



REVISIÓN

Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular tras intervención coronaria percutánea, un equilibrio difícil de conseguir

Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention, a difficult balance to achieve

Marta Arrufat Sánchez¹, Miguel Corbír Pascual¹, Carlos Lafuente Gormaz¹, Pablo Yago Gimenez², Pedro J. Tarraga López¹

¹ Facultad de Medicina de Castilla la Mancha. España

² Médico Residente Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ptarraga@sescam.jccm.es (Pedro Juan Tarraga López).

Recibido el 23 de julio de 2021; aceptado el 13 de agosto de 2021.

Cómo citar este artículo:

Arrufat Sánchez M, Corbír Pascual M, Lafuente Gormaz C, Tarraga López PJ. Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular tras intervención coronaria percutánea, un equilibrio difícil de conseguir. JONNPR. 2022;7(2):160-208. DOI: 10.19230/jonnpr.4435

How to cite this paper:

Arrufat Sánchez M, Corbír Pascual M, Lafuente Gormaz C, Tarraga López PJ. Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention, a difficult balance to achieve. JONNPR. 2022;7(2):160-208. DOI: 10.19230/jonnpr.4435



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

La combinación de tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) que deben llevar aquellos pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP no está claro. La asociación de anticoagulación oral con un inhibidor de P2Y₁₂ y aspirina, lo que se denomina triple terapia antitrombótica (TAT) asocia un elevado riesgo de hemorragia. Por otro lado, la terapia antitrombótica dual (DAT) sin aspirina conlleva un riesgo todavía desconocido de eventos isquémicos.⁽¹⁾ El tratamiento debe equilibrar el riesgo isquémico y hemorrágico alcanzando un beneficio clínico neto óptimo. El objetivo de esta revisión



es establecer unas pautas más claras de tratamiento en estos pacientes. Analizamos 2 estudios observacionales previos para sentar el punto de partida y 5 ECA que incluían un total de 11532 pacientes. En ellos se comparó la DAT vs. TAT, en pacientes con FA que sufren un SCA y/o son sometidos a ICP. La DAT asoció menor tasa de sangrados frente a la TAT sin aumentar los eventos isquémicos. Sin embargo, ningún ensayo consiguió la suficiente potencia estadística para evaluar de forma consistente los resultados isquémicos de eficacia. De las distintas terapias, mostraron mejores resultados de eficacia aquellas que emplearon DAT frente a TAT y ACOD frente a AVK. Conclusión: En pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP, el régimen de DAT asocia menos eventos hemorrágicos, sin diferencias significativas en cuanto a eventos isquémicos; El uso de ACOD muestra un mejor perfil de beneficio frente a los AVK, por lo que son de preferencia.

Palabras clave

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO; FIBRILACIÓN AURICULAR; INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

Abstract

The combination of antithrombotic treatment (anticoagulant / antiplatelet) that those who AF patients who have ACS and / or must undergo PCI is unclear. The association of oral anticoagulation with a P2Y 12 inhibitor and aspirin, called triple antithrombotic therapy (TAT) is associated with a high risk of bleeding. On the other hand, dual antithrombotic therapy (DAT) without Aspirin carries a still unknown risk of ischemic events. (1) Treatment must balance the ischemic and hemorrhagic risk reaching an optimal net clinical benefit. The purpose of this review is to establish clearer treatment guidelines in these patients. We analyzed 2 previous observational studies to establish the starting point and 5 RCTs that included a total of 11,532 patients. In them, DAT vs. TAT, in patients with AF who suffer from ACS and / or undergo PCI. DAT was associated with a lower rate of bleeding compared to TAT without increasing ischemic events. Without However, no trial achieved sufficient statistical power to consistently assess the ischemic efficacy results. Of the different therapies, they showed better efficacy results those that used DAT versus TAT and ACOD versus VKA. Conclusion: In patients with AF who suffer an ACS and / or must undergo PCI, the DAT regimen associates fewer bleeding events, without significant differences regarding ischemic events; The use of ACOD shows a better profile of benefit versus AVK, so they are preferred.

Keywords

antithrombotic treatment; atrial fibrillation; coronary intervention percutaneous



Introducción

La cardiopatía isquémica y la fibrilación auricular (FA) son dos patologías muy prevalentes en la población. Con frecuencia, ambas patologías coinciden en un mismo paciente (la FA se presenta entre un 2-23% de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y el riesgo de aparición de FA se eleva en un 60 - 77% en pacientes con infarto de miocardio (IM)). El tratamiento de la FA se basa en la prevención de eventos tromboembólicos mediante la anticoagulación. A su vez, los pacientes con cardiopatía isquémica deben recibir tratamiento antiagregante. Entre un 10-15% de los pacientes con FA se someten en algún momento a ICP, procedimiento tras el cual las guías de práctica clínica actuales recomiendan doble terapia antiagregante. En aquellos pacientes en los que coinciden ambas patologías, será necesario optimizar ambos tratamientos, anticoagulación y antiagregación, equilibrando el riesgo trombótico y el hemorrágico.⁽²⁾

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular se caracteriza por activación auricular desorganizada, rápida e irregular, con pérdida de la contracción auricular y con una frecuencia ventricular irregular que está determinada por la conducción del nódulo auriculoventricular ⁽³⁾.

A nivel mundial, la fibrilación auricular es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente y es un grave problema de salud pública^(3,4). Es, además, la arritmia más frecuente con repercusión clínica y la que genera mayor número de consultas a los servicios de urgencias, así como más días de ingreso hospitalario⁽⁵⁾, por lo que representa una enorme carga para la sanidad pública que genera un elevado gasto sanitario tanto directo como indirecto. Se asocia a un deterioro de la clase funcional, un incremento de la morbilidad (especialmente ictus, siendo la FA su etiología hasta en el 30%, e insuficiencia cardiaca) así como a un incremento de mortalidad.

En torno al 1-2% de la población general (probablemente más cercano al 2% debido al posible retraso en el diagnóstico -FA asintomática-) padece esta patología y se prevé que la prevalencia se doble en los próximos 50 años. Como causas de este marcado incremento podemos mencionar la mayor de la esperanza de vida, envejecimiento de la población, mejoras en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el aumento de los factores de riesgo relacionados con FA, etc. ^(5,6)



Clínica y diagnóstico

La clínica varía desde pacientes asintomáticos hasta palpitaciones, síncope, mareos, disnea, dolor torácico, deterioro hemodinámico o exacerbaciones de su patología de base.

Para realizar el diagnóstico de FA es necesario un electrocardiograma. El patrón típico de esta arritmia se caracteriza por la ausencia de ondas P e intervalos irregulares de los RR ⁽⁶⁾. Para hacer una correcta evaluación diagnóstica de los pacientes con FA, debemos incluir: historia médica completa, evaluación de las condiciones concomitantes, patrón de FA, riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y síntomas relacionados con la FA, tromboembolia y disfunción del ventrículo izquierdo (VI). ⁽²⁾

Cálculo del riesgo embólico y hemorrágico

La terapia anticoagulante ha demostrado de forma consistente reducir significativamente los eventos embólicos y la mortalidad en pacientes con FA. Pero el riesgo no es homogéneo en todos los pacientes con FA.

Existen factores de riesgo conocidos que predisponen a la aparición de tromboembolismos. La escala de riesgo CHA2DS2-VASc combina estos factores (Tabla 1) y es la actualmente recomendada por las guías de práctica clínica para estratificar el riesgo tromboembólico (Tabla 2) con el objetivo inicial de identificar aquellos pacientes candidatos a iniciar terapia anticoagulante.



Tabla 1. Escala de riesgo tromboembólico CHA2DS2-VASc

Tabla	CHA2DS2 -VASc	Puntuación
C	Insuficiencia cardiaca	1
H	Hipertensión Arterial	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes Mellitus	1
S	Ictus	2
V	Enfermedad Vascular	1
A	Edad 65-75 años	1
Sc	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9



Tabla 2. Porcentaje de riesgo de ictus en función de la puntuación de las escalas CHADS2 y CHA2DS2 -VASc ^(7,8)

PUNTUACIÓN TOTAL	CHADS2	CHA2DS2 -VASc
	Tasa anual de ictus (IC 95%)	Tasa anual de ictus (% año)
0	1,9% (1,2-3,0)	0%
1	2,8% (2,0-3,8)	1,3%
2	4,0% (3,1-5,1)	2,2%
3	5,9% (4,6-7,3)	3,2%
4	8,5% (6,3-11,1)	4,0%
5	12,5% (8,2-17,5)	6,7%
6	18,2% (10,5-27,4)	9,8%
7	-	9,6%
8	-	6,7%
9	-	15,2%
HAS-BLED	En pacientes con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 , se recomienda precaución y seguimiento regular, así como las estrategias necesarias para corregir los factores de riesgo potencialmente reversibles	Una puntuación alta de HAS-BLED no se debe usar per se para excluir pacientes candidatos a terapia anticoagulante oral

Las guías europeas⁽²⁾ recomiendan el uso del esquema CHA2DS2-VASc como método de evaluación del riesgo embólico en pacientes con FA no valvular (recomendación Clase I nivel de evidencia B).



Se recomienda tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) en aquellos pacientes con FA con puntuación CHA2DS2-VASc > 2 en hombres o > 3 en mujeres (clase I A); debiendo considerarlo en pacientes con FA con un CHA2DS2-VASc de 1 en hombres o 2 en mujeres (clase IIa B), pero siempre individualizando el tratamiento según el beneficio clínico neto y la consideración de los valores y preferencias del paciente (clase IIa B).⁽²⁾



Tabla 3. Escala HAS-BLED⁽²⁾

Tabla HAS-BLED		Puntuación
H	Hipertensión	1
A	Funcion renal o hepática anormal	1 ó 2
S	Ictus	1
B	Sangrado previo	1
L	Labilidad INR	1
E	Edad >65 años	1
D	Fármacos/alcohol	1 ó 2
Puntuacion máxima		9
CATEGORIAS DE RIESGO		
Bajo riesgo 0-1		
Moderado riesgo 2		
Alto riesgo ≥3		



Es muy importante tener en cuenta que el tratamiento con ACO viene acompañado inherentemente de un incremento del riesgo de hemorrágico. Se han identificado una serie de factores de riesgo que favorecen el sangrado, a partir de los cuales se han desarrollado escalas como la escala HAS-BLED, que evalúan el riesgo hemorrágico (Tabla 3).

La escala HAS-BLED es válida para predecir riesgo de sangrado con anticoagulantes directos y el riesgo hemorrágico durante la terapia puente e intervencionismo coronario percutáneo.⁽⁶⁾

Las guías europeas recomiendan esta escala para una evaluación formal del riesgo de hemorragia (clase IIa B).⁽²⁾ En ningún caso se utiliza esta escala para contraindicar la anticoagulación oral per se sino más bien para incidir en aquellos factores que se podrían modificar para reducir el riesgo hemorrágico.

Fármacos anticoagulantes

Antivitamina K (AVK): warfarina y acenocumarol. Intervienen en la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K (los factores de la coagulación II, VII, IX y X), así como en los factores reguladores de las proteínas C, S y Z. Su efecto antitrombótico es tardío y varía dependiendo de multitud de factores: factores genéticos, dieta, fármacos y diversos estados patológicos. Tienen una estrecha ventana terapéutica, por lo que es fundamental vigilar la coagulación para asegurar una respuesta terapéutica, además presenta una semivida prolongada con un inicio y fin de acción lentos. Esta vigilancia se realiza a través de los valores de índice internacional normalizado (INR). Sin embargo, hay que resaltar que estas mediciones presentan todavía importantes problemas que implican una variabilidad no desdeñable en la precisión de los resultados del INR. El principal efecto adverso es la hemorragia.

Anticoagulantes de acción directa (ACOD).

Representan una alternativa a los AVK. Se incluyen **dabigatrán** (inhibidor competitivo, selectivo, reversible y potente de la trombina), **apixabán**, **rivaroxabán** y **edoxabán** (los tres son inhibidores directos, selectivos y reversibles del factor Xa de la coagulación). Ventajas sobre los AVK: todos presentan inicio y fin de acción rápidos. Producen un nivel predecible de anticoagulación, con menos interacciones farmacológicas, y pueden administrarse en dosis fijas sin necesidad de vigilancia obligada de la coagulación. La Tabla 4 resume las distintas propiedades farmacológicas de estos compuestos.⁽³⁾



Actualmente dabigatrán es el único que posee antídoto comercializado: Idarucizumab, mientras que para los inhibidores del factor Xa se encuentra en fase de investigación: andexanet alfa.

Tabla 4. Comparación de las propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales. Fuente: Harrison. Principios de Medicina Interna.⁽³⁾

Características	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Dabigatrán
Blanco	FXa	FXa	FXa	Trombina
Profármaco	No	No	No	Sí
Biodisponibilidad	80%	60%	50%	6%
Administración	Cada 24 horas	Cada 12 horas	Cada 24 horas	Cada 12
Semivida	7-11 horas	12 horas	9-11 horas	12-17 ho
Eliminación Renal	33%	25%	35%	80%
Vigilancia	No	No	No	No

ACOD VS AVK

Los ACOD han demostrado en sus estudios pivotaes ser al menos tan eficaces en la reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico (y en algunos casos asociaron disminuciones significativas de ACV, hemorragia intracraneal y mortalidad por todas las causas) en comparación con Warfarina, con un perfil de seguridad favorable (en algunos casos más seguros al presentar menos hemorragias mayores)⁽⁹⁻¹³⁾ en comparación con los AVK en pacientes con FA no valvular.



El estudio RE-LY⁽¹⁰⁾ fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó dabigatrán vs Warfarina; el estudio ROCKET AF⁽¹¹⁾, rivaroxabán vs warfarina; el estudio ARISTOTLE⁽¹²⁾, apixabán vs warfarina y el estudio ENGAGE AF-TIMI⁽¹³⁾ edoxabán vs Warfarina.

Síndrome coronario agudo

El SCA es una causa muy importante de morbimortalidad en los países desarrollados y es causa de un importante gasto sanitario.⁽³⁾

Sin extendernos en la fisiopatología del SCA, pues no es el fin de este documento, podemos decir muy sucintamente que se produce por un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio siendo la causa más frecuente la aterosclerosis coronaria.

La cardiopatía isquémica tiene diferentes formas de presentación, entre ellas el SCA. Esta entidad incluye: la angina inestable, el infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación del ST y la muerte súbita.

En España, según el Instituto Nacional de Estadística, en 2018 hubo 14.521 defunciones por IAM y 31.152 defunciones por cualquier cardiopatía isquémica, lo que supone un 7,28 % del total de defunciones de ese año.⁽¹⁴⁾

Diagnóstico y manejo inicial

El diagnóstico inicial es clínico. La forma de presentación más frecuente consiste en dolor torácico retroesternal de características opresivas con posible irradiación a brazo izquierdo, mandíbula o región interescapular, de duración variable y que clásicamente mejora con la administración de nitratos.

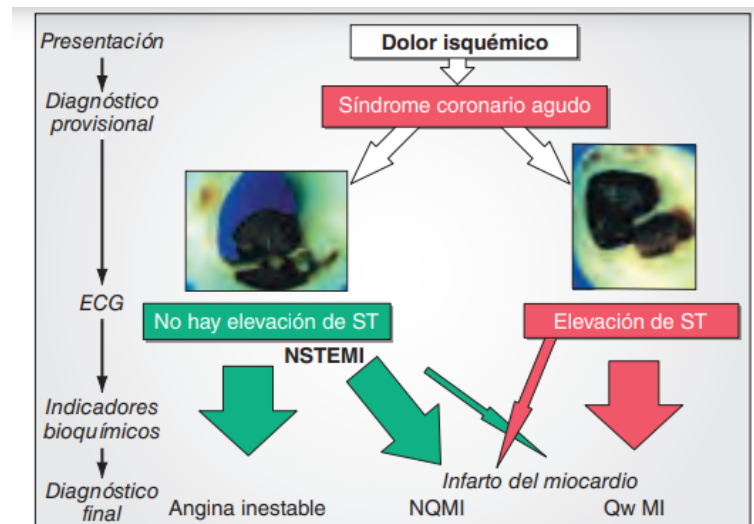


Figura 1. Algoritmo diagnóstico SCA. Fuente: Harrison. Principios de Medicina Interna.⁽³⁾

Tras el diagnóstico provisional clínico se realiza un electrocardiograma (ECG) que nos permitirá diferenciar dos entidades: el SCA sin elevación del ST (SCASEST) en el cual se estratificará el riesgo atendiendo a las características clínicas, analíticas y electrocardiográficas; y en base a eso, se llevará a cabo el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con implante de stent si lo precisa. Y el SCA con elevación de ST (SCACEST), donde se presupone la oclusión completa de una arteria por lo que se debe realizar terapia de reperfusión urgente bien farmacológica (fibrinólisis) o bien mecánica (actualmente es la estrategia de elección) mediante una coronariografía urgente seguida de revascularización coronaria con implante de stent en la mayoría de los casos.⁽¹⁵⁾

Tratamientos antitrombóticos en ICP

Los pacientes con enfermedad coronaria que van a ser sometidos a revascularización miocárdica deben recibir tratamiento antitrombótico.

Debemos tener en cuenta las características del paciente, sus comorbilidades, el contexto clínico (ICP electiva frente a SCA) y la modalidad de revascularización a la hora de elegir el tratamiento, la combinación, cuándo iniciarlo y la duración de este.

En aquellos pacientes que van a someterse a una ICP, ya sea un paciente con enfermedad coronaria estable (ICP electiva) o paciente con SCASEST o SCACEST, el tratamiento previo de elección según las guías de revascularización miocárdica⁽¹⁵⁾ es



tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de los receptores del P2Y12.

En paralelo al tratamiento antiagregante, se usarán anticoagulantes durante el procedimiento de ICP. Dichos fármacos deben suspenderse tras el ICP, salvo en casos clínicos específicos, como la FA, y el trombo en el VI que requieren anticoagulación y otros motivos como portadores de prótesis valvulares mecánicas o necesidad de anticoagulación no cardiológicas como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.

Después del ICP se recomienda el TAPD con un inhibidor del receptor P2Y12 y AAS generalmente durante 6 meses en paciente con enfermedad coronaria estable y durante 12 meses en pacientes con SCASEST o SCACEST, manteniéndose posteriormente antiagregación simple de forma indefinida habitualmente con AAS.⁽¹⁵⁾

Fármacos antiagregantes

Ácido acetilsalicílico. Inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria COX-1. Se trata del fármaco antiagregante más utilizado. Es económico y eficaz. A dosis elevadas (casi 1 g/día), el ácido acetilsalicílico también inhibe la COX-2, impidiendo la síntesis de tromboxano A2.⁽³⁾

Tienopiridinas (Clopidogrel y Prasugrel). Bloquea de forma no competitiva e irreversible la P2Y12 (receptor clave para la ADO en la plaqueta), inhibiendo de forma selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP. Son profármacos que requieren activación enzimática por el citocromo P450. El prasugrel es más potente que el clopidogrel y su inicio de acción es más rápido, pero con mayor tasa de sangrados.⁽³⁾

Ticagrelor. Es antagonista del receptor ADP y actúa inhibiendo P2Y12. Activo vía oral. A diferencia de los dos anteriores, no requiere activación y produce inhibición reversible del receptor para ADP. Presenta un inicio y final de acción más rápidos que clopidogrel. Su efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria es más predecible que con el clopidogrel.⁽³⁾

Los mecanismos de acción de los fármacos antiagregantes se muestran en la Figura 2.

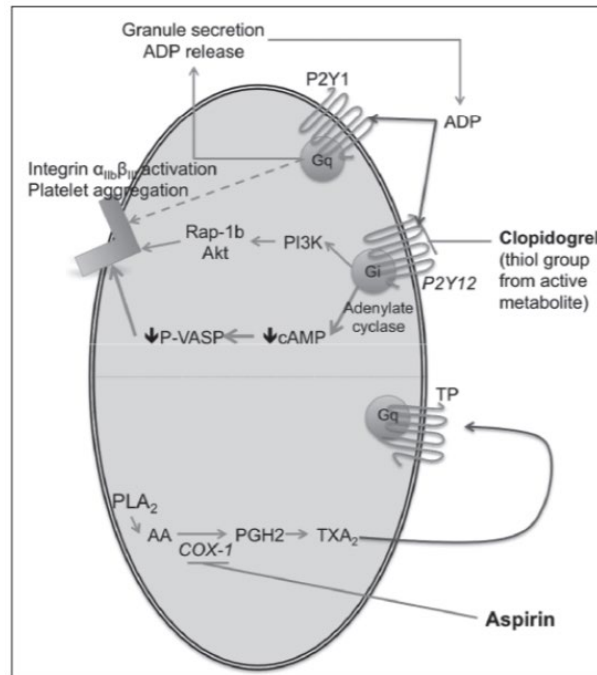


Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos antiagregantes.

La AAS actúa inhibiendo la enzima COX de forma irreversible, impide así la síntesis de prostaglandinas implicadas en la activación plaquetaria. Clopidogrel, Prasugrel y Ticagrelor inhiben el receptor P2Y12 del ADP, el cual está implicado en la activación y agregación plaquetaria. Fuente: Le Quellec S et al.⁽¹⁶⁾

Situaciones especiales: manejo antitrombótico cuando ambas enfermedades coinciden

La FA es un factor de riesgo de SCA y viceversa. Alrededor del 10% de los pacientes con FA se someten a ICP.⁽¹⁷⁾

Los ACO son necesarios como prevención de eventos tromboembólicos relacionados con la FA y la terapia antiplaquetaria es crucial para reducir los eventos isquémicos como el infarto miocardio o trombosis del stent (TS) en pacientes con SCA reciente o ICP.⁽³⁾

Sin embargo, la combinación de antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) que deben llevar aquellos pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP no está claro, ya que la asociación de anticoagulación oral con un inhibidor de P2Y12 y aspirina, lo que se denomina triple terapia antitrombótica (TAT) en pacientes con FA que se han realizado ICP



asocia un elevado riesgo de hemorragia. Por otro lado, la terapia antitrombótica dual (DAT) sin aspirina conlleva un riesgo todavía desconocido de eventos isquémicos.⁽¹⁾

Objetivo estudio

Dado que el tratamiento de aquellos pacientes con FA y SCA o que deben someterse a ICP sigue sin estar bien establecido, nuestro objetivo es establecer si la DAT es la mejor pauta de tratamiento para estos pacientes. Por ello, realizamos una búsqueda sistemática de la literatura científica, analizando aquellos estudios que enfrenten DAT vs TAT.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de aquellos estudios que investigaran la estrategia antitrombótica en pacientes con FA, SCA y/o ICP.

Para ello, se buscó en las bases de datos Web Of Science (WOS) y Scopus estudios publicados en los últimos 5 años. En esta revisión se aplicaron los criterios de presentación de informes PRISMA⁽¹⁸⁾. La búsqueda se inició el 20 de septiembre del 2020 y finalizó el 28 de febrero de 2021. No hubo restricción de idioma.

Se utilizaron las siguientes palabras clave en distintas combinaciones: atrial fibrillation, acute coronary síndromes, dual therapy, triple therapy y dual antiplatelet therapy.

Después se llevó a cabo una búsqueda manual de fuentes secundarias incluyendo referencias de artículos, revisiones, metaanálisis, páginas web inicialmente identificados. También se hizo una lectura de los metaanálisis más recientes y sus referencias para minimizar la falta de estudios relevantes.

Criterios de exclusión. Se hizo un cribado inicial en base a la lectura del título y resumen, descartando aquellos estudios que trataban de temas diferentes al interesado, estudios realizados en animales y artículos publicados en revistas inferiores al cuartil Q2.

Tras esto aplicamos los criterios de elegibilidad: ensayos clínicos aleatorizados en paciente con fibrilación auricular y síndrome coronario agudo y/o que deban someterse a intervención coronaria percutánea, cuartil mínimo Q2 y al menos dos brazos de tratamiento y que enfrentara DAT frente a TAT.

Después de todo esto, quedaron los 15 estudios (Figura 3), en los que se basa esta revisión.

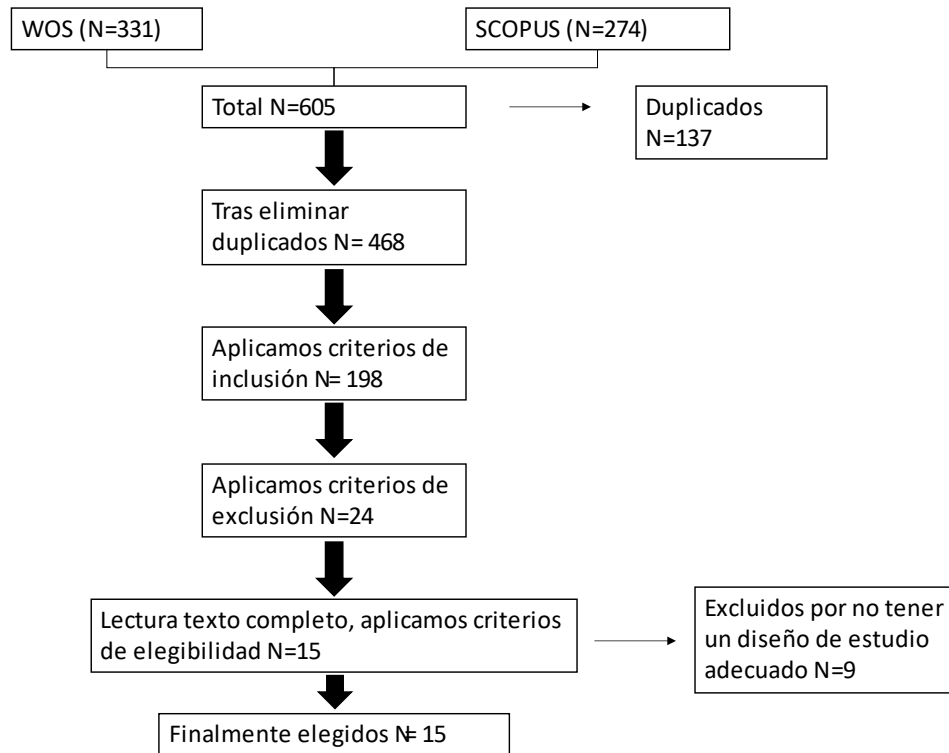


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de ensayos clínicos.

Resultados

Estudios observacionales

Los primeros estudios publicados que compararon la DAT con la TAT fueron observacionales, entre los que encontramos el estudio LAMBERTS Y D'ASCENZO.

El estudio **LAMBERTS et al.**⁽¹⁹⁾ es un estudio prospectivo y observacional cuyo objetivo fue evaluar el beneficio y la seguridad de múltiples fármacos antitrombóticos en pacientes con FA después de IM o ICP (Tabla 5). Se incluyeron un total de 12.165 pacientes cuya edad media fue de 75,6 años. El seguimiento fue de un año.

Se estudiaron cuatro regímenes de terapia antitrombótica: AAS + clopidogrel; ACO + AAS; ACO + clopidogrel; y ACO + AAS más clopidogrel (TAT). Los ACO utilizados fueron warfarina y fenprocumón (ambos AVK).

El resultado principal de seguridad fue la combinación de hemorragia mortal o no mortal, mientras que los resultados de eficacia fueron definidos como IM o muerte coronaria, ACV isquémico mortal o no mortal y mortalidad por todas las causas.

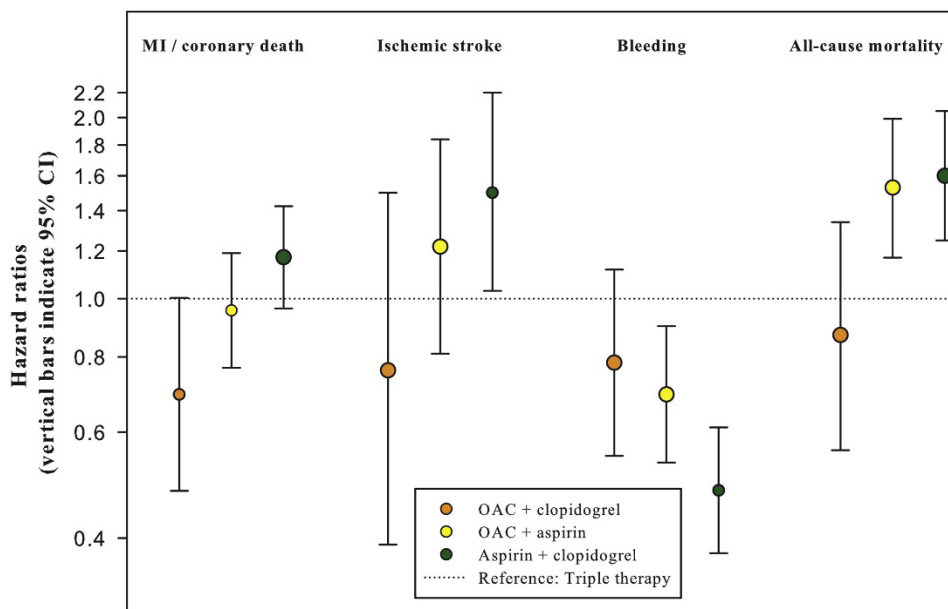


Figura 4. criterios de valoración de seguridad y eficacia con terapia triple versus terapias duales.⁽¹⁹⁾

La terapia triple (ACO+ AAS+ más clopidogrel [línea punteada]) se utiliza como referencia (razón de riesgo = 1,00). Los puntos naranjas indican ACO + clopidogrel; los amarillos indican ACO + AAS; los verdes indican AAS + clopidogrel. MI = infarto de miocardio, ACO= anticoagulante oral, AAS= aspirina

En comparación con la TAT, el riesgo de sangrado fue no significativamente menor para ACO + clopidogrel (Hazard ratio (HR) 0,78, intervalo de confianza (IC) 95%: 0,55-1,12). Sin embargo, sí fue significativamente menor para ACO + AAS (HR: 0,69, IC 95%: 0,53-0,90) y clopidogrel + AAS (HR: 0,48, IC 95%: 0,38-0,61) (Figura 4).

Para el resultado principal de eficacia, en términos de IM o muerte coronaria, se apreció un mayor beneficio de la terapia basada en ACO + clopidogrel vs TAT, pero éste no fue significativo (HR: 0,69, IC 95%: 0,48-1,00). El resto de los regímenes fueron comparables a la TAT. Para el ACV isquémico, sólo el tratamiento basado en clopidogrel + AAS mostró un mayor riesgo frente a la TAT (HR 1.50, IC 95%: 1.03-2.20). El riesgo de muerte por todas las causas fue significativamente mayor con el tratamiento de ACO + AAS y clopidogrel + AAS en comparación con la TAT (HR 1,52, IC 95%: 1,17 - 1,99; HR 1,60, IC 95%: 1,25 - 2,05, respectivamente). No fue así para el régimen ACO + clopidogrel (HR 0,87, IC 95%: 0,56 - 1,34).

La combinación que presenta mayor beneficio neto (balancea el riesgo hemorrágico y riesgo isquémico) sería la combinación de AVK + clopidogrel, pues como vemos en la figura es



la única que en los cuatro ítems evaluados se encuentra por debajo de la línea de referencia. Ninguna de las ramas de tratamiento, fue estadísticamente significativa en términos de eficacia.

El estudio **D'ASCENZO et al.**⁽²⁰⁾ es un metaanálisis que incluye 2 ECA (ensayos controlados aleatorizados) y 13 estudios observacionales cuyo objetivo fue evaluar los resultados clínicos de DAT (ACO + clopidogrel) o DAPT (doble terapia antiagregante, basada en clopidogrel + AAS) frente a TAT (ACO + clopidogrel + AAS) en pacientes sometidos a ICP (Tabla 5).

El criterio de valoración principal de seguridad fue hemorragia mayor, mientras que el criterio secundario fue la combinación de muerte por todas las causas, IM, trombosis del stent (TS) y ACV. Se incluyeron un total de 7.182 pacientes. En todos los estudios, los pacientes asumieron DAPT o clopidogrel solo durante 12 meses. La dosis de AAS fue de 100 mg en la mayoría de ellos. El seguimiento fue de 1 año.

Se observaron hemorragias mayores en 3,5% de los pacientes con DAT frente al 5,5% de los pacientes del grupo de TAT (Figura 5).

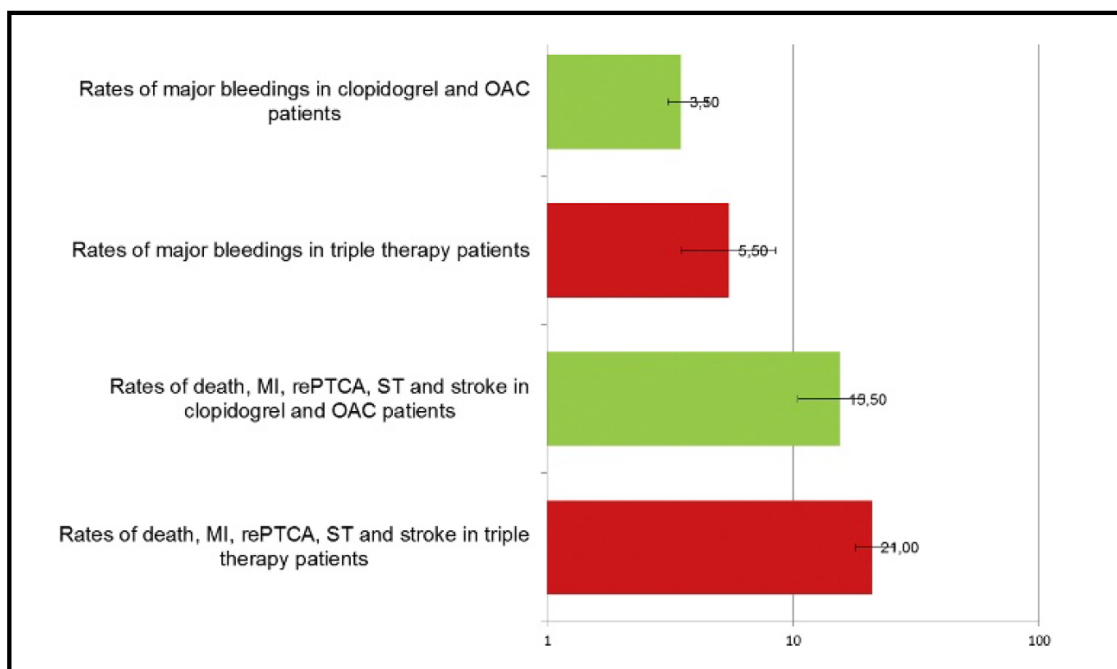


Figura 5. Tasas de criterios de valoración primarios y secundarios para los pacientes que reciben clopidogrel y OAC y TT al año. Las variables se informan como porcentajes⁽²⁰⁾. OAC: anticoagulantes orales, ST: trombosis del stent, MI: infarto de miocardio, re-ICP



El análisis agrupado indicó que DAT redujo significativamente el riesgo de hemorragia (OR 0,77; IC del 95%: 0,59 a 0,99), sin cambios en las tasas de muerte, IAM, ACV y TS (OR 0,90; IC del 95%: 0,70 a 1,17) incluso al incluir datos clínicos de ECA o ensayos de análisis multivariado (Figura 6 y Figura 7).

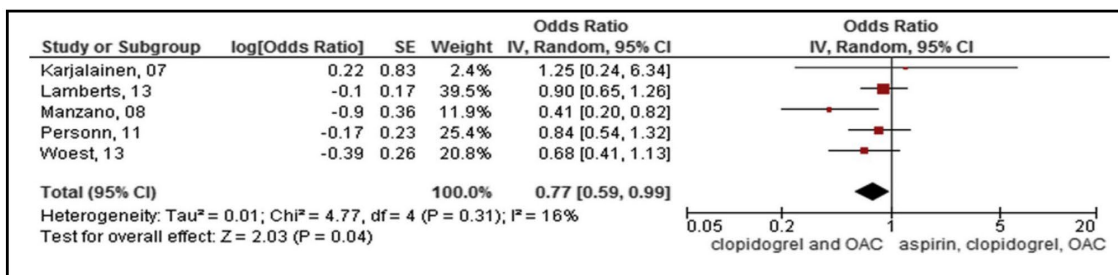


Figura 6. Análisis agrupado del riesgo de hemorragia en todos los estudios⁽²⁰⁾.

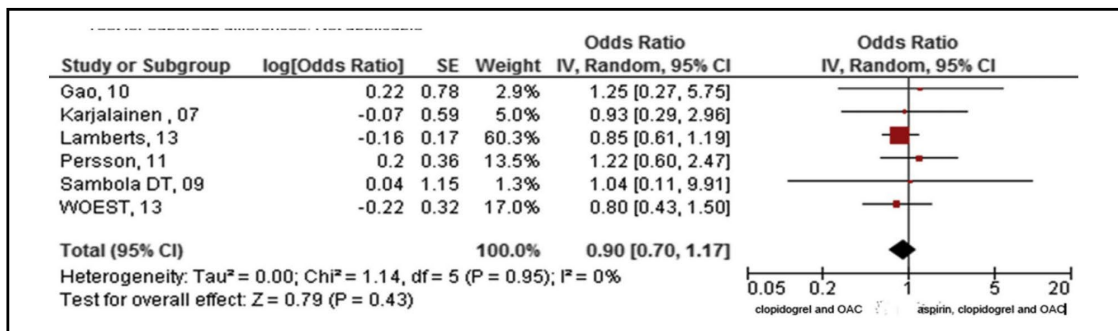


Figura 7. Análisis agrupado del riesgo de muerte, infarto de miocardio, ictus y trombosis del stent para todos los estudios⁽²⁰⁾.

Tabla 5. Principales características de ensayo LAMBERTS y D'ASCENZO

	LAMBERTS ⁽¹⁹⁾	D'ASCENZO ⁽²⁰⁾
Tipo de estudio	Prospectivo y observacional	Metaanálisis (2 ECA y 13 estudios observacionales)
Objetivo	Evaluar el beneficio y la seguridad de múltiples fármacos antitrombóticos	Evaluar los resultados clínicos de DAT o DAPT frente a TAT
Pacientes, n	12.165	7.182



Población	FA + IM +/- ICP	ACO + ICP
Motivo ACO	FA	FA (90%), VM, TVP/EP
Comparación tratamiento	VKA + clopidogrel vs VKA + AAS + clopidogrel	ACO + clopidogrel vs ACO + clopidogrel + AAS
Seguimiento	12 meses	12 meses
Resultado principal de seguridad	Hemorragia mortal o no mortal HR: 0,78 (IC 95%: 0,55-1,12)	Hemorragia mayor HR 0,77 (IC 95%: 0,59-0,99)
Resultado principal de eficacia	Combinación de IM, muerte coronaria, ACV isquémico y mortalidad por todas las causas HR: 0,69 (IC 95%: 0,48-1,00)	Combinación de IM, muerte por todas las causas, ST y ACV HR 0,90 (IC 95%: 0,70-1,17)

FA fibrilación auricular, IM infarto de miocardio, ACV accidente cerebrovascular, AIT accidente isquémico transitorio, TEP tromboembolismo pulmonar, TVP trombosis venosa profunda, EP embolismo pulmonar, ST trombosis del Stent, VM válvula mecánica, ICP intervención coronaria percutánea, AVK antagonista dependiente de vitamina K, AAS aspirina, ACO anticoagulación oral, DAPT doble terapia antiagregante, DAT doble terapia antitrombótica, TAT triple terapia antitrombótica, tto tratamiento, HR Hazard Ratio, IC intervalo de confianza

Estudios aleatorizados con AVK

A los estudios observacionales, le siguieron los ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de contrastar los datos encontrados hasta el momento, con un mayor nivel de evidencia.

El estudio **ISAR-TRIPLE**⁽²¹⁾ se trata de un ensayo aleatorizado y abierto. Su objetivo fue valorar la seguridad del tratamiento con clopidogrel durante 6 semanas frente a 6 meses, tras la implantación de un stent liberador de fármacos (SLF) en paciente en tratamiento con



ACO y AAS concomitante. Para ingresar en el ensayo, los pacientes tenían que haber recibido ACO durante mínimo 12 meses. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, TS previa, implante de stent farmacoactivo en el tronco principal izquierdo, sangrado activo, diátesis hemorrágica o antecedentes de sangrado intracraneal. Se aleatorizaron 614 pacientes y el seguimiento fue de 9 meses. El tratamiento consistió en clopidogrel 75 mg/d durante 6 semanas o 6 meses; AAS 75-200 mg/d; y un AVK (fenprocumón o warfarina).

Como criterio de valoración principal se usó la combinación de muerte, IM, TS, ACV o hemorragia mayor, según criterios TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), a los 9 meses después de la aleatorización. Los criterios de valoración secundarios se incluyó un criterio de valoración isquémico (combinación de muerte de causa cardíaca, IM, TS definido o ACV isquémico) y un criterio de valoración hemorrágico (hemorragia mayor definida por criterios TIMI).

El criterio de valoración principal se presentó en el 9,8% de los pacientes del grupo de 6 semanas en comparación con 8,8% en el grupo de 6 meses (IR 1,14; IC del 95%: 0,68 a 1,91; $p = 0,63$) (Figura 8).

El criterio de valoración isquémico ocurrió en el 4,0% de los pacientes del grupo de 6 semanas y en el 4,3% del grupo de 6 meses (IR 0,93; IC 95%: 0,43-2,05; $p = 0,87$). En cuanto al criterio hemorrágico, no hubo diferencia entre ambos grupos (5,3% vs 4,0%; IR 1,35 (IC 95%: 0,64-2,84; $p = 0,44$)) (Figura 8).

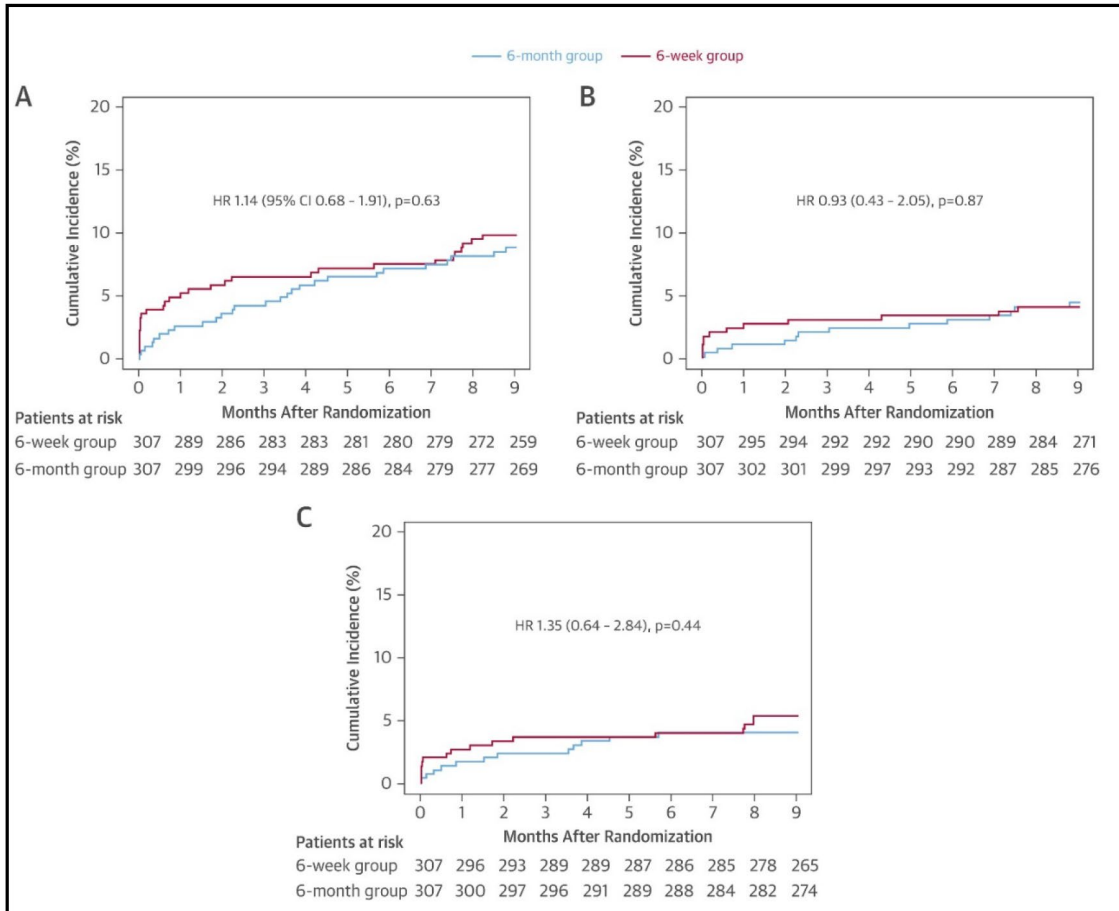


Figura 8. Análisis de Kaplan-Meier del (A) criterio de valoración principal (incidencia acumulada de muerte, IM, TS, ACV o trombósis en IM [TIMI] hemorragia mayor), (B) criterio de valoración secundario isquémico (muerte cardíaca, IM, ST, ACV isquémico) y (C) criterio de valoración de hemorragia secundaria (hemorragia mayor TIMI) a los 9 meses. HR = índice de riesgo (IR).⁽²¹⁾

El estudio **WOEST et al.**⁽²²⁾, es un ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado y multicéntrico. El objetivo del estudio era evaluar la hipótesis de que la doble terapia basada en ACO + clopidogrel era más segura que la triple terapia basada en ACO + clopidogrel + AAS en pacientes con indicación de ACO a largo plazo y que se han sometido a ICP (Tabla 6).

Se incluyeron 537 pacientes que fueron aleatorizados a uno de los dos brazos de tratamiento. El seguimiento fue de 1 año y el análisis primario de resultados se evaluó por intención de tratar (ITT).

El criterio de valoración principal del estudio fue la aparición de cualquier evento hemorrágico, clasificado según los criterios TIMI y GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries). Se produjo alguna hemorragia en el 19,4% de los pacientes del grupo de



doble terapia frente al 44,4% en el grupo de triple terapia (IR 0.36 [IC,95% 0.26–0.50], $p < 0.0001$). Sin embargo, aunque para las hemorragias TIMI mayor, la doble terapia pareció asociarse con un menor número de eventos, las diferencias no fueron significativas (3,3% vs 5,8%; $p 0,159$) (Figura 9).

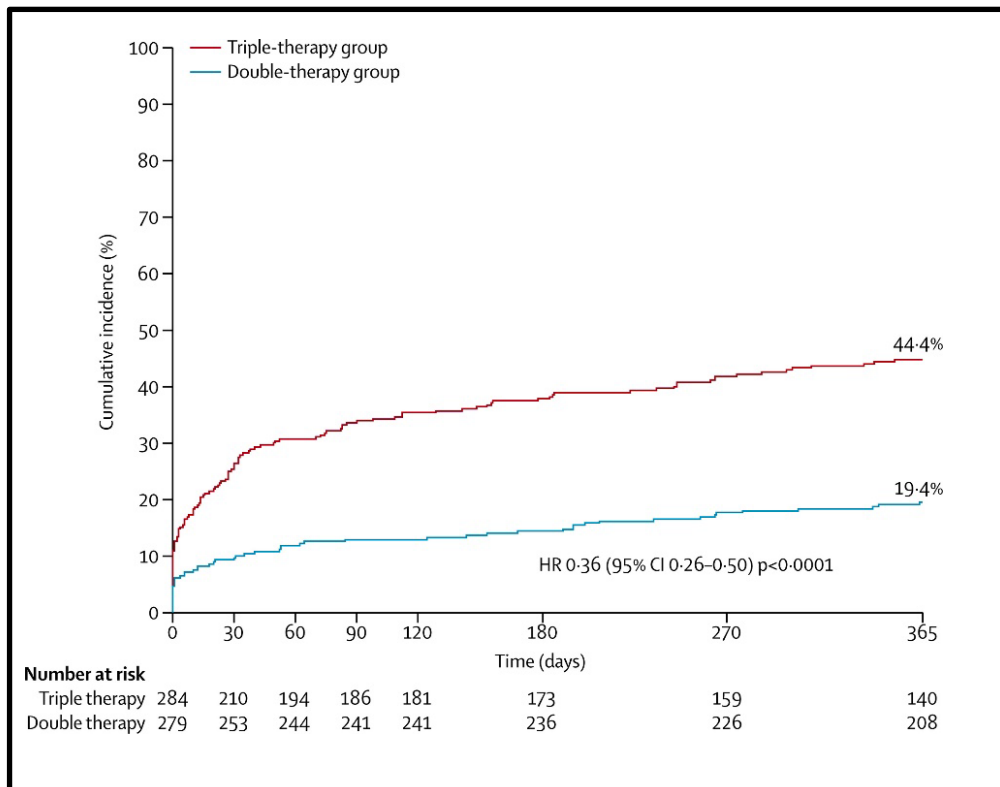


Figura 9. Incidencia del criterio de valoración principal (cualquier sangrado)
HR = índice de riesgo.⁽²²⁾

El criterio de valoración de eficacia resultó de la combinación de muerte, IM, ACV, embolización sistémica, revascularización del vaso diana y TS según los criterios de Academic Research Consortium (ARC). Este criterio de eficacia apareció en el 11,1% de los pacientes del grupo de doble terapia y en el 17,6% del grupo de triple terapia (IR 0,60 [IC 95% 0.38–0.94], $p = 0.025$) (Figura 10).

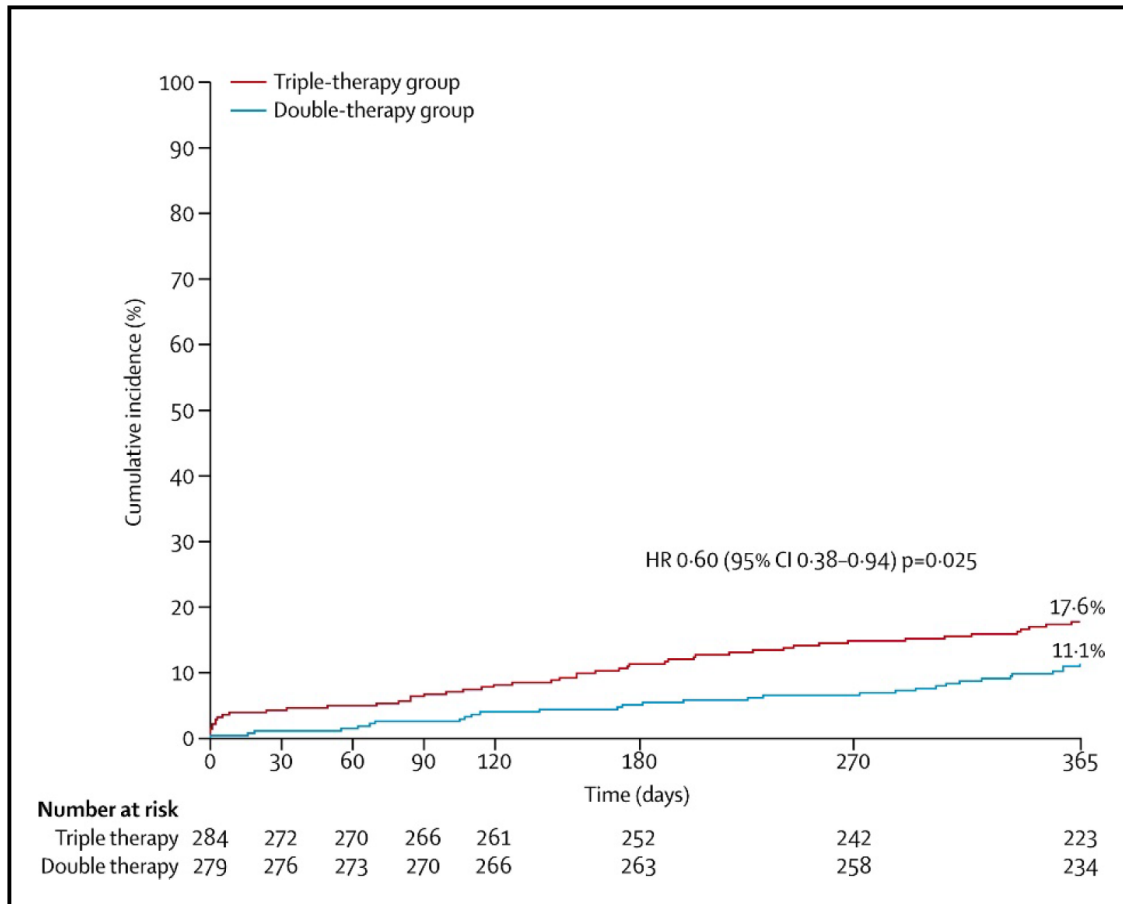


Figura 10. Incidencia acumulada del criterio de valoración secundario (muerte, IM, ACV, revascularización de vaso diana y TS).⁽²²⁾ HR = índice de riesgo.

El **PIONEER AF-PCI**⁽²³⁾ es un ensayo clínico, abierto, aleatorizado y multicéntrico. El objetivo era valorar la seguridad de 2 regímenes diferentes de tratamiento con rivaroxabán (ACOD) más un inhibidor de P2Y12 (DAT) en comparación con el tratamiento estándar que incluía AVK (TAT), en pacientes con FA sometidos a PCI con la colocación de un stent (Tabla 6).

El estudio incluyó 2124 pacientes, asignados al azar a recibir uno de los tres grupos de tratamiento durante 1, 6 o 12 meses (a criterio clínico) y el seguimiento fue de al menos 12 meses.

El grupo 1 recibió de tratamiento rivaroxabán (15mg/d o 10 mg/d) + inhibidor de P2Y12; el grupo 2, rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/d + inhibidor de P2Y12 + AAS; y el grupo 3, AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS.



El criterio de valoración principal de seguridad fue el porcentaje de hemorragia mayor o menor clínicamente significativa, según los criterios TIMI, analizada por ITT. De acuerdo con este criterio, se produjo hemorragia clínicamente significativa 16,8% de los pacientes del grupo 1, en el 18,0% del grupo 2 y en el 26,7% del grupo 3 (HR para el grupo 1 frente al grupo 3 de 0,59; IC 95 % 0,47 a 0,76; P <0,001; HR para el grupo 2 frente al grupo 3, 0,63; IC del 95%, 0,50 a 0,80; P <0,001) (Figura 11 A).

Los puntos de eficacia incluyeron: muerte por causa cardiovascular, IM, ACV y trombosis del stent. Este punto de eficacia se presentó en el 6,5% de los participantes del grupo 1, el 5,6% del grupo 2 y 6% del grupo 3 con $p > 0,05$ para ambas comparaciones (Figura 11 B).

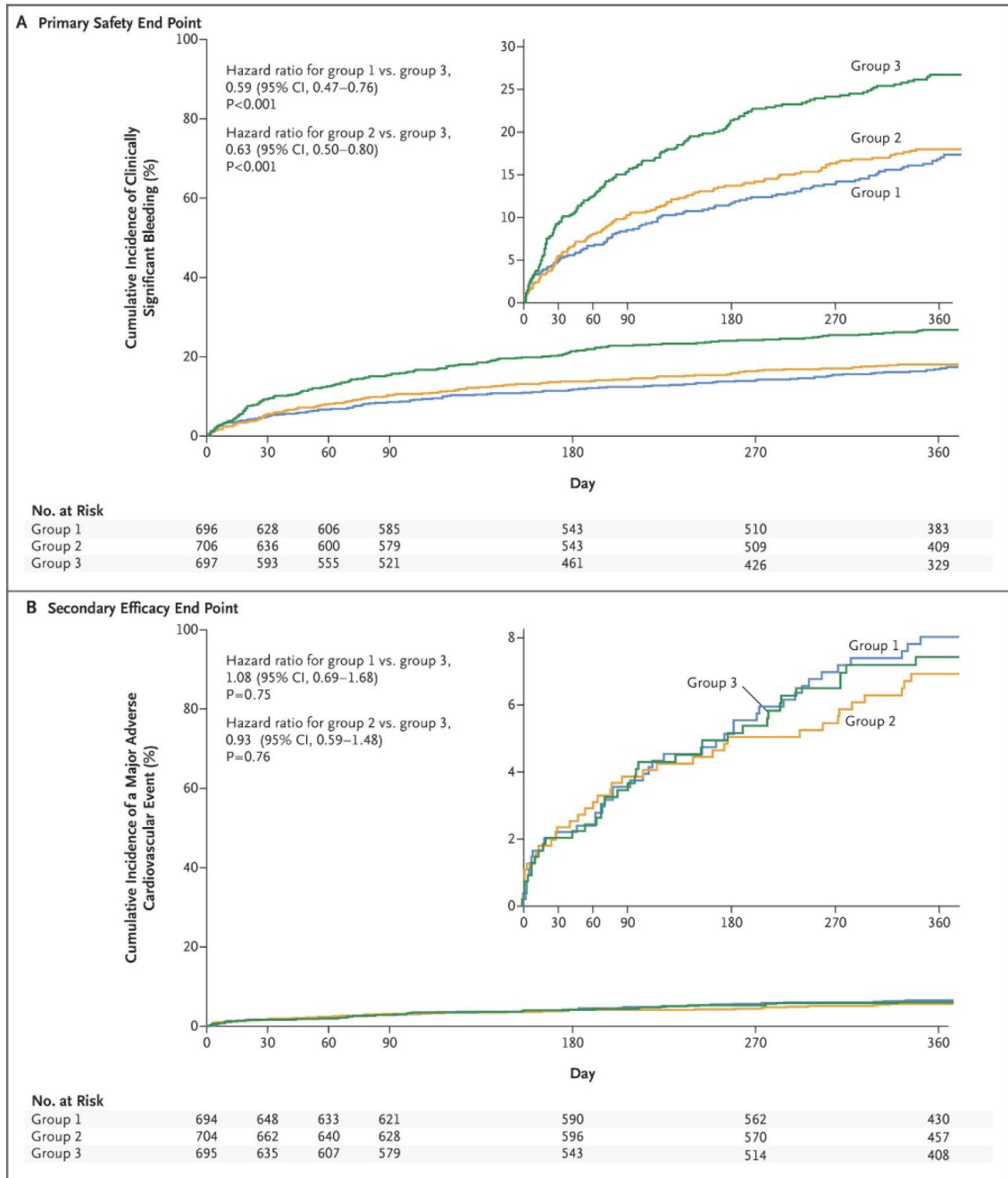


Figura 11. Incidencia acumulada del criterio de valoración principal de seguridad (A) y un criterio de valoración secundario de eficacia (B). Grupo 1: rivaroxabán 15 mg + inhibidor de P2Y12; Grupo 2: rivaroxabán 2,5 mg + inhibidor de P2Y12 + AAS; Grupo 3: AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS. (23)



El **RE-DUAL PCI** ⁽²⁴⁾ es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, de criterio de valoración ciego. El objetivo del estudio era comparar la seguridad de la terapia antitrombótica dual con dabigatrán (ACOD) más inhibidor de P2Y12 (clopidogrel o ticagrelor) frente a la triple terapia con Warfarina en paciente con FA sometidos a ICP (Tabla 6).

Tras la ICP, los 2725 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de los tres brazos de tratamientos.

El objetivo primario de seguridad fue la incidencia de sangrado mayor o clínicamente relevante, según criterios ISTH (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia), durante el seguimiento (media de 14 meses).

El ensayo también fue diseñado para evaluar la no inferioridad de la doble terapia en cuanto a la incidencia del combinado de eventos tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus o embolismo sistémico), muerte o necesidad de revascularización. Otros criterios de valoración secundaria fue la incidencia de: trombosis definitiva del stent.

La incidencia de sangrado mayor o relevante fue inferior en el grupo de doble terapia con dabigatrán 110 mg respecto al grupo de triple terapia con Warfarina (15,4 % frente al 26,9%, IR 0,52 [IC del 95%, 0,42 a 0,63], $P < 0,001$ para la no inferioridad y para la superioridad (Figura 12 A)). La incidencia de sangrado tampoco fue superior en el brazo de doble terapia con dabigatrán 150 mg frente al grupo comparable de TAT (20,2% frente a 25,7%, HR 0,72, IC 95 0,58-0,88; $p < 0,001$ para no inferioridad (Figura 12 B)).

En cuanto al criterio de valoración de eficacia, fue del 13,7% en los dos grupos de DAT combinados en comparación con el 13,4% en el grupo de TAT (IR 1,04; IC del 95%, 0,84 a 1,29; $P = 0,005$ para la no inferioridad (Figura 12 C)). La tasa de eventos adversos graves no difirió significativamente entre los grupos.

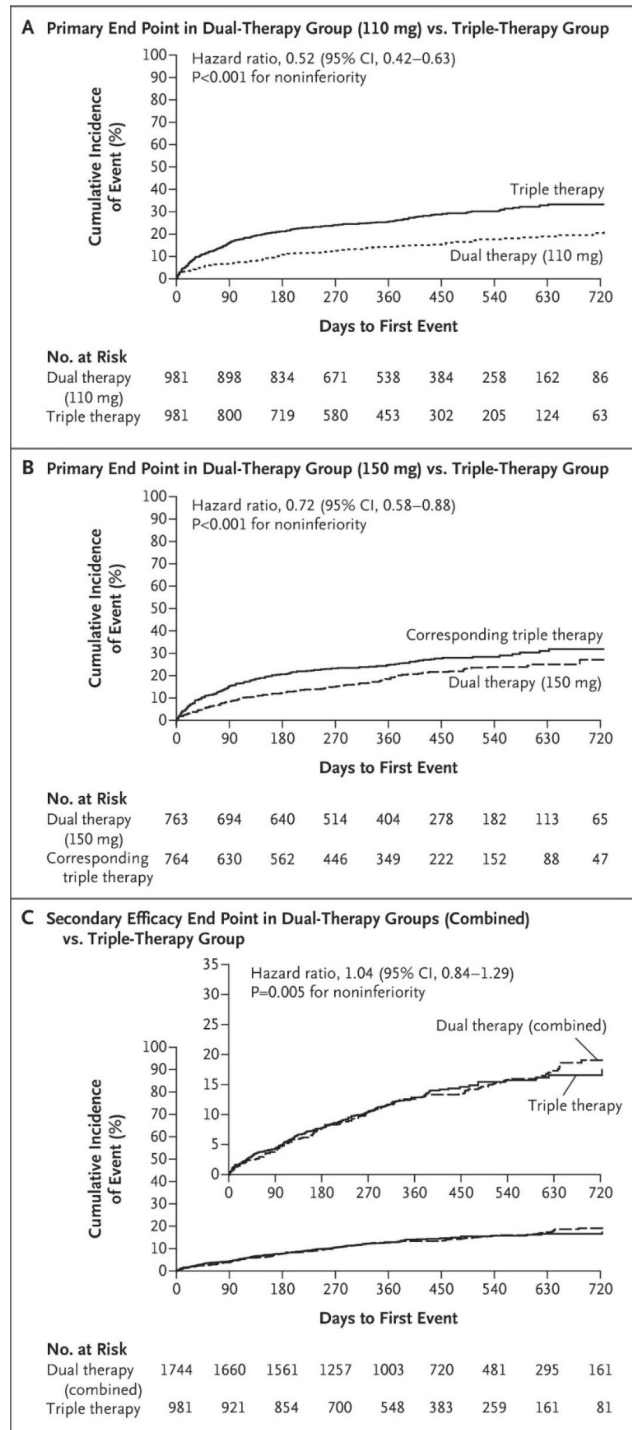


Figura 12. Resultados para los criterios de valoración principal y de valoración secundaria de eficacia del estudio RE-DUAL PCI⁽²⁴⁾.



El **AUGUSTUS** ⁽²⁵⁾ es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo y multicéntrico con diseño factorial 2 por 2. El estudio tuvo como objetivo comparar la seguridad de apixabán (ACOD) frente a AVK y de AAS frente a placebo en pacientes con FA y SCA o ICP electiva (Tabla 6).

Se incluyeron un total de 4614 pacientes que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con apixabán o con AVK y para recibir AAS doble ciego o placebo equivalente. El seguimiento fue de 6 meses y el análisis primario de resultados se evaluó por ITT.

El resultado primario de seguridad evaluó la presencia de hemorragia mayor o CRNM (hemorragia no mayor clínicamente relevante) según la definición del ISTH. Los resultados secundarios resultaron de la combinación de muerte u hospitalización por todas las causas además de la combinación de muerte o eventos isquémicos (ACV, IM, trombosis definitiva/probable del stent o revascularización urgente).

Los pacientes bajo tratamiento con apixabán presentaron de forma estadísticamente significativa menos hemorragias que los tratados con AVK (10,5% frente al 14,7%; HR 0,69; IC 95%: 0,58-0,81; $p < 0,001$ para no inferioridad y superioridad (Figura 13 A)). Por otro lado, hubo más hemorragias en los tratados con AAS frente a placebo (16,1% frente a 9%; HR 1,89; IC 95%: 1,59-2,24; $p < 0,001$ (Figura 13 B)). El porcentaje de pacientes con sangrado fue aún mayor en los tratados con AVK y AAS (18,7%), y menor si tomaron apixabán y placebo (7,3%) (Figura 13 C).

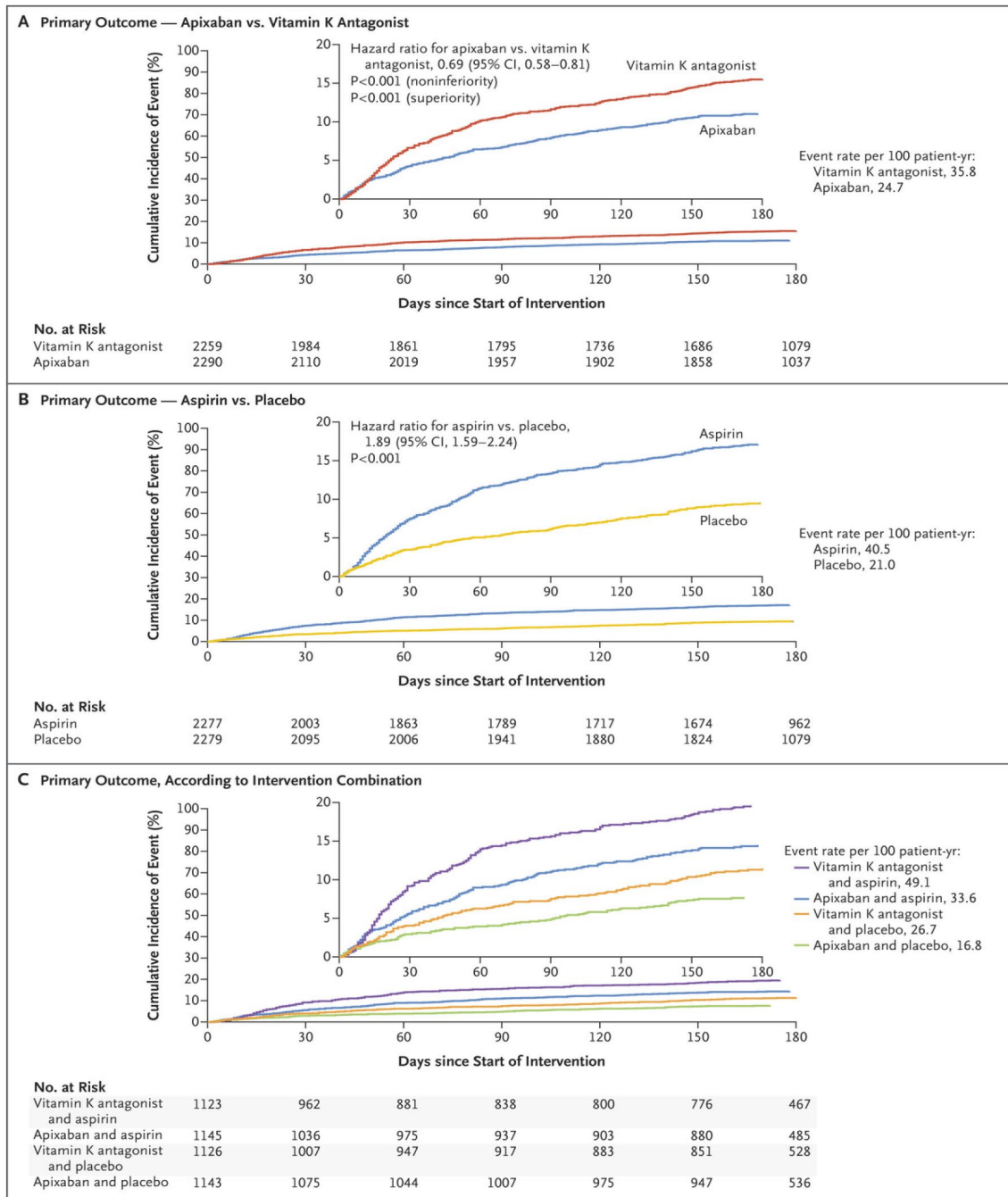


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para el resultado primario de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante)⁽²⁵⁾

Al analizar la variable combinada de muerte u hospitalización, hubo menos mortalidad o ingreso en el brazo de apixabán frente a AVK de forma estadísticamente significativa (23,5%



frente al 27,4%; HR 0,83; IC 95%: 0,74-0,93; p = 0,002 (Figura 14 A)). La diferencia fue a expensas de menor incidencia de hospitalización. En cambio, no se encontraron diferencias al comparar AAS frente a placebo (26,2% frente al 24,7%; HR 1,08; IC 95%: 0,96-1,21 (Figura 14 B)).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable muerte o evento isquémico entre los tratados con apixabán o AVK (6,7% frente al 7,1%). Los pacientes tratados con AAS tuvieron menor incidencia de eventos isquémicos, pero sin significación estadística (6,5% frente al 7,3%).

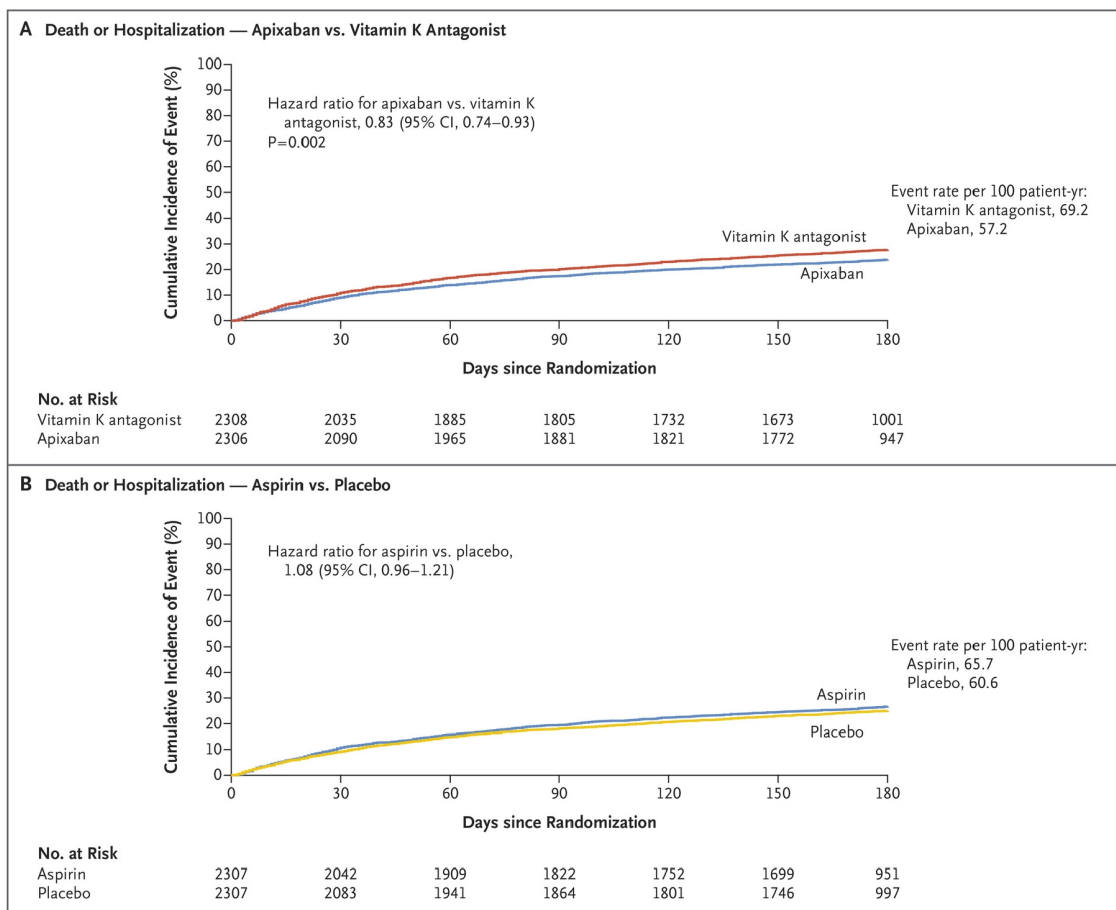


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para la combinación de muerte u hospitalización.

El estudio **ENTRUST-PCI**⁽²⁶⁾ es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, con evaluación de resultados enmascarada. El objetivo era demostrar la no inferioridad del



tratamiento con edoxabán (ACOD) más un inhibidor de P2Y12 frente a la triple terapia basada en AVK + inhibidor P2Y12 + AAS en pacientes con FA sometidos a ICP.

Se incluyeron 1506 pacientes con un seguimiento de 12 meses. Los brazos de tratamiento se detallan en la Tabla 6. Los resultados se analizaron en la población por intención de tratar (ITT).

El resultado primario fue una combinación de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (CRNM) definida según ISTH. El principal resultado de eficacia fue la combinación de infarto de miocardio, TS definitiva, eventos embólicos sistémicos, ACV y muerte cardiovascular.

El resultado primario ocurrió en el 17% de los pacientes en régimen con edoxabán y en el 20,7% de los pacientes con el régimen basado en AVK. La tasa de eventos anuales fue del 20,7% vs 25,6% respectivamente. La HR para edoxabán fue 0,83 [IC 95%, 0,65-1,05], p=0,0010 para no inferioridad y una HR 1,20 con p= 0,1154 para superioridad (Figura 15).

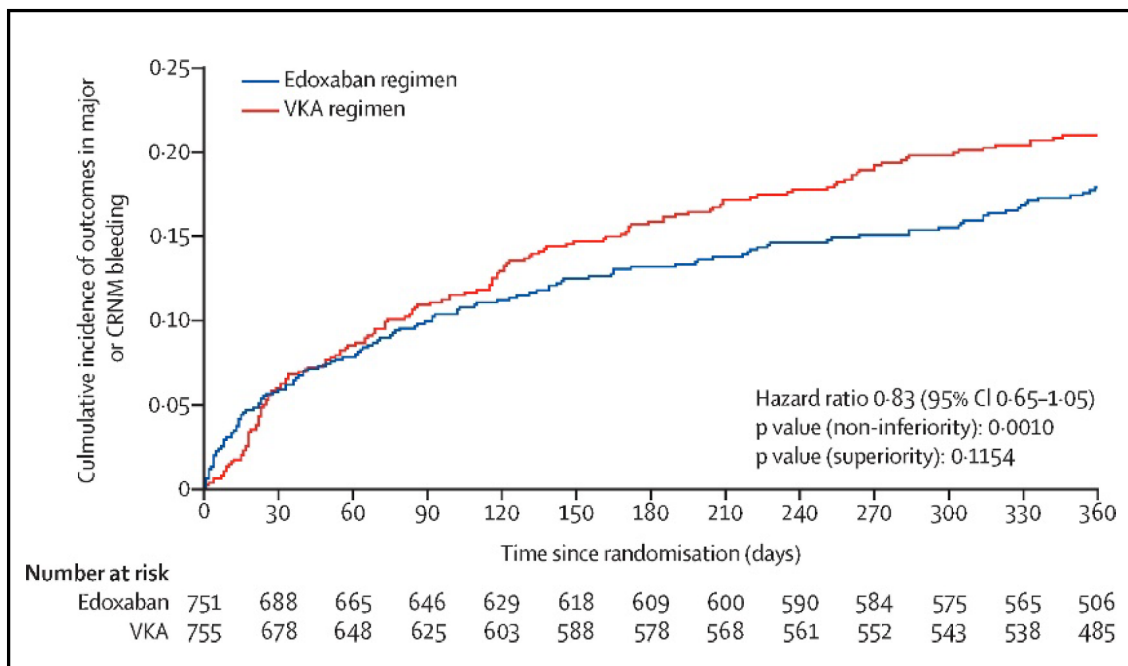


Figura 15. Resultados de hemorragia mayor o CRNM en población por intención de tratar. ⁽²⁶⁾

El principal resultado de eficacia se produjo en el 7% de los pacientes que recibieron edoxabán (tasa anual de eventos del 7,3%) frente al 6% de aquellos que recibieron tratamiento con AVK. La HR para edoxabán fue 1,06 (IC 95% 0,71–1,69).



Tabla 6. Características principales de los ECA. FA fibrilación auricular, ICP intervención coronaria percutánea, SCA síndrome coronario agudo, EAC enfermedad coronaria estable, AVK antagonista dependiente de vitamina K, AAS aspirina, Ccr aclaramiento de creatinina, INR cociente internacional normalizado, ACO anticoagulación oral, AINES antiinflamatorios no esteroideos, ER enfermedad renal, IR insuficiencia renal, IH insuficiencia hepática, CRNM hemorragia no mayor clínicamente significativa, ISTH sociedad internacional de trombosis y hemostasia, IM infarto de miocardio, ACV accidente cerebrovascular, AIT accidente isquémico transitorio, ARC Academic Research Consortium, nd datos no disponibles, tto tratamiento, HR Hazard Ratio ⁽²²⁻²⁶⁾

Tabla 6.	WOEST	PIONEER AF-PCI	RE-DUAL PCI	AUGUSTUS	ENTRUST-PCI
Tipo de estudio	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico	Ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico con diseño factorial de 2 x 2	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico
Objetivo	Evaluar la seguridad del tratamiento con clopidogrel solo vs clopidogrel más AAS en pacientes bajo tratamiento con ACO y sometidos a ICP	Valorar la seguridad de 2 regímenes diferentes de tratamiento con rivaroxabán más un inhibidor de P2Y12 (DAT) en comparación con el tratamiento estándar que incluía AVK (TAT)	Comparar la seguridad de dos regímenes de terapia antitrombótica dual con dabigatrán frente a la triple terapia con AVK	Comparar la seguridad de apixabán frente a AVK y de aspirina frente a placebo en pacientes con FA y SCA y / o ICP	Evaluar la seguridad del tratamiento con edoxabán más un inhibidor de P2Y12 frente a la triple terapia basada en AVK



Diseño			No inferioridad	-No inferioridad para apixabán vs AVK -Superioridad para terapia antiplaquetaria única con un inhibidor de P2Y 12 vs terapia antiplaquetaria doble con un inhibidor de P2Y 12 más AAS	No inferioridad
Pacientes	537	2124	2725	4.614	1506
Seguimiento	12 meses	12 meses	14 meses	6 meses	12 meses
Población	Pacientes con indicación de ACO a largo plazo y requieran tratamiento con ICP por una lesión coronaria significativa	Pacientes con FA que acaban de someterse a ICP con colocación de stent dentro de las 72h previas a la aleatorización	Pacientes con FA que se han sometido a ICP exitosa por SCA o EAC estable, en las 120 h. previas	Pacientes con FA y un SCA y /o sometidos a ICP en los 14 días previos	Pacientes con FA que han recibido ICP con éxito por EAC estable o SCA, dentro de las 4 h- 5 d post-ICP



Brazos de tratamiento	1. Clopidogrel 75mg/d + AVK 2. Clopidogrel 75mg/d + AVK + AAS (80-100 mg/d)	1. Rivaroxabán + inhibidor de P2Y12 2. Rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/d + inhibidor de P2Y12 + AAS (75-100 mg/d) 3. AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS (75-100 mg/d) NOTA: Los pacientes del grupo 1 con Ccr 30-50 ml/min recibieron 10 mg/d de rivaroxabán	1. Dabigatrán 110 mg (2 veces /d) +clopidogrel o ticagrelor 2. Dabigatrán 150 mg (2 veces /d) +clopidogrel (75 mg/d) o ticagrelor (90 mg 2 veces/d) 3. AVK + clopidogrel (75 mg/d) o ticagrelor (90 mg 2 veces/d) + AAS (≤100 mg/d)	1. Apixabán (5mg 2 veces/d o 2,5mg 2 veces/d) ^a + inhibidor de P2Y12 + placebo 2. Apixabán (5mg 2 veces/d o 2,5mg 2 veces/d) ^a + inhibidor de P2Y12 + AAS (81mg/d) 3. AVK + inhibidor de P2Y12 + placebo 4. AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS (81mg/d) NOTA: ^a se reducirá la dosis a 2,5 mg 2 veces/día en aquellos pacientes que cumplan ≥2 de: ≥ 80 años, ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥1,5 mg/dL	1. Edoxabán (60 mg/d o 30 mg/d ^a) + inhibidor de P2Y12 (clopidogrel 75 mg/d o prasugrel 5–10 mg/d o ticagrelor 90 mg 2 veces/d) 2. AVK (Warfarina) + inhibidor de P2Y12 (clopidogrel 75 mg/d o prasugrel 5–10 mg/d o ticagrelor 90 mg 2 veces/d) + AAS (100mg/d) NOTA: ^a La dosis de edoxabán se redujo a 30 mg/d en pacientes con: Ccr 15-50 ml/min; ≤ 60 kg; uso de inhibidores de la glicoproteína P
-----------------------	--	--	---	---	--



Discusión

La combinación de tratamiento antitrombótico que equilibre el riesgo hemorrágico y el beneficio antiisquémico supone todo un reto para el clínico. Los estudios observacionales empezaron a vislumbrar que posiblemente la DAT fuera igual de eficaz pero más segura que la TAT, pero esto necesitaba confirmarse en ECA. En nuestra revisión hemos incluido inicialmente el estudio ISAR-REACT porque fue el primero que demostró que pautas más cortas de TAT eran igual de eficaces y seguras que pautas más largas, esto asociado al desarrollo de los ACOD, que demostraron que al menos eran iguales de eficaces, pero más seguros que los AVK en la prevención del ictus en la FA no valvular, sentaron las bases de los ECA que compararan la DAT con TAT con ACOD vs AVK.

En la presente revisión sistemática analizamos 5 ECA que incluían un total de 11532 pacientes. En ellos se comparó la terapia dual con un inhibidor de P2Y12 más un ACOD (dabigatrán, PCI REDUAL; rivaroxabán, PIONEER AF-PCI; apixabán, AUGUSTUS; edoxabán, ENTRUST-AF PCI) vs. terapia triple basada en AVK, en pacientes con FA que sufren un SCA y/o son sometidos a ICP.

Debemos destacar que cada ensayo tiene una serie de limitaciones propias:

El ensayo **WOEST** concluye que, en pacientes en tratamiento con ACO y sometidos a ICP, el uso de clopidogrel sin AAS se asoció con un riesgo hemorrágico menor sin aumento de la tasa de episodios trombóticos.

Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones. Para empezar, se trata de un ensayo pequeño (573 pacientes), por lo que las conclusiones extraídas del mismo deben tomarse con cuidado. En el grupo de DAT, no se usó placebo como sustitutivo de la AAS.

Como ya se ha comentado el 66% de los pacientes incluidos en el régimen de TAT la duración fue de 12 meses, una pauta no recomendable de acuerdo con las guías actuales. Por otra parte, este ensayo no se apoyó en las escalas de HAS-BLED y CHAD2DS2VASC2 para la toma de decisiones, ya que todavía no habían sido publicadas. WOEST, por tanto, difiere en este aspecto del resto de estudios que sí utilizaron dichas escalas en la estimación del riesgo de sangrado y toma de decisiones terapéuticas. Otra limitación relevante es que los valores de INR no fueron registrados durante los controles de la anticoagulación, por lo que no sabemos el porcentaje de pacientes ni el tiempo que estuvieron en rango terapéutico. El resto de los estudios sí lo hicieron. En la mayoría de los pacientes (73 % en DAT y 75% en TAT) se usó para el intervencionismo el acceso femoral en lugar del acceso radial que es el actualmente recomendado por las guías y esto penalizó con un aumento del número de hemorragias



relacionadas con la punción arterial. Tampoco se utilizaron inhibidores de la bomba de protones (IBP) como profilaxis de sangrado gastrointestinal, tal como recomiendan las guías. Si analizamos las causas de sangrado (Figura 16) tanto DAT como TAT tuvieron el mismo número de sangrados intracraneales, y las principales diferencias en las incidencias de sangrados entre el grupo DAT y TAT fue a costa de sangrado gastrointestinal (posiblemente por el efecto lesivo de la AAS sobre la mucosa), sangrado en el sitio de acceso, piel y otros. Los dos primeros tipos de sangrados son sangrados potencialmente evitables utilizando el acceso radial y los IBP.

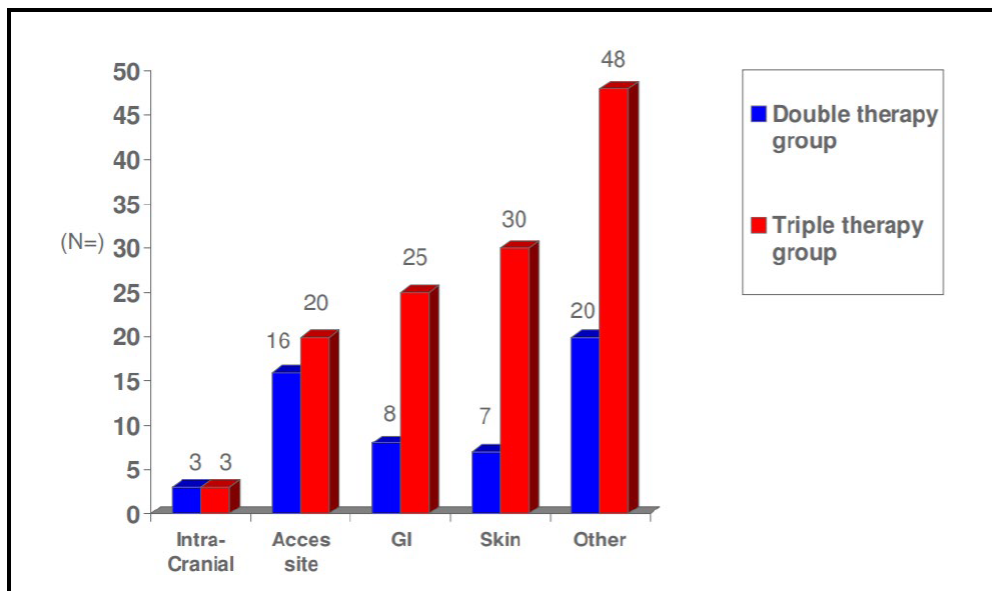


Figura 16. Localización del sangrado. GI: sangrado gastrointestinal.⁽²²⁾

La información más importante que extraemos del ensayo **PIONEER** es que en pacientes con FA sometidos a ICP con colocación de stents, dosis bajas o muy bajas de rivaroxabán más un inhibidor de P2Y12 durante 1, 6 o 12 meses se asoció una reducción de hemorragias clínicamente significativas en comparación con la terapia estándar, con tasas de eficacia similares.

Como limitaciones debemos destacar lo siguiente:

La duración del tratamiento antiagregante en el grupo DAT (1, 6 o 12 meses) fue elegida por el médico tratante. Como era previsible, las características de los pacientes en los distintos estratos de duración de DAT, así como dentro de cada estrato, estaban desequilibradas en los tres grupos de tratamiento.



La elección del inhibidor de P2Y12 fue también a discreción del médico tratante, aunque en más del 90% de los pacientes se prescribió clopidogrel.

Las dosis de rivaroxabán utilizadas fueron inferiores a la pauta de 20 mg /día aprobada para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con FA. Como justificación se alegó que el uso de dosis habituales de rivaroxabán añadidas a DAT en pacientes con SCA acarrea un sangrado excesivo, aunque esto no se había demostrado previamente.

Se observó una falta de coherencia en la direccionalidad de los criterios de valoración de eficacia. Para el componente individual del criterio de eficacia "ACV" dentro del estrato de duración de DAT 6 meses, los resultados fueron a favor del tratamiento estándar, mientras que en resto de componentes del criterio y en los otros estratos de duración, los grupos que recibieron rivaroxabán fueron superiores a los del grupo de terapia estándar.

Este ensayo no tuvo suficiente potencia estadística para demostrar superioridad o inferioridad en cuanto a los criterios de valoración de eficacia se refiere.

Para terminar, pese a que PIONEER mostró beneficios en la disminución de las tasas de hemorragia de DAT frente a TAT, no podemos asegurar con certeza si fue gracias a la eliminación de la AAS o a las bajas dosis de rivaroxabán.

El ensayo **RE-DUAL PCI** objetivó que en pacientes con FA sometidos a ICP exitosa por SCA o EAC estable, la terapia con dabigatrán, a dosis de 110 mg o dosis de 150 mg dos veces al día, más un inhibidor de P2Y12, obtuvo una menor tasa de hemorragia mayor o CRNM en comparación con la triple terapia con Warfarina. Para la comparación del criterio de eficacia compuesto se combinaron los dos grupos de DAT. Como resultados, la DAT basada en dabigatrán no fue inferior a la TAT con warfarina. Sin embargo, al evaluar las dosis de dabigatrán por separado, el criterio de valoración de eficacia aumentó con las dosis bajas de dabigatrán (110 mg/ 2 veces/día), pero no con la dosis alta (150 mg/2 veces/día). Podría interpretarse como un mayor efecto protector de las dosis altas de dabigatrán frente a los eventos isquémicos, pero, dado el bajo número de eventos isquémicos ocurridos en cada brazo al analizarlos por separado, podría deberse a un hallazgo casual.

Ambas dosis de dabigatrán han sido aprobadas y ya demostraron previamente ser eficaces para la prevención de ACV en pacientes con FA⁽¹⁰⁾. Es de relevancia destacar que en las ramas de tratamiento donde se usó dabigatrán, no se indicó AAS, lo que muy probablemente haya influido en las tasas de hemorragias.

A pesar de los resultados, el ensayo presenta varias limitaciones. El protocolo inicial tuvo que ser modificado e incluyó a un número menor de pacientes de lo inicialmente planeado.



Los pacientes ancianos fuera de los Estados Unidos no fueron asignados al grupo DAT de 150 mg de dabigatrán, pero si fueron aleatorizados al grupo de TAT o de DAT con 110 mg de dabigatrán. Esto se hizo en base a las recomendaciones para dabigatrán en esos países. El criterio de valoración de eficacia compuesto no alcanzó la potencia suficiente para detectar diferencias clínicas. Por último, el tipo de inhibidor de P2Y12 fue elegido por el médico tratante, suponiendo una limitación más del estudio, aunque el ticagrelor sólo supuso el 12% ya que el resto de los pacientes se trataron con clopidogrel.

PIONEER AF-PCI y REDUAL PCI no dejan claro hasta qué punto la reducción de los eventos hemorrágicos es gracias a la omisión de la AAS, al uso de ACOD en lugar de AVK o al uso de dosis reducidas del ACOD. Aunque WOEST sí mostró que la omisión de la AAS reduce significativamente el riesgo de hemorragia en comparación con TAT, se trata de un ensayo pequeño.

En este contexto surge **AUGUSTUS**, un ensayo clínico aleatorizado con diseño factorial de 2 x 2 que incluyó a 4.614 pacientes. Este ensayo tuvo un diseño específico para evaluar de manera independiente el efecto de la terapia anticoagulante y antiagregante en pacientes con FA que sufren SCA y/o deben someterse a ICP.

Se utilizaron dosis plenas de apixabán (excepto en pacientes con indicación de dosis reducida) aprobadas para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con FA. Tanto placebo (frente a AAS) como apixabán (frente a AVK) se asociaron con una disminución significativa del sangrado. Además, apixabán asoció tasas más bajas de muerte, hospitalización y ACV en comparación con AVK.

AUGUSTUS tuvo bajas tasas de eventos isquémicos, sumados al corto tiempo de seguimiento y a la insuficiente potencia del ensayo para detectar pequeñas diferencias, pero potencialmente importantes de los mismos, hace que no sea posible una evaluación adecuada de los puntos de eficacia entre DAT y TAT. Para los pacientes que recibieron AVK, el tiempo en rango terapéutico fue modestamente inferior que en otros ensayos previos sobre la prevención de ACV en pacientes con FA^(27,28). Esto, a pesar de ser una limitación del estudio, muestra el desafío que supone en la práctica clínica diaria el uso de los AVK. Para terminar, en AUGUSTUS la elección del tipo de inhibidor de P2Y12 fue a discreción del investigador.

El ensayo **ENTRUST** evaluó la seguridad del tratamiento con edoxabán más un inhibidor de P2Y12 frente a la triple terapia basada en AVK. Se emplearon dosis completas de edoxabán (60 mg) que previamente habían demostrado eficacia y seguridad⁽¹³⁾ en la prevención de ictus y eventos embólicos⁽¹³⁾ en pacientes con FA.



En términos de sangrado, ENTRUST concluye que el tratamiento con edoxabán es no inferior en comparación con el régimen de AVK en paciente con FA sometidos a ICP, sin encontrar diferencias significativas en los eventos isquémicos. Como limitación, la mediana de tiempo en rango terapéutico en pacientes con AVK, fue más baja que en el estudio pivotal ENGAGE AF-TIMI⁽¹³⁾ en pacientes con FA no valvular, pero similar a otros estudios que evaluaron ACOD en pacientes con FA más SCA y/o ICP⁽²³⁻²⁵⁾.

Conviene destacar que, durante las dos primeras semanas, las tasas de sangrados fueron menores en el grupo que recibió AVK con respecto al grupo de edoxabán. Esto pudo deberse a una infradosificación de AVK ya que hasta un 42 % de los pacientes de ese grupo presentaban un INR inferior a 2 en la segunda semana de tratamiento. Además, el efecto anticoagulante del edoxabán está presente de forma completa a las dos horas de su administración, cosa que no ocurre con los AVK.

A pesar de que el ensayo no tenía poder estadístico suficiente para detectar diferencias en los eventos isquémicos, se observó un incremento temprano de los IAM, TS y muerte cardiovascular en pacientes sin AAS. Esto podría deberse a la variabilidad de respuesta del clopidogrel. Sería interesante investigar estos hechos en futuros estudios con mayor tamaño muestral.

Finalmente, ENTRUST tuvo un diseño de etiqueta abierta, lo que podría explicar el mayor número de abandono de tratamiento en el grupo de AVK.

Es importante mencionar que los ensayos incluidos en esta revisión presentan heterogeneidad entre ellos en cuanto a metodología, dosis, duración de tratamiento, etc. Además de presentar limitaciones en sus diseños. Todo esto hace que debamos interpretar sus resultados con cautela.

En primer lugar, todos los estudios son de etiqueta abierta (menos la segunda parte del estudio AUGUSTUS), lo que asocia un sesgo de detección inherente. Para contrarrestarlo, en todos los estudios los eventos hemorrágicos e isquémicos fueron adjudicados a un comité de eventos clínicos cuyos miembros desconocían la asignación de tratamiento. En contrapartida, en WOEST, los episodios hemorrágicos autonotificados y por los que no se consultó a un profesional, se clasificaron de manera subjetiva.

Todos los ECA excluyeron a pacientes con insuficiencia renal grave e incluyeron pacientes con hemorrágico relativamente bajo, limitando la generalización de los hallazgos a la población general.



Otra limitación relevante fue que todos los ECA obtuvieron tasas de eventos isquémicos inesperadamente bajas, lo que limitó sus respectivas potencias para detectar diferencias entre grupos en cuanto a eventos isquémicos o mortalidad. Se necesitan más estudios y con mayor potencia estadística, que evalúen las diferencias en las tasas de eventos isquémicos (sobre todo tasas de trombosis de stent) existentes con el uso de DAT frente a TAT.

En el estudio WOEST sólo el 69% de los pacientes tenían FA como indicación de ACO mientras que, en el resto de los ensayos, la indicación de anticoagulación fue la FA en el 100% de los pacientes. Clopidogrel fue el único inhibidor de P2Y12 utilizado en este ensayo. En los demás ensayos, aunque clopidogrel se usó en alrededor del 90% de los pacientes, también utilizaron prasugrel y ticagrelor en una pequeña proporción de individuos. Ambos fármacos son más potentes que el clopidogrel, lo que podría aumentar el riesgo de hemorragia al usarlos en su lugar. RE-DUAL PIC fue el ensayo con mayor proporción de pacientes tratados con ticagrelor (12,2%). Un subanálisis de RE-DUAL PCI mostró un perfil de seguridad y eficacia similar de DAT con ticagrelor en comparación con clopidogrel⁽²⁹⁾.

En AUGUSTUS, la aleatorización de los pacientes ocurrió dentro de los 14 días posteriores al SCA o ICP, a diferencia de los otros ECA en los que osciló entre 4 horas y 5 días. El seguimiento en este ensayo fue también más corto (sólo 6 meses frente a los 12 meses del resto de ensayos), suponiendo una importante limitación del estudio. En añadidura, AUGUSTUS incluyó pacientes con SCA que fueron tratados médicamente (24%) en lugar de ser sometidos a ICP. Fue el único ECA que utilizó doble ciego en la aleatorización de AAS/placebo.

La duración de la TAT con AAS también varió considerablemente entre los ensayos: en WOEST, hasta un 66% de los pacientes del grupo de TAT recibió AAS durante un año. Por el contrario, el porcentaje en PIONEER fue del 22%. En RE-DUAL PCI, la duración de la AAS varió entre 1 y 3 meses en función del tipo de stent. En AUGUSTUS fue máximo 6 meses. En ENTRUST-AF PCI, la duración del tratamiento con AAS fue mínimo de 1 mes y hasta 12 meses, a discreción del médico tratante.

Tal y como se observa en la Figura 17, sacada de un reciente metaanálisis⁽³⁰⁾, el régimen de triple terapia basado en AVK (en la figura definido como AVK + DAPT) aumentó significativamente el sangrado tanto al compararlo con la triple terapia basada en ACOD como al compararlo con los distintos regímenes de doble terapia.

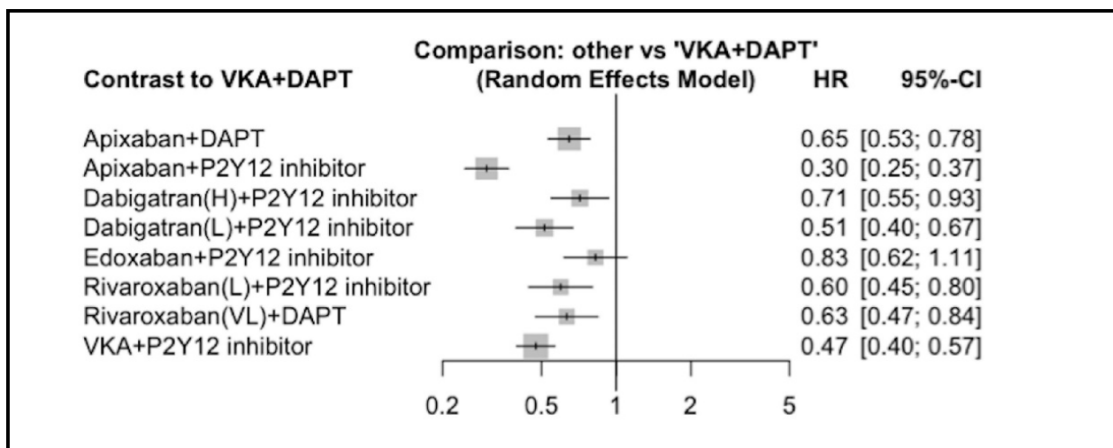


Figure 17. Comparación de los resultados primarios de seguridad (hemorragia primaria) de triple terapia (AVK + inhibidor de P2Y12) frente a doble terapia.⁽³⁰⁾ DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12

En cuanto al riesgo de eventos isquémicos, al comparar el régimen de triple terapia basado en AVK (en la Figura 18 definido como AVK + DAPT), no hubo diferencias significativas ni al compararlo con la triple terapia basada en ACOD ni al compararlo con los distintos regímenes de doble terapia (Figura 18).

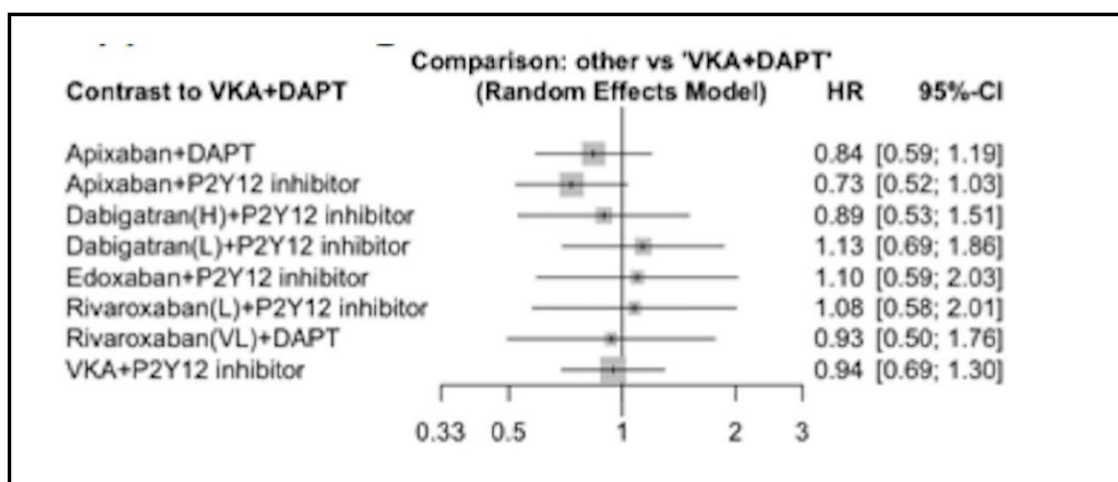


Figura 18. comparación de resultados isquémicos primarios en grupo de triple terapia (en la figura definido como: AVK + DAPT) frente a los grupos de doble terapia. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12⁽³⁰⁾

Para otros eventos isquémicos: mortalidad por todas las causas, ACV, IM o por TS, tampoco hubo diferencias significativas (Figuras 19-22).

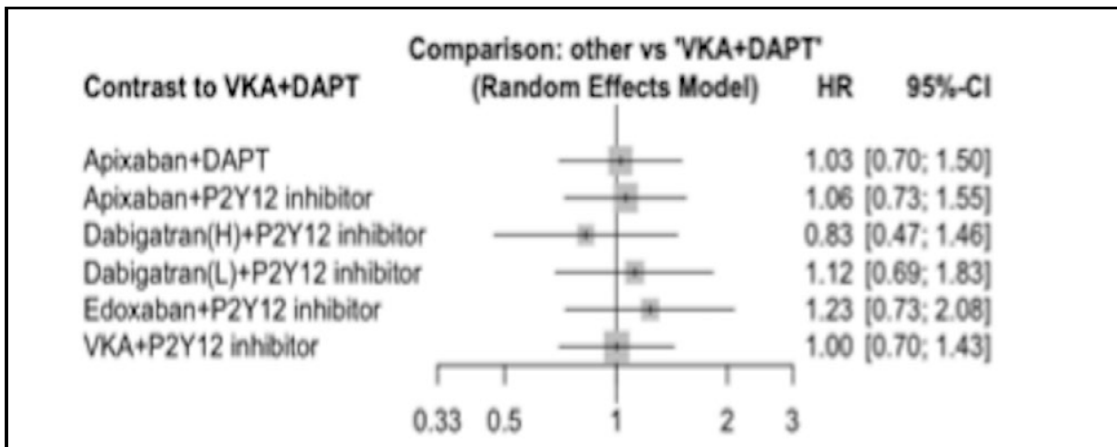


Figura 19. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre la mortalidad por todas las causas en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

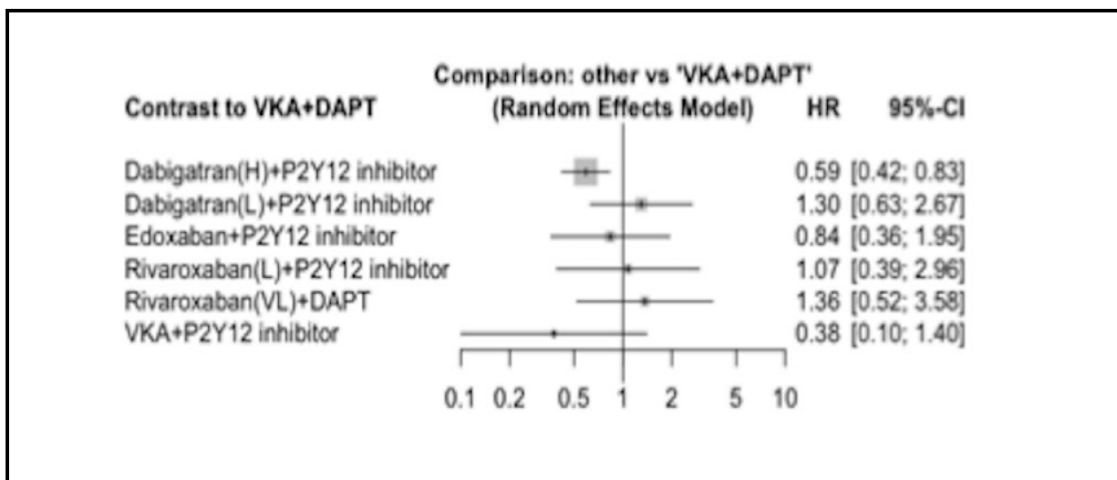


Figura 20. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre accidente cerebrovascular en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

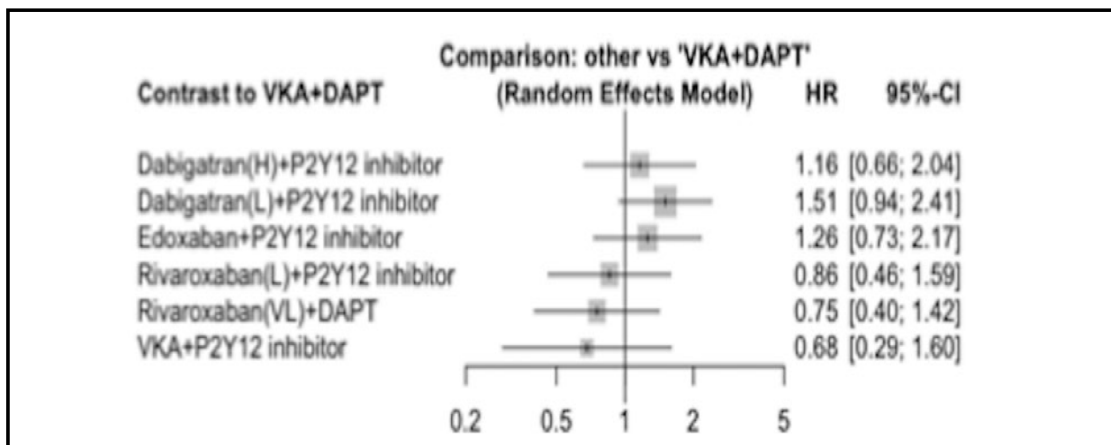


Figura 21. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre el infarto de miocardio en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

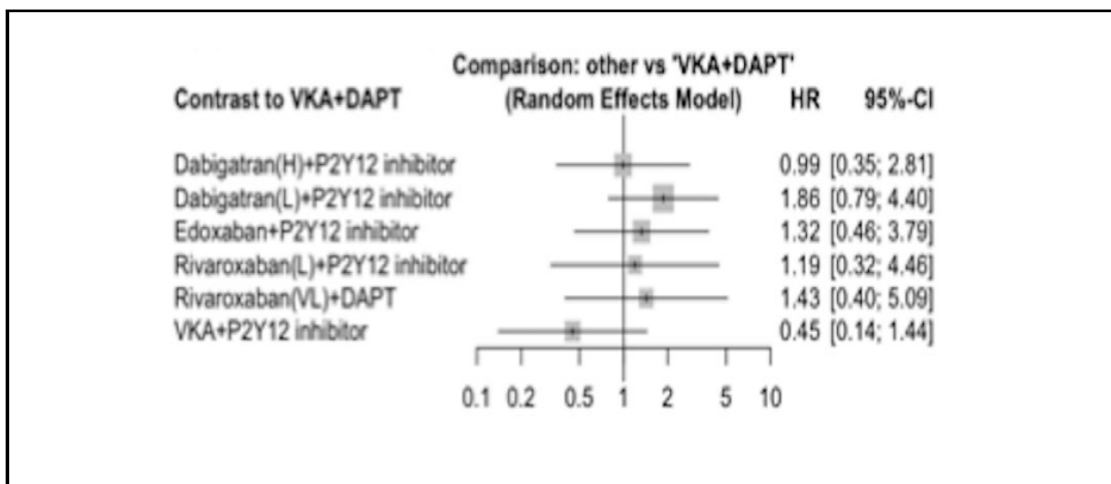


Figura 22. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre la trombosis del stent en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

Los hallazgos de esta revisión sistemática, concuerda con las guías actuales de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología⁽²⁾ que recomiendan el uso de DAT frente a TAT y el uso de ACOD frente a AVK.

Tal como muestra la Figura 23, las guías actuales recomiendan como tratamiento en pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP el uso de un régimen antitrombótico dual que incluya ACO (de preferencia ACOD) y un inhibidor de P2Y12 (preferiblemente clopidogrel), precedido de un periodo corto (≤ 1 semana) de triple terapia.



Así mismo, también recomiendan el uso de inhibidores de la bomba de protones para disminuir el riesgo de hemorragia gastrointestinal en aquellos pacientes más susceptibles.

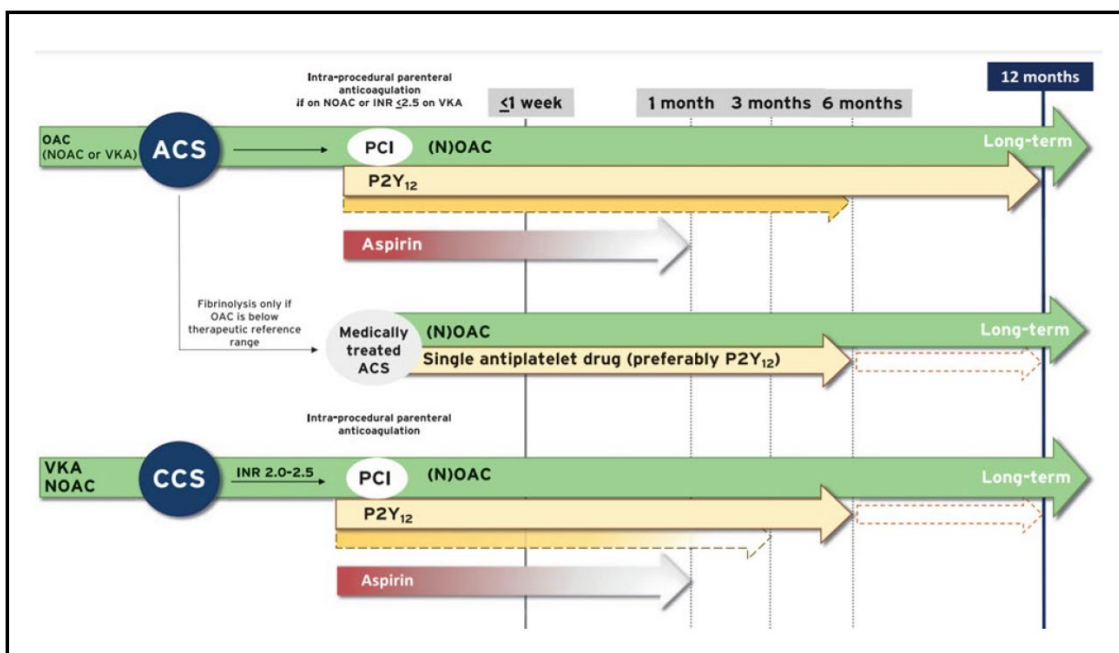


Figura 23. Esquema de manejo tras ICP de pacientes con FA y SCA/ICP. Las flechas con el contorno continuo representan una estrategia predeterminada; las flechas discontinuas muestran modificaciones del tratamiento según los riesgos de isquemia y hemorragia del paciente individual⁽²⁾.

ACS: síndrome coronario agudo, OAC: anticoagulación oral, PCI: intervención coronaria percutánea, CCS: síndrome coronario crónico, NOAC: anticoagulantes orales nuevos, INR: cociente internacional estandarizado.

Conclusiones

Las conclusiones que podemos extraer tras la revisión crítica de la evidencia actual disponible son las siguientes:

1. En pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP, el régimen de DAT asocia menos eventos hemorrágicos, sin diferencias significativas en cuanto a eventos isquémicos comparado con la TAT.

2. El uso de ACOD muestra un mejor perfil de beneficio frente a los AVK, por lo que son de preferencia.



Aún falta investigar más sobre la seguridad y eficacia del uso de prasugrel y ticagrelor como parte de DAT, sobre todo en aquellos pacientes con mayor riesgo de eventos isquémicos dada su potencia antitrombótica superior a la de clopidogrel pero que podría penalizar en cuanto al aumento del riesgo hemorrágico.

De igual manera, habría que investigar la seguridad y eficacia de los diferentes ACOD entre sí, cuando forman parte de la terapia DAT.

Por último, sería interesante evaluar DAT con ACOD frente a DAT con warfarina, pues solo el ensayo AUGUSTUS lo hizo.

Referencias

1. Haller PM, Sulzgruber P, Kaufmann C, et al. Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5(4):226–36.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. HARRISON MANUAL DE MEDICINA INTERNA. 2017.
4. 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.
5. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2016;16:2–7.
6. Excelente LP-S. Proceso Fibrilación Auricular [Internet]. *Soc. Esp. Cardiol.* [cited 2020 Dec 14]; Available from: <https://secardiologia.es/institucional/reuniones-institucionales/sec-calidad/sec-excelente/procesos/8711-proceso-fibrilacion-auricular>
7. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2016;16:25–32.
8. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel



-
- risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263–72.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014;383(9921):955–62.
 10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–51.
 11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–91.
 12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
 13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093–104.
 14. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(7947) [Internet]. INE. [cited 2020 Dec 14];Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
 15. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization [Internet]. Soc. Esp. Cardiol. [cited 2020 Dec 14];Available from: <https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas/cardiopatia-isquemica/10909-2018-esc-eacts-guidelines-on-myocardial-revascularization>
 16. Le Quellec S, Bordet J-C, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2016;116(4):638–50.
 17. Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: a meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2020;22(4):538–46.
 18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264–9, W64.



19. 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(11):981–9.
20. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115(9):1185–93.
21. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(16):1619–29.
22. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2013;381(9872):1107–15.
23. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423–34.
24. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377(16):1513–24.
25. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380(16):1509–24.
26. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet* 2019;394(10206):1335–43.
27. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2006;367(9526):1903–12.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
29. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or



-
- without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J* 2019;40(19):1553–62.
30. Kuno T, Ueyama H, Ando T, Briasoulis A, Takagi H. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention; insights from a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2021;32(1):31–5.
31. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual Versus Triple Therapy for Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;172(7):474–83.
32. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* 2019;4(8):747–55.
33. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*