dosis fija⁷.

Rivaroxabán: Tiene 80% de biodisponibilidad, rápido inicio de actividad, con máximo plasmático en 2 a 4 horas. Su T_{1/2} varía según la función renal, promediando de 5-9 hs en los jóvenes y 11-13 hs en adultos mayores, con clearance de creatinina <50 ml/min. La excreción es 66% renal (36% como droga y 30% como metabolito). El resto (28%) se elimina por deposiciones. Tiene baja interacción con otros fármacos, pero los azoles e inhibidores de proteasa-VIH pueden aumentar su nivel plasmático⁷.

Rivaroxabán se metaboliza a través de los citocromos CYP. Es también un substrato para la gp-P. No se han observado interacciones con: midazolam, ranitidina, hidróxido de aluminio o magnesio, omeprazol, digoxina, atorvastatina, antiácidos o ranitidina. La administración conjunta con claritromicina o fluconazol, no tiene un impacto farmacodinámico o clínico significativo. La administración conjunta con rifampicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o ritonavir está contraindicada. Debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con: antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria⁸.

Apixabán: Tiene biodisponibilidad >50%, su máximo plasmático y T_{1/2} son de 3 y 12 horas, respectivamente. La

metabolización es principalmente hepática, sin inducción o inhibición a nivel de citocromos y, por tanto, su interacción con otras drogas es mínima. La excreción es mayoritariamente fecal, siendo sólo 25% por vía renal⁷.

Apixabán es oxidado a través de los citocromos CYP. Es también un sustrato pero no un inhibidor o inductor de la gp-P. No se recomienda la administración conjunta con ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o ritonavir. No se observan interacciones con la digoxina. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos⁸.

Edoxabán: Su máximo plasmático es en 1-2 horas, y acción máxima anti-FXa en 1.5hs. Su T_{1/2} y biodisponibilidad son de 10-14 horas y 62%, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es 55%, menor que apixabán (87%) y rivaroxabán (90%). Su eliminación es 35% por vía renal⁷.

• **Escalas de Estratificación del Riesgo de Accidente Cerebrovascular y Riesgo Hemorrágico.**

ABC. Escala de riesgo de sangrado. Incluye: edad, biomarcadores (Troponina de alta sensibilidad, factor 15 de diferenciación de crecimiento, creatinina sérica/AclCr estimada) e historia clínica. Se puede considerar la determinación de biomarcadores, como troponina de alta sensibilidad o péptido natriurético, para mejorar la estimación del riesgo de ACV y sangrado de los pacientes con FA (IIbB)².

En relación a lo anterior se considera que en un futuro se deben crear herramientas de estratificación de riesgo más completas que incluyan neuroimágenes, imágenes cardíacas, biomarcadores genéticos, séricos, urinarios que puedan brindar mayor precisión¹⁵ y que permitan una estratificación más efectiva en la clasificación de pacientes, para catalogarlos como bajo riesgo evitando el uso de anticoagulación y posibles complicaciones o en alto riesgo en quienes la terapia anticoagulante brinde sus mejores beneficios.

• **Recomendaciones y Evidencias Recientes. Prevención del Tromboembolismo.**

Los nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K (NOAC) aprobados son el dabigatrán el cual es un inhibidor directo de la trombina, así como el rivaroxabán, Apixabán y edoxabán quienes son inhibidores directos del factor Xa también conocidos como los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs). Existe un quinto NOAC denominado: Betrixaban (Anticoagulante con antiplaquetario) pero no ha sido aprobado por la FDA para

tratamiento en pacientes con FA⁹.

La FA Valvular (FAV) se define como aquel paciente con Fibrilación Auricular, quien cumple con cualquiera de los dos siguientes criterios: Estenosis mitral moderada a severa, candidato potencial a la realización de intervención quirúrgica o Portador de una prótesis valvular mecánica⁹. En la FAV no se recomienda el uso del puntaje de CHA₂DS₂-VASc pues no aplica para este tipo de pacientes y el resultado del puntaje no modificaría la conducta¹⁰. El tratamiento anticoagulante de la FAV a largo plazo es con Warfarina⁹. Para aquellos portadores de prótesis valvulares mecánicas la warfarina es recomendación (IB)^{5,9,11}. El inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) no deben usarse en pacientes con FA y prótesis valvular mecánica (III B-R existe daño), lo anterior está documentado en el estudio RE-ALIGN el cual se suspendió después de que tuvieran inaceptables tasas de eventos tromboembólicos y hemorrágicos⁹. El uso de NACO está contraindicado en paciente con FA y portadores de prótesis valvular mecánica (IIIB) e igualmente no se recomiendan en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a severa (IIIC)⁵.

La FA No Valvular (FANV) es considerada en un paciente con presencia de Fibrilación Auricular y quien no padece de estenosis mitral moderada a severa o quien no es portador de una prótesis valvular mecánica. En este grupo se enmarcarían aquellos con presencia de varios defectos valvulares incluyendo pacientes con estenosis mitral leve, insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, insuficiencia tricuspídea, pacientes con reparación valvular - valvuloplastias y portadores de prótesis valvulares biológicas⁹. Las recomendaciones manifiestan que los NACO deben considerarse como una alternativa a los AVK para pacientes con estenosis aórtica, insuficiencia aórtica o insuficiencia mitral que presentan fibrilación auricular (IIaB)⁵. Recientemente se evidencia en información derivada de metanálisis que aquellos pacientes con FANV obtienen una mayor ventaja en relación con el beneficio clínico neto; dado por el uso de NOACs (los cuales No fueron inferiores y en algunos estudios son Superiores) , ya que ayudaron a la prevención y/o disminución de accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas, así como la aparición de un menor riesgo en hemorragias graves (principalmente las de origen intracraneal) en comparación a quienes utilizaron anticoagulantes orales como la Warfarina (IA)⁹. Así que es novedosa la recomendación del uso de DOACs como primera opción a considerar por encima de warfarina en FANV¹⁰.

Se recomienda emplear la escala CHA₂DS₂-VASc para la predicción del riesgo de ACV de los pacientes con FA (IA)². Continúa la recomendación del uso de anticoagulantes orales en los pacientes con FANV y que tengan un puntaje de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en hombres o ≥ 3 en mujeres^{9,10,11}. Se

mantiene la recomendación de no anticoagular a los pacientes con FANV con CHA₂DS₂-VASc de 0 en hombres de 1 en mujeres (IIaB)^{9,10,11}. En pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 1 en hombres o 2 en mujeres puede considerarse el uso de anticoagulante oral en la FANV para disminuir el tromboembolismo y por consiguiente el riesgo de accidente cerebrovascular (IIb C-LD)^{9,10}.

El estudio ENGAGE-TIMI 48 (anticoagulación efectiva con Factor Xa de próxima generación en fibrilación auricular - trombólisis en el infarto de miocardio) evidenció que la tasa de embolia sistémica y accidente cerebrovascular fue del 1,5% con warfarina, en comparación con 1,2% con 60 mg de edoxabán una vez al día y 1,6% con 30 mg de edoxabán. La tasa de sangrado mayor fue de 3,4% con warfarina versus 2,8% con 60 mg de edoxabán al día y 1,6% con 30 mg de edoxabán. Concluye que el edoxabán no era inferior a la warfarina con respecto a la prevención de accidente cerebrovascular o embolización sistémica y fue asociado con tasas significativamente más bajas de sangrado y muerte por causas cardiovasculares⁹.

La selección de la terapia anticoagulante debe basarse en la evaluación del riesgo de tromboembolismo^{9,10,11}, independientemente de si el patrón de FA es paroxístico, persistente o permanente (IB)^{9,10}. Además, debe individualizarse sobre la base de la toma de decisiones compartidas después de la discusión de los riesgos absolutos y los riesgos relativos de accidente cerebrovascular y de hemorragia, así como los valores del paciente y sus preferencias (IC)^{9,10,11}. En este contexto la reevaluación de la necesidad y elección de la terapia anticoagulante a intervalos periódicos es recomendable hacerlo para revalorar el riesgo tanto de ACV así como el riesgo de hemorragia en el paciente (IC)^{9,11}.

Entre los pacientes tratados con warfarina, el cociente internacional normalizado (INR) deberá ser determinado al menos semanalmente durante inicio de la terapia anticoagulante y al menos mensualmente cuando la anticoagulación sea estable (INR se encuentre dentro de rangos terapéuticos) COR-LOE: IA⁹. Se mantiene la recomendación de uso del INR (entre 2.0 -3.0) para guiar la anticoagulación en pacientes con Warfarina¹⁰. Para pacientes con FANV que no pueden mantener niveles de INR en rango de anticoagulación terapéutica adecuada con el uso de warfarina, se recomienda la utilización de NOAC (IC-EO)⁹.

La función renal (calcular siempre la tasa de filtración glomerular¹⁰) y hepática (Adicional) debe evaluarse antes de iniciar un NOAC y deberá ser reevaluado al menos anualmente (IB-NR)^{9,10,11}. Los 4 NOAC aprobados por la FDA para su uso en pacientes con FA tienen una dosis definida por la función renal: creatinina o aclaramiento de creatinina usando la ecuación de Cockcroft-Gault. Los ajustes

de las dosis deberán hacerse de acuerdo con las pautas de dosificación definidas por la FDA. Además, cuando se usa los inhibidores directos del factor Xa la función hepática deberá ser ocasionalmente monitoreada. Los NOAC no se recomiendan en pacientes con disfunción hepática grave⁹.

Para los pacientes con FA que tienen un puntaje CHA₂DS₂-VASc de ≥ 2 en hombres o ≥ 3 en mujeres y que se encuentran enfermedad renal crónica terminal (ERC; aclaramiento de creatinina [CrCl] <15 ml / min) o están en diálisis, podría ser razonable prescribir warfarina (IIaB)¹¹ (INR 2.0 a 3.0) o apixabán para su anticoagulación oral (IIb B-NR)⁹. Literatura adicional informa que; estos pacientes tienen una prevalencia mayor de fibrilación auricular y a su vez mayor riesgo de sangrado. Diversos estudios y meta-análisis han mostrado que anticoagular estos pacientes con warfarina aumenta el riesgo de sangrado significativamente, no se asocian a reducción de mortalidad, y de manera sorprendente, no reduce riesgo de ACV¹⁰. La warfarina no ofreció disminución de muertes, ni de eventos isquémicos o accidentes cerebrovasculares, pero aumento la incidencia de sangrados mayores⁹.

Respecto al uso de DOACs en esta población existen datos limitados, pero a partir de estudios farmacocinéticos la FDA aprobó el uso de apixabán en Estados Unidos y se podría usar en enfermedad renal terminal y/o en pacientes en diálisis y la dosis de 5 mg cada 12 horas sería segura, así como la de mayor beneficio clínico neto. Los resultados de este estudio fueron considerados suficientes por la AHA para recomendar este anticoagulante en este tipo de pacientes¹⁰. Pacientes con FA en diálisis que recibieron dosis estándar de apixabán tuvieron un menor riesgo de accidente cerebrovascular / embolia, un menor riesgo de muerte y hubo un menor riesgo de sangrado mayor⁹.

En pacientes con FA y ERC en estadio terminal o en diálisis, los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán o edoxabán) no están recomendados por la falta de evidencia en ensayos clínicos los cuales demuestran que no existe beneficio (III C-EO)⁹.

Ahora aquellos pacientes con FANV y ERC moderada a severa (creatinina sérica ≥ 1.5 mg / dL [apixaban], CrCl 15 a 30 ml / min [dabigatrán], CrCl ≤ 50 mL / min [rivaroxabán], o CrCl 15 a 50 mL /min [edoxabán]) y con una puntuación de CHA₂DS₂-VASc elevado, el tratamiento con dosis reducidas de los inhibidores directos de la trombina o los inhibidores del factor Xa pueden ser considerados (por ejemplo, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) (IIbB-R)⁹. Podría considerarse el tratamiento con DOACs a dosis ajustada o reducida. Específicamente se sugiere ajuste de dosis así: En pacientes con apixabán se recomienda que para bajar la dosis de 5 mg cada 12 horas se deben cumplir 2 de los siguientes 3

criterios: Creatinina sérica >1.5 mg/dl, peso menor a 60 kg y edad mayor a 80 años. En caso que el paciente cumpla con dichos criterios, se reduce la dosis a 2.5 mg cada 12 horas. No se debe reducir la dosis en pacientes con uno o ninguno de los criterios anteriores. El siguiente es Dabigatrán 110 mg cada 12 horas en pacientes con Tasa de Filtración glomerular (TFG) de 30-49ml/min o edad mayor a 75 años. El último es Rivaroxabán; se reduce a 15 mg día en pacientes con TFG menor de 50 ml/min¹⁰.

Para pacientes con flutter auricular, la terapia anticoagulante se recomienda de acuerdo con el mismo perfil de riesgo utilizado para la FA (IC)^{9,11}.

Se mantiene la indicación de la anticoagulación en pacientes con FA y miocardiopatía hipertrófica independientemente del puntaje del CHA₂DS₂-VASc (IB)^{9,11}.

Se recomienda el tratamiento anticoagulante oral crónico para pacientes con bioprótesis quirúrgicas o percutáneas que tengan otras indicaciones para la anticoagulación (IC). Los NACO deben considerarse como una alternativa a los AVK después del tercer mes del implante en pacientes que presentan fibrilación auricular asociada con una bioprótesis aórtica quirúrgica o percutánea (IIaC). Los NACO pueden emplearse en pacientes con FA asociada con una bioprótesis, después del tercer mes del posoperatorio⁵.

Los pacientes con bioprótesis valvulares cardíacas no fueron incluidos en los estudios que validan el sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASc. Para válvulas bioprotésicas, existe una experiencia publicada muy limitada para el uso del sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASc para evaluación a largo tiempo del riesgo de tromboembolismo en pacientes con FA. Un breve informe en pacientes con FA, refiere que un aumento de la edad y la puntuación de CHA₂DS₂-VASc fueron predictores independientes de eventos tromboembólicos. En estos pacientes con FA y con una baja puntuación CHA₂DS₂-VASc fueron asociados con bajo riesgo tromboembólico a pesar de tener válvulas bioprotésicas⁹.

En el estudio ARISTÓTLE (Apixabán para la reducción de ACV y otros eventos tromboembólicos en Fibrilación auricular) y ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxabán) ensayos de FA, un pequeño número de estos pacientes con implantes de bioprótesis mitral o aórtico fueron incluidos. En estos pequeños subgrupos, los resultados proponen que el apixabán (41 pacientes) y edoxabán (191 pacientes) llegaron a ser alternativas similares a la warfarina para la anticoagulación de pacientes con FA e implante bioprótesis valvular cardíaca⁹.

Aunque la anticoagulación a corto tiempo de válvulas bioprotésicas después de la implantación es una práctica estandarizada⁹ (debe considerarse la anticoagulación oral con un AVK durante los primeros 3 meses tras el implante

quirúrgico de una bioprótesis mitral o tricuspídea (IIaC) puede considerarse en la bioprótesis aórtica (IIbC)⁵, se necesitan estudios a largo tiempo y de rutina que usen la puntuación CHA₂DS₂-VASc y puedan recomendarse en pacientes con FA portadores de bioprótesis valvulares cardíacas⁹.

La mayoría de los estudios respaldan el hallazgo de que las mujeres con FA tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Un meta análisis encontró 1.31 veces más riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres con FA y este riesgo es aún mayor para las mujeres ≥75 años. Así, el sexo femenino es un modificador de riesgo y es dependiente de la edad⁹.

• **Opciones de anticoagulantes. Nuevos anticoagulantes orales no Dependientes de la vitamina K. NACOS/NOACS.**

La mayoría de los NOAC representan un avance en seguridad terapéutica en comparación con warfarina para la prevención de tromboembolismo en pacientes con FA. Los ensayos de NOAC-FA demostró que los NOAC no son inferiores a la warfarina en la prevención del ACV o el tromboembolismo en pacientes con FA⁹.

El apixabán, pueden tener los niveles más bajos de riesgos de sangrado (incluida hemorragia intracraneal) y una eficacia mejorada para la prevención del accidente cerebrovascular⁹.

Dabigatrán tuvo un resultado más favorable que la warfarina en ablación de FA (ensayo RE-CIRCUIT [ininterrumpido Dabigatrán etexilato en comparación con ininterrumpido Warfarina en la ablación de la vena pulmonar])⁹.

El riesgo de sangrado por rivaroxabán es comparable al de warfarina en otros estudios⁹.

NOAC (particularmente dabigatrán y rivaroxabán) puede estar asociado con menores riesgos de insuficiencia renal adversa⁹.

Entre los adultos mayores con FA que reciben anticoagulación, el dabigatrán se asoció con la presentación de un menor riesgo de osteoporosis y fracturas en comparación con la warfarina⁹.

Están surgiendo interacciones farmacológicas con los NOAC los cuales están siendo objeto de estudio⁹.

Es necesario la información de estudios controlados aleatorizados prospectivos para NOAC con el objetivo de realizar una evaluación adicional de la comparación de riesgo de sangrado y efectividad⁹.

Ahora están disponibles ensayos comerciales para medir los niveles séricos de los NOAC. Las indicaciones: cirugía urgente, descubrir toxicidad en pacientes con ERC o aquellos

sometidos a diálisis, interacciones farmacológicas para ajuste de dosis guía, evaluación de la absorción en la obesidad severa (índice de masa corporal >35 o peso >120 kg) y evaluación de la adherencia al tratamiento⁹.

• **Interrupción y Terapia Puente de la Anticoagulación.**

Se recomienda la terapia Puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en pacientes con FA y portadores de prótesis valvular cardíaca mecánica que requieren la realización de procedimientos e interrupción de warfarina. Las decisiones sobre la terapia puente deberán balancearse entre el riesgo de accidente cerebrovascular y el riesgo de hemorragia (IC)⁹.

Para pacientes con FA sin prótesis valvulares mecánica que requieren la interrupción de la warfarina para procedimientos, la decisión de terapia puente (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular) deberán balancear los riesgos de accidente cerebrovascular, la hemorragia y la duración del tiempo en el que el paciente no estará anticoagulado (IB-R)⁹.

El estudio Puente ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, participaron 1884 pacientes con FA (excepto la FAV) que requirieron por procedimiento la interrupción de la terapia con warfarina. Evidencio que la ausencia de terapia puente no fue inferior a la terapia de puente con heparina de bajo peso molecular para la prevención del tromboembolismo arterial y se encontró además que disminuyó el riesgo de sangrado. Sin embargo, la terapia puente de anticoagulación puede ser apropiada únicamente en pacientes (con uso de warfarina) con un muy alto riesgo tromboembólico⁹.

Se recomienda Idarucizumab para revertir los efectos del dabigatrán en caso de hemorragia potencialmente mortal o la realización de un procedimiento urgente (IB-NR). El estudio RE-VERSE AD con 503 pacientes confirma que el Idarucizumab (fragmento de anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán) genera una rápida normalización de la hemostasia y disminución de los niveles del dabigatrán. Ya fue aprobado por la FDA⁹.

El Andexanet alfa puede ser útil para la revertir los efectos del rivaroxabán y apixabán en caso de peligro para la vida o sangrado incontrolado (IIa B-NR).

Es una proteína recombinante modificada (factor de coagulación Xa [recombinante] inactivado) que actúa como antídoto contra los inhibidores directos del factor Xa. Revierte los efectos de rivaroxabán y apixabán y fue avalado a través de la vía de aprobación rápida de la FDA en voluntarios

sanos⁹, sin evidencia de efectos tóxicos clínicos¹⁶.

• **Control del Ritmo. Cardioversión Eléctrica y Farmacológica en la FA y FLA (Flutter Auricular). Recomendaciones para la Prevención del Tromboembolismo.**

Para aquellos pacientes que cursan con FA o FLA de ≥ 48 horas de duración o cuando se desconoce la duración de la FA, la anticoagulación con warfarina (INR 2.0 a 3.0), o con inhibidores del factor Xa o inhibidores directos de la trombina deberá ser al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión^{3,4}, independientemente de la puntuación CHA2DS2-VASc o el tipo de método utilizado (eléctrico o farmacológico) para restauración del ritmo sinusal (IB-R)⁹.

Los pacientes con FA o FLA de ≥ 48 horas o duración desconocida que requieran cardioversión inmediata por inestabilidad hemodinámica, la anticoagulación deberá iniciarse lo antes posible y en forma continua al menos 4 semanas después de la cardioversión siempre y cuando no esté contraindicado (IC)⁹.

Después de la cardioversión de la FA de cualquier duración, la decisión a largo plazo sobre la anticoagulación deberá basarse tanto en el perfil de riesgo tromboembólico así como en el riesgo de hemorragia (IC-EO)⁹.

Para los pacientes con FA o FLA ≤ 48 horas de duración con un puntaje CHA2DS2-VASc ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres, se recomienda la anticoagulación lo antes posible previamente a la cardioversión con la administración de heparina o de los inhibidores del factor Xa o de los inhibidores directos de la trombina y continuar por un largo tiempo la terapia anticoagulante (IIaB-NR)⁹.

Los pacientes con FA o FLA ≥ 48 horas o con duración desconocida que no han sido anticoagulados durante las 3 semanas anteriores, es razonable la realización de ecocardiografía transesofágica antes de la cardioversión y proceder con la cardioversión si no hay trombo auricular izquierdo identificado, incluido en la AAI, proporcionado una anticoagulación que se pueda lograr antes de la imagen y manteniéndola después de la cardioversión durante al menos 4 semanas (IIaB)⁹.

Finalmente, los pacientes con FA o FLA ≤ 48 horas de duración con un puntaje de CHA2DS2-VASc de 0 en hombres o 1 en mujeres, la administración de heparina, o un inhibidor del factor Xa, o un inhibidor directo de trombina versus ninguna terapia anticoagulante, puede ser considerado antes de la cardioversión, sin la necesidad de realizar anticoagulación oral poscardioversión IIb B-NR³.

• **Ablación con catéter de la FA para el mantenimiento del Ritmo sinusal.**

Con respecto a la ablación con catéter de la FA puede ser razonable realizarla en pacientes seleccionados quienes cursan con: FA sintomática e Insuficiencia Cardíaca (HF) con fracción de eyección ventricular izquierda disminuida (HF_{rEF}) con el objetivo de reducir potencialmente las tasas de mortalidad y de hospitalización por HF (IIb B-R) ⁹. El estudio CASTLE-FA demostró que el grupo de ablación con catéter de la FA había disminuido significativamente la tasa de mortalidad general, así como la tasa de hospitalizaciones por descompensación de insuficiencia cardíaca y además logro mejorar la fracción de eyección del VI en comparación con el grupo de utilizo la terapia médica, de acuerdo con la terapia de interrogación del dispositivo, así como mantenimiento en ritmo sinusal. Recomiendan promover estudios adicionales⁹.

Sin embargo, el reciente estudio CABANA (ablación por catéter vs Terapia farmacológica antiarrítmica para FA / con 2204 pacientes asignados al azar ya sea para ablación con catéter o terapia farmacológica) evidencian que la ablación de FA no fue superior a la farmacoterapia para los resultados de muerte cardiovascular primaria, discapacidad por accidente cerebrovascular, hemorragia grave o paro cardíaco a los 5 años entre pacientes con nuevo inicio o sin tratamiento de FA que requirió terapia⁹.

• **FA y Grupos de Pacientes Específicos. SCA (Síndrome Coronario Agudo) y FA.**

Para pacientes con SCA y FA con riesgo incrementado de tromboembolismo sistémico (basado en la puntuación de CHA₂DS₂-VASC ≥ 2) se recomienda la anticoagulación a menos de que el riesgo de hemorragia exceda el beneficio esperado (IB-R). El puntaje HAS-BLED puede ser utilizado para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes para quienes la anticoagulación está siendo considerado⁹.

Se recomienda la cardioversión eléctrica urgente de la FA de inicio reciente en el contexto de SCA con compromiso hemodinámico en el curso de la isquemia o realización de control de frecuencia (IC) ⁹.

Se recomienda el uso de betabloqueadores intravenosos para frenar la FA con respuesta ventricular rápida (FARVR) en pacientes con SCA siempre y cuando no se encuentre en insuficiencia cardíaca, inestabilidad hemodinámica o broncoespasmo (IC) ⁹.

Las tasas de accidente cerebrovascular son más altos en pacientes con infarto de miocardio (IM) y FA que en aquellos sin FA (3.1% para aquellos con FA versus 1.3% para aquellos que se encuentran en ritmo sinusal) ⁹.

Los pacientes tratados por SCA normalmente requieren una doble terapia antiplaquetaria (DAPT) utilizando la aspirina más un Inhibidor de receptor P2Y₁₂. Estos pacientes pueden requerir la adición de warfarina o un NOAC constituyéndose una "terapia triple" para realizar prevención primaria en pacientes con FA y riesgo incrementado de accidente cerebrovascular. Una opción es considerar la doble terapia: utilizando un anticoagulante oral más un inhibidor de P2Y₁₂ sin aspirina. Si se utiliza la triple terapia, los esfuerzos pueden dirigirse a minimizar la duración de la triple terapia a un período entre 4 a 6 semanas, ya que este es el período de mayor riesgo de trombosis del stent, especialmente en pacientes con SCA, entre ellos IAM con elevación del segmento ST⁹.

Si la terapia triple (anticoagulación oral, aspirina, e inhibidor de P2Y₁₂) es prescrita en pacientes con FA que tienen un riesgo incrementado de accidente cerebrovascular (basado en una puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2) y quien fue llevado a intervención coronaria percutánea (PCI) con implante de stent por un SCA, es razonable elegir preferentemente el uso de clopidogrel en comparación al prasugrel (IIaBN-R)⁹.

En pacientes con FA con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (basado en la puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2) que se han sometido a PCI con implante de stent por un SCA, es razonable el uso de la doble terapia con un inhibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel o ticagrelor) y dosis ajustada del antagonista de la vitamina K para reducir el riesgo de hemorragia en comparación con el uso de la terapia triple (IIaB-R)⁹.

Igualmente, los pacientes con FA que tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (basado en la puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2) que se han sometido a PCI con implante de stent por SCA, es razonable el uso de la doble terapia con un inhibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel) y dosis bajas de rivaroxabán (15 mg al día) para reducir el riesgo de hemorragia en comparación con triple terapia (IIa B-R)⁹.

Aquellos con FA y que tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular basado en la puntuación de CHA₂DS₂-VASC ≥ 2) que se han sometido a PCI con implante de stent por un SCA, es razonable el uso de la doble terapia con un inhibidor de (P2Y₁₂) clopidogrel y dabigatrán (150 mg dos veces al día) para disminuir el riesgo de hemorragia en comparación con la triple terapia (IIa B-R)⁹.

Si la terapia triple (anticoagulación oral, aspirina, e inhibidor de P2Y₁₂) es prescrita en pacientes con FA que tienen un riesgo incrementado de accidente cerebrovascular (basado en una puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2) y quien fue llevado a intervención coronaria percutánea (PCI) con implante de stent (liberador de fármacos o metálico) por un SCA, puede ser considerado a una transición a terapia doble

(anticoagulantes orales e inhibidor de P2Y12) entre 4 a 6 semanas (IIB B-R)⁹.

Lo anterior fue basado en los estudios WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI. Estos 3 ensayos clínicos inscribieron a ambos grupos de pacientes: con cardiopatía isquémica estable y paciente con SCA tratados con ICP. Concluye que las opciones recomendadas para anticoagulación en esta población de pacientes incluyen: el uso de warfarina, rivaroxabán y dabigatrán⁹.

El estudio TRANSLATE-ACS: pacientes que se sometió a PCI por un IAM. El estudio encontró que en comparación con la triple terapia con uso de clopidogrel y la triple terapia con uso prasugrel, esta última se asoció con una mayor incidencia de hemorragia definida. Estos eventos, sin embargo, fueron reportados por el paciente y además fueron eventos hemorrágicos que no requirieron hospitalización⁹.

El WOEST fue un estudio controlado aleatorizado que demostró en comparación con la triple terapia (aspirina, clopidogrel y warfarina), que la terapia doble con warfarina y clopidogrel se asoció con menores complicaciones de hemorragias. Sin embargo, no tenía la suficiente información para evaluar la trombosis del stent⁹.

El estudio PIONEER AF-PCI. 2124 pacientes con FANV que fueron llevados a PCI con implante de stent. Concluyeron que las tasas de hemorragia clínicamente significativas fueron menores en los grupos 1 (15 mg día de rivaroxabán) y 2 (2.5 mg día rivaroxabán) que en el Grupo 3 (AVK+DAPT), además las tasas de mortalidad por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron similares en los 3 grupos⁹.

El estudio RE-DUAL PCI. Pacientes con FANV que se habían sometido a PCI con implante de stent. Concluyeron que la incidencia de hemorragia fue mayor en el grupo de triple terapia comparada con el grupo de doble terapia con 110 mg y 150 mg de dabigatrán⁹.

El estudio ISAR TRIPLE pacientes que reciben anticoagulación y quienes se sometieron a ICP con stents fármaco activos. El estudio demostró que no había diferencia entre los 2 grupos en términos de muerte, IAM, trombosis definitiva del stent, accidente cerebrovascular o hemorragia mayor a los 9 meses⁹.

En conjunto, la información hasta la fecha sobre comparaciones de la terapia doble versus triple demuestra que la doble terapia disminuye significativamente el riesgo de sangrado sin señal de daño con respecto a la trombosis del stent en ambos grupos de pacientes: aquellos con cardiopatía isquémica estable y con SCA⁹.

Referencias bibliográficas

1. Gómez D Juan. Epidemiología de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016; 16(A):2-7. Sociedad Española de Cardiología. UGC del Corazón, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío.
2. Kirchhof P. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular Desarrollada con la colaboración especial de la European Heart Rhythm Association (EHRA) de la ESC Aprobada por la European (ESO).
3. Torres Z. Javier. Use of warfarin in neurology Acta Neurol Colomb 2010;26:16.
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M and Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. Chest 2008; 133.
5. Baumgartner H. (coordinador de la ESC). Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) sobre el tratamiento de las valvulopatías Autores/miembros del Grupo.
6. Ordovas Juan P. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España. Elsevier doyma. 2009;33 (3):125-33.
7. Berkovits A, Mezzano D, Nuevos anticoagulantes orales: actualización. Artículo de revisión. Revista Chilena de Cardiología - Vol. 36 Número 3, diciembre 2017.
8. Albadalejo G.E Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de hematología y hemoterapia/ Sociedad Española de trombosis y hemostasia). Hospital Clínica Barcelona. Diciembre del 2012.
9. January C.T. MD, PhD, FACC, Chair. Wann L.S, MD, MACC, FAHA, Vice Chair. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019;140:e125– e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
10. Sanchez V Carlos A. Puesta al día en Cardiología. 20

de Febrero de 2019- Boletín 115. Dr. Carlos Andrés Sánchez Vallejo. MD. Cardio. Bogotá, Colombia.

11. ACC/AHA/HRS 2014 Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Executive summary. Craig T. January, MD, PhD, FACC, Chair L. Samuel Wann MD, MACC, FAHA, Vice Chair.

12. Singer D. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. American Heart Assoc. 2013; 2:e000250 doi: 10.1161/JAHA.113.000250.

13. O'Brien EC. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. European Heart Journal Advance Access published September 29, 2015.

14. Seguel E.M. Electrofisióloga. Departamento de Cardiología. Clínica Las Condes Profesora Adjunta Facultad de Medicina, División Oriente, Universidad de Chile. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26(2) 223-233.

15. Gregory Y.H MD Antithrombotic therapy for Atrial Fibrillation. CHEST Guideline and Expert Panel Report. November 2018. Evidence-based medicine.

16. Siegal D. M. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. The New England Journal of Medicine. December 17, 2015.

17. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1998–2006.S6.

18. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2014;63:1082–7.

19. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014;35:3346–55.

20. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2016;388:1995–2003.

21. Di Biase L. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart lesions. J Am Heart Assoc. 2016;5:e002776.

22. Floyd CN, Ferro A. Indications for anticoagulant and antiplatelet combined therapy. BMJ. 2017;359:j3782. S4.1.1-5.

23. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. 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. Thromb2012;107:1172

24. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. Am J Med. 2012;125:e1.

25. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Prediction of long-term net clinical outcomes using the TIMI-AF score: comparison with CHA2DS2-VASc and HAS-BLED. Am Heart J. 2018;197:27–34.

26. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377:1513–24.

27. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375:2423–34.

28. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an openlabel, randomised, controlled trial. Lancet. 2013;381:1107–15.

29. Sarafoff N, Martischinig 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;61:2060–6.

30. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2013;62:981–9.

31. Jackson LR, Ju C, Zettler M, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATEACS Study. J Am Coll Cardiol Intv. 2015.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Carlos Hernán Ducuara Tovar. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba. Email: medicicar@hotmail.com

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



**Esta obra está bajo una licencia de
Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial 4.0
Internacional.**