**Analizando el estudio AUGUSTUS: ¿Todavía indicamos aspirina?**

Dra. Mónica Natalia Cocco

Cardiología Nuclear

Instituto de Cardiología de Corrientes “Juana F. Cabral”

 La elección del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular, que presenten un síndrome coronario agudo (SCA) o se realicen angioplastia coronaria (ATC) ha sido siempre un desafío, donde los antagonistas de la vitamina K no han demostrado prevenir la trombosis del stent y la doble terapia antiplaquetaria (generalmente aspirina con clopidogrel) no suministra adecuada protección ante un accidente cerebrovascular relacionado a fibrilación auricular (FA), por lo que se indicaba una triple terapia antitrombótica, que, sin embargo, ha estado en permanente revisión debido al incremento del riesgo de sangrado. En ese sentido, se han publicado estudios con diferentes regímenes de anticoagulantes que perseguían el objetivo de reducir el riesgo de sangrado sin incrementar la incidencia de eventos cardioembólicos y coronarios, y donde los anticoagulantes orales directos parecen ofrecer ciertas ventajas por sobre los antagonistas de la vitamina K.

 Con estos antecedentes y con el objetivo de responder a 2 interrogantes respecto al tratamiento de esta población de alto riesgo cardiovascular, en pacientes con fibrilación auricular y síndrome coronario agudo o angioplastia coronaria recientes (o ambos), se diseñó el estudio AUGUSTUS, presentado en el American Congress Cardiology 2019. Este estudio es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, que presentaba un diseño factorial dos por dos, donde luego del enrolamiento los pacientes eran en un primer término asignados a recibir apixabán o antagonista de la vitamina K, y luego aspirina o placebo. La primera hipótesis era que apixabán sería al menos no inferior, y posiblemente superior a un antagonista de la vitamina K en la tasa de sangrados mayores o clínicamente relevantes no mayores (según la International Society on Thrombosis and Haemostasis) en pacientes que debían recibir tratamiento con un inhibidor P2Y12 (terapia de base). Y una segunda hipótesis planteada era que la terapia antiplaquetaria única con un inhibidor P2Y12 sería superior al tratamiento combinado de aspirina con un inhibidor P2Y12 en el desarrollo de hemorragias. Los puntos finales primarios incluyeron sangrado mayor o clínicamente relevante y el punto final secundario incluyó muerte u hospitalización y una combinación de eventos isquémicos, con seguimiento a 6 meses.

 Se incluyeron 4614 pacientes y las características de los pacientes se hallaban balanceadas entre los diferentes grupos del estudio. Como datos adicionales la edad media fue de 71 años, el clopidogrel fue el inhibidor P2Y12 utilizado en el 92.6% de los pacientes, y los pacientes presentaban alto riesgo tanto de eventos isquémicos como hemorrágicos, mediana del score HAS-BLED de 3 y mediana del score CHA2DS2-VASc de 4. El evento calificante fue síndrome coronario agudo (SCA) tratado con ATC en el 37% de los pacientes, SCA tratado médicamente en el 24% y ATC electiva en el 39%.

 Dentro de los resultados se observó un 10,5 % de sangrado mayor o clínicamente relevante en los pacientes que recibieron apixabán, y 14,7% en los pacientes que recibieron antagonistas de la vitamina K (HR 0,69; intervalo de confianza del 95%, 0,58 a 0,81; P<0,001); y en el 16,1% de los pacientes que recibieron aspirina, comparado con 9,0% de los que recibieron placebo (HR 1,89, IC 95%: 1,59 a 2,24; P<0,001). Los pacientes que recibieron apixabán presentaron menor incidencia de muerte u hospitalización que los que recibieron antagonistas de la vitamina K (23,5% vs. 27,4%; HR 0,83; IC del 95%, 0,74 a 0,93; P= 0,002) y una incidencia similar de eventos isquémicos. Mientras que el grupo de pacientes que recibió aspirina tuvo una incidencia de muerte u hospitalización y de eventos isquémicos similar a la del grupo placebo.







 **Comentarios**

 En el marco de estos pacientes que sabemos representan una población de alto riesgo cardiovascular, el planteo de la relación riesgo-beneficio en el tratamiento instituido se hace más evidente teniendo en cuenta factores intercurrentes (edad, enfermedades de base, etc.), debido al requerimiento de múltiples terapias concomitantes. Es aquí cuando surgen interrogantes respecto a si menos, es más, en la optimización de la terapia en este escenario clínico.

 Estudios de investigación previos han tratado de identificar la estrategia óptima para reducir la probabilidad de sangrado relacionado con la triple terapia antitrombótica, como el estudio:

-WOEST (n=573): donde se determinó que un antagonista de la vitamina K más clopidogrel producían menor sangrado que la triple terapia antitrombótica y que la doble terapia no producía un exceso de eventos trombóticos ni tromboembólicos;

-el estudio PIONEER AF-PCI (n=2124): que demostró menor sangrado con 2 regímenes de rivaroxaban en dosis reducida, comparado con antagonista vitamina K más doble terapia antiplaquetaria;

- y el protocolo RE-DUAL PCI (n=2725): mostró que el riesgo de sangrado fue menor en el grupo que recibió terapia dual con dabigatrán y un inhibidor P2Y12, que en el grupo que recibió triple terapia con warfarina, inhibidor P2Y12 y aspirina. La terapia dual fue no inferior a la triple terapia con respecto al riesgo de eventos tromboembólicos.

 Los estudios mencionados han recibido críticas por su diseño, el poder de detectar incrementos en la incidencia de eventos isquémicos, entre otras limitaciones, por lo que aún no se han establecido férreas recomendaciones a partir de sus hallazgos. Y los datos respecto a la utilidad de apixabán en esta población, con fibrilación auricular y requerimiento de doble terapia antiplaquetaria, eran reducidos, de allí la necesidad de un prolijo diseño de investigación que incluyera un anticoagulante directo y que a su vez evaluara el efecto independiente de la aspirina.

 En el estudio AUGUSTUS, que evaluaba eficacia y seguridad, se determinó que en el marco de pacientes con FA y SCA o ATC, el uso de apixabán a una dosis de 5 mg en dos dosis diarias es una estrategia segura y efectiva, y a su vez superior a un antagonista de la vitamina K. Además, que la no utilización de aspirina resulta en una disminución del 47% del riesgo de sangrado vs la utilización de aspirina, y que se produjo un número mayor pero no significativo de eventos. En este sentido se debe remarcar que si bien se encontró mayor número de eventos isquémicos coronarios — incluyendo infarto de miocardio, revascularización urgente y trombosis del stent —en la población que no recibió aspirina, la tasa de los mismos fue baja, pero se subraya que el estudio no presentó el poder suficiente para evaluar las diferencias entre los eventos isquémicos individuales.

 Uno de los datos positivos del estudio es que el anticoagulante directo, apixabán, se lo utilizó a una dosis conocida para prevenir accidente cerebrovascular cardioembólico en pacientes con FA. Aunque la comparación de apixabán con un antagonista de la vitamina K fue a régimen abierto y el tiempo que este último se encontraba en rango terapéutico fue solo del 59%.

 Un análisis posterior de estos resultados logró distinguir 2 etapas diferentes en el seguimiento del estudio, con un período inicial, de mayor riesgo de eventos, aproximadamente hasta los 30 días del SCA o la ATC, por lo que se sugiere la necesidad de diferenciar el objetivo fundamental del tratamiento, entallado al paciente, que si fuera evitar eventos isquémicos, la aspirina debería continuarse por un plazo de hasta 30 días posteriores al evento, reconociendo el incremento en el riesgo de sangrado; mientras que si el objetivo fuera evitar hemorragias la aspirina debería suspenderse al alta hospitalaria, recordando que existe un incremento temprano del riesgo de eventos isquémicos. Una vez transcurridos 30 días del evento, adicionar aspirina al tratamiento, por encima del inhibidor P2Y12 y el anticoagulante oral no produciría un beneficio evidente.

 Los resultados del estudio AUGUSTUS, deben aplicarse, basados en el riesgo global del paciente de padecer accidente cerebrovascular cardioembólico, eventos isquémicos coronarios y sangrado; cuando los médicos consideran la aspirina dentro del tratamiento antitrombótico de esta población, la potencial pequeña disminución en el riesgo de eventos isquémicos coronarios debe equilibrarse con el incremento del riesgo de un sangrado clínicamente significativo. Si bien el estudio presentó algunas limitaciones, la estrategia de doble terapia con apixabán y clopidogrel parece, en general, segura y ventajosa frente a la triple terapia en pacientes con FA y SCA o angioplastia coronaria.

**Referencias:**

* Renato D Lopes, Grechen Heizer, Ronal Aronson, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2019; 380:1509-24.
* Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrilation. N Engl J Med 2017; 377:1513-24.
* C. Michael Gibson, Roxana Mehran, Christoph Bode, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375:2423-34.
* Christopher P. Cannon, Deepak L. Bhatt, Jonas Oldgren. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation N Engl J Med 2017; 377:1513-24.
* Refining Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or PCI. Shamir R. Mehta, M.D. N Engl J Med . March, 2019.