



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Máster

Resultados clínicos de terapia antitrombótica con  
anticoagulantes orales de acción directa tras  
implante de stent.

Clinical outcomes of antithrombotic therapy with direct  
oral anticoagulants following stent implantation.

Autor

Mario Martínez Fleta

Directores

Dra. Fuertes Ferre

Dr. Linares Vicente

Facultad de Medicina de Zaragoza

2022-2023

## ÍNDICE:

Resumen .....	Páginas 1-2
Abstract .....	Páginas 3-4
Siglas y acrónimos .....	Página 5
Introducción .....	Páginas 6-8
Objetivos .....	Página 9
Métodos .....	Páginas 10-13
Resultados .....	Páginas 14-21
Discusión .....	Páginas 22-25
Limitaciones .....	Página 26
Conclusiones .....	Página 27
Bibliografía .....	Páginas 28-30

## **RESUMEN**

### **Introducción y objetivos:**

La coexistencia de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con implante de stent y fibrilación auricular (FA) es frecuente en la práctica clínica habitual. El riesgo isquémico de la enfermedad coronaria y el tromboembólico de la FA justifican la terapia antitrombótica (TAT), compuesta por anticoagulación oral (ACO) y antiagregación. La combinación de ACO y doble antiagregación se conoce como triple terapia antitrombótica (TTA), y se asocia a un mayor riesgo hemorrágico con respecto a doble terapia (DTA), constituida por ACO con un antiagregante. Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) son de elección en la prevención de eventos tromboembólicos asociados a FA no valvular. La literatura es limitada a la hora de comparar los ACOD entre sí. El objetivo de este estudio es comparar los resultados (eventos hemorrágicos, isquémicos y tromboembólicos) de los diferentes ACOD usados en DTA y TTA en pacientes con FA sometidos a ICP e implante de stent.

### **Métodos:**

Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes sometidos a implante de stent entre enero de 2017 y junio de 2022, y que requirieron ACO con ACOD por FA al alta hospitalaria. Los eventos primarios fueron MACE (eventos cardiovasculares adversos mayores) y sangrado (según escala BARC), con un seguimiento de 1 año.

### **Resultados:**

De los 101 pacientes, el 70% eran hombres con una edad media de 74 años. Un 40% de los pacientes tenía antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), y un 64% recibían ACO de forma previa. El síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) fue la presentación clínica más frecuente (55%). Apixabán fue el ACOD más empleado (45%), seguido de rivaroxabán (38%). El 92% de los pacientes recibieron TTA tras el ICP. La pauta más frecuente de TTA fue de 1 mes (52%), sin diferencias entre los ACOD usados. Se encontró MACE en un 11% de los pacientes. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de MACE (apixabán 6,5%, rivaroxabán 15,4%, dabigatrán 11,1%, edoxabán 16,7%,  $p=0,4$ ) o sangrado (apixabán 17,3%, rivaroxabán 10,3%, dabigatrán 22,2%, edoxabán 33,4%,  $p=0,26$ ) al año de seguimiento.

### **Conclusiones:**

En nuestro medio, el ACOD más empleado en pacientes con FA tratados con stent es apixabán. La duración de TTA más empleada en los últimos años es de 1 mes. No encontramos diferencias en la incidencia de MACE y sangrado entre los ACOD empleados.

**Palabras clave:**

Terapia antitrombótica, Fibrilación auricular, Anticoagulantes orales de acción directa, Stent, Intervencionismo coronario percutáneo.

## **ABSTRACT:**

### **Background and objectives:**

Coexistence of percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation and atrial fibrillation (AF) is a recurrent situation in everyday clinical practice. Both ischemic risk associated to coronary artery disease (CAD) and thromboembolic risk linked to AF justify administration of antithrombotic therapy (ATT), which combines oral anticoagulation (OAC) and antiplatelet agents. Combination of OAC and dual antiplatelet therapy is known as triple antithrombotic therapy (TAT), and is associated to higher bleeding risk in comparison to double antithrombotic therapy (DAT), consisting on OAC and one antiplatelet agent. Direct oral anticoagulants (DOACs) are the agents of choice in prevention of thromboembolic events related to non-valvular AF. Evidence is scarce when comparing all four DOACs in this scenario. The objective of this study is to compare results (bleeding, ischemic and thromboembolic events) of DOACs used in DAT and TAT in patients with AF who underwent PCI with stent implantation.

### **Methods:**

Retrospective study of a cohort of patients that underwent stent implantation between January 2017 and June 2022, and also treated with DOAC because of AF at discharge. Evaluated primary events where MACE (major adverse cardiovascular events) and bleeding (quantified through BARC scale), with a 1 year follow-up.

### **Results:**

The sample size was 101 patients, 70% of them male, with an average age of 74 years. Forty percent of patients had a prior acute myocardial infarction (AMI), and 64% were previously receiving OAC. Non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) was the most prevalent cause of PCI (55%). Apixaban was the most used DOAC (45%), followed by rivaroxabán (38%). Ninety two percent of patients received TAT after PCI. The most frequent TAT length was 1 month (52%). MACE occurred in 11% of patients. No significant differences were observed in MACE (apixaban 6,5%, rivaroxaban 15,4%, dabigatran 11,1%, edoxaban 16,7%,  $p=0,4$ ) or bleeding (apixaban 17,3%, rivaroxaban 10,3%, dabigatran 22,2%, edoxaban 33,4%,  $p=0,26$ ) incidence during a one year follow-up.

**Conclusions:**

In this study, apixabán was the most frequently used DOAC in AF patients who underwent stent implantation. TAT was used predominantly for 1 month. No significant differences were noted in MACE or bleeding incidence between all four DOACs.

**Key words:**

Antithrombotic therapy, Atrial fibrillation, Direct oral anticoagulants, Stent, Percutaneous coronary intervention.

## **SIGLAS Y ACRÓNIMOS:**

AAS: Ácido Acetil-Salicílico.

ACO: Anticoagulación Oral.

ACOD: Anticoagulantes Orales de Acción Directa.

ACV: Accidente Cerebrovascular.

AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

ARC-2: Academic Research Consortium – 2.

AVK: Fármacos Antagonistas de Vitamina K.

BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

CV: Cardiovascular.

DE: Desviación Estándar.

DM: Diabetes Mellitus.

DTA: Doble Terapia Antitrombótica.

EC: Enfermedad Coronaria.

ECC: Enfermedad Coronaria Crónica.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

FA: Fibrilación Auricular.

FEVI: Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo.

HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

HTA: Hipertensión Arterial.

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo.

MACE: Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (Major Adverse Cardiovascular Events).

OCT: Oclusión Crónica Total.

SCA: Síndrome Coronario Agudo.

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del ST.

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST.

ST: Trombosis del Stent (Stent Thrombosis).

TAPD: Terapia Antiagregante Plaquetaria Doble.

TAT: Terapia Antitrombótica.

TCI: Tronco Coronario Izquierdo.

TLR: Revascularización de la Lesión Diana (Target Lesion Revascularization).

TTA: Triple Terapia Antitrombótica.

## **INTRODUCCIÓN:**

Dentro del amplio espectro de la patología cardiovascular, la enfermedad coronaria (EC) es una de las principales causas de morbilidad poblacional a nivel mundial. En las últimas décadas, el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con implante de stent se ha establecido como método fundamental para la revascularización de pacientes con oclusión arterial coronaria, tanto en casos que se presentan como síndrome coronario agudo (SCA), como en la enfermedad coronaria crónica (ECC) (1).

El implante de stent implica un riesgo de trombosis coronaria, por lo que debe seguirse de una terapia antiagregante plaquetaria doble (TAPD), compuesta por la combinación de ácido acetil-salicílico (AAS) y un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario de adenosina-difosfato o ADP (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), con una duración variable según la presentación clínica del paciente y la complejidad del procedimiento (2).

Por otra parte, el progresivo envejecimiento de la población, así como la mejora de la supervivencia de los pacientes con patología cardiovascular, implican un aumento de la prevalencia e incidencia de fibrilación auricular (FA). Se estima una prevalencia de esta arritmia cercana a un 12,5% en pacientes que padecen EC (3). Una consecuencia de la FA es el aumento del riesgo de formación de trombos a nivel intracardiaco, y su posible embolización a la circulación sistémica, evento que suele manifestarse en forma de accidente cerebrovascular (ACV). Por ello, un pilar fundamental de su tratamiento es la anticoagulación oral (ACO), ya sea con fármacos anti-vitamina K (AVK) como el acenocumarol, o los más recientes anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Estos últimos están indicados en FA no valvular (aquella no asociada a prótesis valvular mecánica o estenosis mitral moderada o severa) y se subdividen en inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) e inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

La ACO se ha demostrado superior a la TAPD a la hora de la prevención de eventos tromboembólicos en FA (4), mientras que la TAPD reduce en mayor medida los eventos isquémicos coronarios, incluyendo la trombosis del stent (5). La combinación de ambas opciones son las llamadas doble y triple terapia antitrombótica (DTA y TTA, respectivamente) que permiten una prevención altamente efectiva de eventos isquémicos y tromboembólicos, pero incrementan significativamente el riesgo de sangrado, por lo que su empleo requiere una exhaustiva valoración previa de los riesgos hemorrágico e isquémico de cada paciente.

La escala CHA2DS2-VASc estima la probabilidad de sufrir un evento tromboembólico al año en pacientes con FA no valvular, y establece la indicación de ACO (6). En cuanto al riesgo hemorrágico, existen diversas escalas validadas. Entre ellas, HAS-BLED es la más empleada a nivel europeo, y mide el riesgo de padecer en un año una hemorragia importante (intracraneal, con descenso de la hemoglobina de más de 2 gramos/decilitro y/o necesidad de transfusión) (7).

El riesgo isquémico, por otra parte, viene definido por la complejidad de la EC tratada, la carga de enfermedad sin tratar, las consideraciones técnicas en relación al implante del stent y los resultados del mismo (8). El riesgo isquémico y hemorrágico del paciente serán los determinantes para la elección del tipo y duración de TAT.

Recientemente, múltiples estudios han indagado en los diferentes regímenes antitrombóticos en pacientes con indicación de ACO por FA y sometidos a ICP e implante de stent, con el objetivo de establecer pautas que minimicen el riesgo hemorrágico y maximicen la prevención isquémica. En cuanto al tratamiento antiagregante, el estudio WOEST valoró el efecto de la interrupción del AAS tras el ICP manteniendo el tratamiento con clopidogrel junto a ACO, obteniendo una reducción significativa de sangrados, y con similar tasa de eventos isquémicos en ambos grupos (9). Por otro lado, ISAR-TRIPLE estudió la duración óptima de la triple terapia aleatorizando a pacientes a recibirla durante 6 semanas o 6 meses, sin encontrar diferencias en el evento combinado de muerte, infarto, trombosis del stent, ACV o hemorragia mayor, pero con un aumento significativo de sangrados totales en el segundo grupo (10).

El estudio PIONEER AF-PCI evaluó el uso de rivaroxabán junto con mono o biterapia antiagregante en comparación con TTA con AVK, y mostró un riesgo hemorrágico significativamente menor en pacientes tratados con el ACOD, con un riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) similar (11). En el caso de RE-DUAL PCI, se valoró dabigatrán junto con inhibidor de P2Y12 en comparación con TTA con AVK. Los resultados mostraron un menor riesgo de sangrado en el primer grupo, así como no inferioridad del mismo con respecto al segundo en eventos isquémicos (12). El estudio AUGUSTUS investigó con un diseño factorial los resultados con apixabán en comparación con AVK, así como TAPD o únicamente un inhibidor de P2Y12. De nuevo los hallazgos favorecieron al grupo con ACOD, y a la TAPD con respecto a la TTA (13). Finalmente, el ensayo ENTRUST-AF PCI estudió el edoxabán en contraste con un AVK como parte de TTA, sin hallar diferencias significativas en cuanto a sangrado o MACE (14). Si bien el denominador común de todos estos estudios es la superioridad de ACOD en los regímenes antitrombóticos, así como el mejor perfil de seguridad de la doble terapia en comparación con la TTA, cabe mencionar que no alcanzaron una potencia suficiente para evaluar correctamente

los eventos isquémicos, a lo que se suma la escasez de datos sobre pacientes con alto riesgo de ACV o SCA recurrente. Además, salvo en el estudio AUGUSTUS, en los demás los ACOD se pautaron a dosis infraterapéuticas.

La DTA (ACO junto con un antiagregante plaquetario) y la TTA son terapias en constante cambio. En las guías de práctica clínica europeas se recomienda TTA en los casos en los que prevalezcan las consideraciones sobre el riesgo isquémico, si bien limitan su duración a un máximo de 6 meses (15). En cuanto a los fármacos a usar, se da preferencia a los ACOD sobre los AVK, usando clopidogrel como inhibidor de P2Y12. Las guías europeas de SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) del 2020, no obstante, establecen una duración límite de la TTA de 1 mes, y favorecen el uso de DTA con ACOD, de forma similar a los documentos americanos (16, 17). Por todo lo anterior, la evidencia relativa a la terapia antitrombótica en pacientes con FA tras implante de stent vía ICP es todavía reducida e inconstante.

La literatura es aún más limitada a la hora de comparar diferentes ACOD entre sí en TAT. El fármaco anticoagulante a emplear es decidido en la mayor parte de las ocasiones a criterio del médico responsable, sin que haya destacado hasta ahora la superioridad o inferioridad de ninguno de ellos.

**OBJETIVOS:**

El objetivo de este estudio es comparar los resultados de los distintos ACOD usados en DTA y TTA en pacientes con FA no valvular sometidos a ICP e implante de stent coronario.

Se evaluarán los eventos de seguridad (eventos hemorrágicos) y eficacia (eventos isquémicos y tromboembólicos) a corto y largo plazo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Diseño y población:**

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo y multicéntrico, de pacientes tratados en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) y el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza.

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con indicación de ACO con un ACOD por FA (paroxística o permanente), sometidos a ICP con implante de stent, y posteriormente a TTA o DTA según la información recogida en los informes de alta de hospitalización. Se dividieron en grupos según el ACOD utilizado (apixabán, rivaroxabán, edoxabán o dabigatrán).

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con antecedente de FA no valvular e indicación de ACO.
- Realización de ICP con implante de stent coronario, en el HUMS o el HCULB de Zaragoza desde enero de 2017 hasta junio de 2022.
- Administración de DTA (consistente en anticoagulación con ACOD y un fármaco antiagregante) o TTA (anticoagulación con ACOD y doble antiagregación) posterior a ICP.
- Seguimiento mínimo de 1 mes desde ICP.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con FA valvular (FA asociada a prótesis valvular mecánica o estenosis mitral moderada o grave) y, por tanto, contraindicación para ACOD.
- Pacientes en tratamiento con ACOD por otra causa distinta a FA no valvular.
- Pacientes con contraindicación formal para el uso de ACOD (disfunción renal con aclaramiento de creatinina  $<15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, reacción alérgica grave previa o enfermedad hepática severa).
- Pacientes sometidos a ICP sin implante de stent coronario.
- No administración de DTA o TTA tras ICP.

Los pacientes fueron seleccionados a través de las bases de datos electrónicas de las Unidades de Hemodinámica del HUMS y HCULB de Zaragoza. La información de los pacientes (datos demográficos, clínicos, los relacionados con el procedimiento índice y con eventos isquémicos, tromboembólicos y hemorrágicos) fue recogida a través de la Historia Clínica Electrónica y las bases de datos previamente mencionadas, y el seguimiento se realizó en dos tiempos (a 1 mes y a 1 año del ICP índice).

## **Variables a estudio:**

Los eventos primarios a estudio fueron:

- Sangrado, cuya gravedad fue estratificada a través de la escala BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (18). Se definió sangrado severo como aquél con una puntuación BARC de 3a (sangrado evidenciado con caída de hemoglobina  $\geq 3$  y  $< 5$  g/dL, o que requiere transfusión de productos sanguíneos) o superior (sangrado asociado a descenso de hemoglobina de  $> 5$  g/dL, taponamiento cardiaco, necesidad de intervención quirúrgica o drogas vasoactivas, cirugía de revascularización coronaria, localización intracraneal o intraocular, o causa de fallecimiento).
- MACE (eventos cardiovasculares adversos mayores): definido como la combinación de muerte cardiovascular (CV), infarto agudo de miocardio (IAM) y ACV.

Los eventos secundarios considerados fueron: TLR (revascularización de la lesión diana), revascularización de vaso no culpable, IAM, trombosis del stent definitiva/probable (ST), muerte CV, muerte total y ACV. Todos los eventos, tanto primarios como secundarios, fueron estudiados a 1 mes y a 1 año del ICP con implante de stent.

Se definió *muerte CV* como aquella causada por IAM, muerte súbita de origen cardiaco, insuficiencia cardiaca, ACV, procedimientos cardiovasculares, hemorragia de origen CV y otras causas CV; según criterios de la Academic Research Consortium-2 (ARC-2) (19).

Se consideró *muerte indeterminada* como toda muerte no claramente atribuible a causa CV o no CV, y se incluyeron en el grupo de muerte cardiovascular para la determinación de los eventos a estudio.

El *IAM* fue definido según la cuarta definición universal de infarto de miocardio, de la sociedad europea y americana de cardiología (20), que lo caracteriza como la presencia de lesión miocárdica aguda (evidenciada por alteración de biomarcadores cardiacos) en contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda.

Tanto *TLR* como *ST* fueron definidos según criterios de la ARC-2.

*ACV* fue definido según criterios de la Neurologic Academic Research Consortium (21). Ictus se especifica como cualquier lesión isquémica cerebral, espinal o retiniana detectada por métodos de imagen, histológicos o clínicos, persistiendo durante 24 horas o más tiempo. Se incluyó en este grupo igualmente el accidente isquémico transitorio (AIT), definido como la presencia de clínica neurológica focal transitoria ( $< 24$  horas) producida por isquemia focal cerebral, espinal o

retiniana y sin evidencia de infarto agudo en neuroimagen o histología (o en ausencia de neuroimagen disponible).

Se definió *éxito angiográfico* en los procedimientos realizados sin complicaciones y consiguiendo un resultado angiográfico óptimo, así como estabilidad clínica durante y tras el procedimiento en el periodo de observación.

Se empleó la escala ARC-HBR para definir *riesgo hemorrágico elevado* (presencia de al menos 1 criterio mayor o 2 menores, que representa un riesgo de padecer un evento hemorrágico BARC 3 o 5 superior o igual a 4% al año, o de hemorragia intracraneal superior o igual a 1% al año) (22), HAS-BLED para cuantificar *riesgo hemorrágico* en pacientes con indicación de ACO (riesgo alto si puntuación  $\geq 3$ , coincidiendo con una densidad de incidencia de sangrado mayor [sangrado fatal o asociado a transfusión de  $\geq 2$  unidades de sangre o reducción de hemoglobina de  $\geq 2$  g/dl, o sangrado de una localización anatómica crítica a excepción de intracraneal]  $\geq 3,72$  eventos por cada 100 pacientes-año) (23), PRECISE-DAPT para valorar el *riesgo de sangrado* en pacientes con indicación de TAPD (alto si puntuación  $\geq 25$ ) (24) y CHA2DS2-VASc para valorar el *riesgo tromboembólico* relacionado con la presencia de FA y la necesidad de ACO.

Finalmente, consideramos buen control de INR en pacientes tratados con AVK cuando éste se situó en un rango de valores de 2-3 y con un tiempo en rango terapéutico adecuado (>70%) (25).

#### **Análisis estadístico:**

Se expresan las variables cuantitativas como media  $\pm$  desviación estándar (DE), y las cualitativas como porcentajes. Se calculó la incidencia acumulada de los eventos acontecidos en el tiempo de seguimiento sobre el total de pacientes. La comparación de variables categóricas se llevó a cabo mediante el test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o test exacto de Fisher (en caso de  $n < 5$  en algún cuadrante). Las medias entre grupos se compararon mediante el test T de Student (2 grupos) o ANOVA (>2 grupos), utilizando tests no paramétricos en caso de que la variable cuantitativa a estudio no siguiera una distribución normal (U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis respectivamente). Se realizó un test de Kaplan-Meier, que permitió generar la curva de supervivencia de los eventos primarios a lo largo del seguimiento. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$  bilateral. Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS Statistics versión 23 (IBM).

**Aspectos éticos:**

Se creó una base de datos propia para el estudio con datos anonimizados. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previa realización de cateterismo en el que se incluye el tratamiento de los datos con fines de investigación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

## **RESULTADOS:**

### **Población del estudio:**

Se incluyen 101 pacientes, en los que se llevó a cabo ICP con implante de stent entre enero de 2017 y junio de 2022, y que posteriormente recibieron TTA o DTA con un ACOD. La **Tabla 1** recoge las características clínicas basales de la muestra. La edad media fue de  $74 \pm 9$  años, y el 70% de los pacientes eran hombres. En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, se observó una prevalencia de 82,2% de hipertensión arterial (HTA), 41,6% de diabetes mellitus (DM), 69,3% de dislipemia, 48,5% de tabaquismo activo o previo, y 27,8% de enfermedad renal crónica (ERC), definida como un filtrado glomerular  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Un 73,3% de los pacientes tenían un riesgo de sangrado elevado según ARC-HBR de forma previa. Se encontró antecedente de arteriopatía periférica en un 12,9%, y de sangrado previo en únicamente un 3% (2% BARC 1-2, 1% BARC 3a).

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediana previa al procedimiento fue de 52%. Un 40,6% de los pacientes tenían un antecedente de IAM, un 33,7% se habían sometido a ICP y un 8% a cirugía de revascularización coronaria. Previamente al procedimiento índice, un 64,4% de los pacientes recibían ACO (14,9% AVK y 49,5% ACOD) y, por tanto, tenían un diagnóstico previo de FA. De los pacientes con ACOD, únicamente un 49% recibía dosis plenas del fármaco previo al ICP.

Respecto a la indicación del ICP, la más frecuente fue el SCASEST (55,4%), seguida de ECC (22,8%) y finalmente síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST, 21,8%).

<b>Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes.</b>						
	<b>Total (n=101)</b>	<b>Apixabán (n=46)</b>	<b>Rivaroxabán (n=39)</b>	<b>Dabigatrán (n=10)</b>	<b>Edoxabán (n=6)</b>	<b>p valor</b>
Edad (años)	74 ± 9	74,7 ± 7,6	74,7 ± 10,7	68,6 ± 5,8	75,3 ± 10,8	0,25
Sexo (varón)	71 (70)	33 (71,7)	27 (69,2)	8 (80)	3 (50)	0,63
FRCV:						
HTA	83 (82,2)	38 (82,6)	30 (76,9)	9 (90)	6 (100)	0,64
Dislipemia	70 (69,3)	32 (69,6)	26 (66,7)	6 (60)	6 (100)	0,38
DM	42 (41,6)	19 (41,3)	15 (38,5)	5 (50)	3 (50)	0,72
-Insulinodependiente	12 (11,9)	7 (15,2)	4 (10,3)	0 (0)	1 (16,7)	
-No insulinodependiente	30 (29,7)	12 (26,1)	11 (28,2)	5 (50)	2 (33,3)	
Peso (kilogramos)	77 ± 15	76 ± 17,5	76 ± 12,7	83 ± 13,5	82,5 ± 10,5	0,21
Tabaquismo	49 (48,5)	21 (45,7)	21 (53,9)	6 (60)	1 (16,7)	0,46
-Activo	12 (11,9)	5 (10,9)	4 (10,3)	3 (30)	0 (0)	
-Extabaquismo	37 (36,6)	16 (34,8)	17 (43,6)	3 (30)	1 (16,7)	

Antecedentes personales:						
ERC	28 (27,8)	15 (32,6)	9 (23,1)	2 (20)	2 (33,3)	0,92
-FG 30-60	25 (24,8)	13 (28,3)	8 (20,5)	2 (20)	2 (33,3)	
-FG <30	3 (3)	2 (4,3)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	
FEVI (%)	52 ± 20	49,5 ± 22	53 ± 16	60 ± 8,5	60 ± 22,5	0,04
Riesgo de sangrado elevado (ARC-HBR)	74 (73,3)	30 (65,2)	33 (84,6)	6 (60)	5 (83,3)	0,14
PRECISE-DAPT	25,5 ± 15	25 ± 14,5	27,5 ± 14,2	18 ± 14	34 ± 26,8	0,27
Enfermedad arterial periférica	13 (12,9)	9 (19,6)	3 (7,7)	1 (10)	0 (0)	0,38
Sangrado previo	3 (3)	2 (4,4)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0,09
-BARC 1-2	2 (2)	2 (4,4)			0 (0)	
-BARC 3a	1 (1)	0 (0)			1 (16,7)	
ACV	11 (11,9)	4 (8,9)	7 (17,9)	0 (0)	0 (0)	0,39
IAM previo	41 (40,6)	21 (45,7)	15 (38,5)	3 (30)	2 (33,3)	0,76
ICP previo	34 (34)	16 (34,8)	13 (33,3)	3 (30)	2 (33,3)	1
CABG previa	8 (7,9)	4 (8,7)	3 (7,7)	1 (10)	0 (0)	1
FA permanente	47 (46,5)	17 (37)	24 (61,5)	3 (30)	3 (50)	0,09
CHA2DS2-VASc	4 ± 2	3 ± 2	4 ± 3	3 ± 2,3	4 ± 3,3	0,65
HAS-BLED	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	1,5 ± 1	1,5 ± 2,5	0,45
ACO previa	65 (64,6)	27 (58,7)	29 (74,4)	4 (40)	5 (83,3)	0,19
-AVK	15 (14,9)	9 (19,6)	5 (12,8)	0 (0)	1 (16,7)	
-ACOD	50 (49,5)	18 (39,1)	24 (61,5)	4 (40)	4 (66,7)	
ACOD a dosis plena	(n=53) 26 (49)	(n=18) 9 (50)	(n=27) 12 (44,4)	(n=4) 4 (100)	(n=4) 1 (25)	0,17
Indicación del procedimiento:						
ECC	23 (22,8)	9 (19,6)	10 (25,6)	2 (20)	2 (33,3)	0,69
SCASEST	56 (55,4)	29 (63)	20 (51,3)	4 (40)	3 (50)	
SCACEST	22 (21,8)	8 (17,4)	9 (21,3)	4 (40)	1 (16,7)	

FRCV: factores de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. ERC: enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ARC-HBR: Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. ACV: accidente cerebrovascular. IAM: infarto agudo de miocardio. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. CABG: coronary artery bypass grafting (cirugía de bypass coronario). FA: fibrilación auricular. ACO: anticoagulación oral. AVK: anti-vitamina K. ACOD: anticoagulante oral de acción directa. ECC: enfermedad coronaria crónica. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST.

Los datos expresan media ± DE (o mediana ± en caso de distribución no ajustada a la normalidad), o n (%).

**Procedimiento índice:**

La mediana de vasos afectados fue de 2, y la de vasos tratados de 1. Se implantaron un total de 192 stents, todos ellos farmacoactivos. En cuanto a las medidas de los dispositivos, se obtuvo una mediana de 36 mm de longitud total por paciente y 2,75 mm de diámetro mínimo.

Se llevó a cabo revascularización de arteria coronaria descendente anterior (DA) en un 58,4% de los casos. Con respecto a complejidad del procedimiento, en un 9,9% de los casos se trató una bifurcación arterial, en un 12,9% se trató el tronco coronario izquierdo (TCI), reestenosis de stent previo en un 12,9%, y oclusión crónica total (OCT) en un 12,9%.

Con todo, se obtuvo éxito angiográfico en todos los casos, y se consiguió revascularización completa en un 70,3% de los pacientes. En la **Tabla 2** se recogen las principales características del procedimiento índice.

No se encontraron diferencias significativas entre los 4 tipos de ACOD.

**Terapia antitrombótica:**

Con respecto a la TAPD, se administró AAS y ticagrelor en un 12,9% (n=13) de los pacientes, mientras que clopidogrel fue administrado en un 69% de los casos. Se realizó switch de ticagrelor a clopidogrel en 10 casos. De los restantes, 2 pacientes iniciaron TTA y DTA respectivamente con ticagrelor a causa de riesgo isquémico elevado (EC de 3 y 2 vasos, ausencia de revascularización completa, longitud total de stent alta y lesión en TCI). Los ACOD administrados como parte de TTA fueron, por orden decreciente de frecuencia, apixabán (45,5%), rivaroxabán (38,6%), dabigatrán (9,9%) y edoxabán (5,9%). Únicamente un 35,6% de los pacientes fueron dados de alta con dosis plenas de anticoagulación, siendo significativamente mayor la proporción en el grupo de apixabán (56,5%,  $p = 0,001$ ). La **Tabla 3** aúna los datos correspondientes a la terapia antitrombótica (TAT) implantada.

El 92% de pacientes recibió TTA tras el ICP. De los restantes, 7 pacientes fueron tratados de forma inicial con DTA (2 de ellos por primer episodio de FA unos meses después del ICP, sin llegar a instaurar TTA), y de 1 no se disponen datos con respecto a la TAT. La mayor parte fueron sometidos a un régimen de 1 mes de TTA (52,5%), si bien en un 19,8% tuvo una duración de 3 meses, en un 17,8% de 6 meses, e incluso 2 pacientes (2%) fueron tratados con TTA durante más de 6 meses (en ambos casos se mantuvo durante 12 meses por elevado riesgo isquémico). En el 87,1% de los pacientes se completó la pauta con DTA hasta completar 12 meses de tratamiento total, en un 6% hasta los 6 meses, en un 3% tuvo una duración menor a 6 meses, y finalmente

un 3% fueron tratados con DTA hasta pasados los 12 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la duración de TTA según el ACOD empleado.

**Tabla 2. Características del procedimiento índice.**

	Total (n=101)	Apixabán (n=46)	Rivaroxabán (n=39)	Dabigatrán (n=10)	Edoxabán (n=6)	p valor
Vasos enfermos	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	1,5 ± 1,25	2 ± 1,5	0,57
Vasos tratados	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 0,25	2 ± 1,5	0,29
ICP sobre DA	59 (58,4)	28 (60,9)	22 (56,4)	4 (40)	5 (83,3)	0,39
Número de stents por paciente	1 ± 1	1,5 ± 1	1 ± 1	1 ± 2,25	2,5 ± 2,75	0,45
Longitud total de stents por paciente (mm)	36 ± 35	36 ± 9,5	36 ± 40	24 ± 59	45 ± 69,25	0,73
Diámetro mínimo de stent por paciente (mm)	2,75 ± 1	2,75 ± 1,5	2,75 ± 1	3,5 ± 1,25	2,63 ± 1,19	0,23
Actuación sobre bifurcación	10 (9,9)	3 (6,5)	3 (7,7)	3 (30)	1 (16,7)	0,09
Lesión TCI	13 (12,9)	5 (10,9)	6 (15,4)	2 (20)	0 (0)	0,69
Reestenosis stent previo	13 (12,9)	4 (8,7)	7 (17,9)	1 (10)	1 (16,7)	0,57
OCT	13 (12,9)	8 (17,4)	2 (5,1)	1 (10)	2 (33,3)	0,11
Éxito angiográfico	101 (100)	46 (100)	39 (100)	10 (100)	6 (100)	-
Revascularización completa	71 (70,3)	30 (65,2)	29 (74,4)	7 (70)	5 (83,3)	0,77

ICP: intervencionismo coronario percutáneo. DA: descendente anterior. TCI: tronco coronario izquierdo. OCT: oclusión crónica total.

Los datos expresan media ± DE (o mediana ± en caso de distribución no ajustada a la normalidad), o n (%).

**Tabla 3. Características de la terapia antitrombótica.**

	Total (n=101)	Apixabán (n=46)	Rivaroxabán (n=39)	Dabigatrán (n=10)	Edoxabán (n=6)	p valor
Carga P2Y12						
-Clopidogrel	70 (69,3)	33 (71,7)	26 (66,7)	7 (70)	4 (66,7)	0,22
-Ticagrelor	13 (12,9)	8 (17,4)	2 (5,1)	2 (20)	1 (16,7)	
-No	18 (17,8)	5 (10,9)	11 (28,2)	1 (10)	1 (16,7)	
Switch ticagrelor a clopidogrel	10 (9,9)	6 (13)	2 (5,1)	1 (10)	1 (16,7)	0,43
Anticoagulación pre-ICP						
-HBPM	17 (16,8)	6 (13)	8 (20,5)	1 (10)	2 (33,3)	0,26
-Fondaparinux	3 (3)	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	
-No	81 (80,2)	38 (82,6)	31 (79,5)	9 (90)	3 (50)	
Dosis óptima ACOD	36 (35,6)	26 (56,5)	7 (17,9)	1 (10)	2 (33,3)	0,001
Duración TTA	(n=100)		(n=38)			
<1 mes	8 (7,9)	4 (8,7)	3 (7,7)	1 (10)	0 (0)	0,67
1 mes	53 (52,5)	27 (58,7)	17 (43,6)	4 (40)	5 (83,3)	
3 meses	20 (19,8)	6 (13)	10 (25,6)	4 (40)	0 (0)	
6 meses	18 (17,8)	8 (17,4)	8 (20,5)	1 (10)	1 (16,7)	
>6 meses	2 (2)	1 (2,2)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	
Duración DTA	(n=100)		(n=38)			
<6 meses	3 (3)	0 (0)	2 (5,1)	1 (10)	0 (0)	0,003
6 meses	6 (5,9)	2 (4,3)	0 (0)	2 (20)	2 (33,3)	
12 meses	88 (87,1)	42 (91,3)	36 (92,3)	6 (60)	4 (66,7)	
>12 meses	3 (3)	2 (4,3)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	

ICP: intervencionismo coronario percutáneo. HBPM: heparina de bajo peso molecular. ACOD: anticoagulante oral de acción directa. TTA: triple terapia antitrombótica. DTA: doble terapia antitrombótica.

Los datos expresan media ± DE (o mediana ± en caso de distribución no ajustada a la normalidad), o n (%).

### Eventos:

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 12 meses. Todos los pacientes fueron seguidos hasta completar 12 meses o hasta su fallecimiento, a excepción de 1 en el que se perdió el seguimiento tras 1 mes. No se produjeron MACEs en el primer mes, mientras que al año se obtuvo una incidencia del 11% (n=11). Los MACE acontecidos se pueden desglosar como 1 caso de AIT, 7 de IAM (4 de vaso tratado, 3 de vaso no tratado), requiriendo 3 de ellos TLR, y con dos casos de ST en pacientes tratados con rivaroxabán (ambos casos con dosis de 15 mg/24h, uno tras 4 meses del ICP en contexto de TTA, y el segundo tras 12 meses y por tanto tratado con DTA). Ninguno de los casos de IAM falleció durante el seguimiento, evento que sí tuvo lugar en 8 pacientes (8%), siendo de origen cardiovascular en un 3% (n=3, 2 de ellos de causa indeterminada y 1 fallecimiento por insuficiencia cardiaca), que representan el resto de los casos de MACE, y no cardiovascular en un 5% (3 fallecimientos por sepsis, 1 por carcinoma de próstata y 1 por neoplasia de orofaringe). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de MACE entre los 4 grupos según el ACOD empleado (apixabán 6,5%, rivaroxabán 15%, dabigatrán 11,1%, edoxabán 16,7%,  $p = 0,4$ ).

Con respecto a sangrado en el primer mes de seguimiento, tuvo lugar en un 6,9% (6 casos BARC 1-2, 1 caso BARC 3a correspondiente con hemorragia digestiva alta). Con un año de seguimiento, la incidencia de eventos hemorrágicos fue de un 16%, compuesta por 12 casos de BARC 1-2, y 4 de BARC 3a. En todos los casos de sangrado BARC 3a el origen fue gastrointestinal. No se produjeron sangrados de gravedad mayor a la clasificación BARC 3a. La mayor parte de los eventos BARC 1-2 se correspondieron con hemorragias subconjuntivales, epistaxis autolimitada y anemia sin repercusión clínica y sin sangrado objetivado. Las diferencias entre las tasas de sangrado en los 4 grupos estudiados (apixabán 26%, rivaroxabán 15%, dabigatrán 30%, edoxabán 33%,  $p = 0,47$ ), y entre la gravedad de los mismos no alcanzaron la significación estadística. En **Figura 1** y **Figura 2** se representa la curva de supervivencia de MACE y sangrado, respectivamente, durante el seguimiento.

Dos pacientes presentaron ACV durante el seguimiento. En concreto, se objetivó un episodio en el grupo de rivaroxabán (con dosis de 15mg/24h, y con TAPD consistente en AAS y clopidogrel) y otro con apixabán (dosis plenas y con la misma TAPD que el paciente anterior). La **Tabla 4** presenta los eventos primarios y secundarios estudiados.

Tabla 4. Eventos a estudio.						
	Total (n=101)	Apixabán (n=46)	Rivaroxabán (n=39)	Dabigatrán (n=10)	Edoxabán (n=6)	p valor
Sangrado 1 mes	7 (6,9)	4 (8,7)	2 (5,2)	1 (10)	0 (0)	0,55
-BARC 1-2	6 (5,9)	4 (8,7)	1 (2,6)	1 (10)		
-BARC 3a	1 (1)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)		
Sangrado 1 año (n=100)	16 (16)	8 (17,3)	4 (10,3)	2 (22,2)	2 (33,4)	0,26
-BARC 1-2	12 (12)	6 (13)	4 (10,3)	1 (11,1)	1 (16,7)	
-BARC 3a	4 (4)	2 (4,3)	0 (0)	1 (11,1)	1 (16,7)	
MACE 1 año (n=100)	11 (11)	3 (6,5)	6 (15,4)	1 (11,1)	1 (16,7)	0,4
IAM 1 año (n=100)	7 (7)	1 (2,2)	5 (12,8)	0 (0)	1 (16,7)	0,21
-Vaso tratado	4 (4)	1 (2,2)	3 (7,7)		0 (0)	
-Vaso no tratado	3 (3)	0 (0)	2 (5,1)		1 (16,7)	
Revascularización 1 año (n=100)	8 (8)	2 (4,4)	5 (12,8)	0 (0)	1 (16,7)	0,29
-TVR	5 (5)	1 (2,2)	4 (10,3)		0 (0)	
TLR 1 año (n=100)	3 (3)	1 (2,2)	2 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0,75
ST 1 año (n=100)	2 (2)	0 (0)	2 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0,43
Muerte CV 1 año (n=100)	3 (3)	1 (2,2)	1 (2,6)	1 (11,1)	0 (0)	0,54
Muerte total 1 año (n=100)	8 (8)	3 (6,5)	3 (7,7)	1 (11,1)	1 (16,7)	0,58
ACV 1 año (n=100)	2 (2)	1 (2,2)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1

MACE: evento adverso cardiovascular mayor (major adverse cardiovascular event). IAM: infarto agudo de miocardio. TVR: revascularización de vaso diana (target vessel revascularization). TLR: revascularización de la lesión diana (target lesion revascularization). ST: trombosis del stent (stent thrombosis). CV: cardiovascular. ACV: accidente cerebrovascular.

Los datos expresan media  $\pm$  DE (o mediana  $\pm$  en caso de distribución no ajustada a la normalidad), o n (%).

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de MACE.

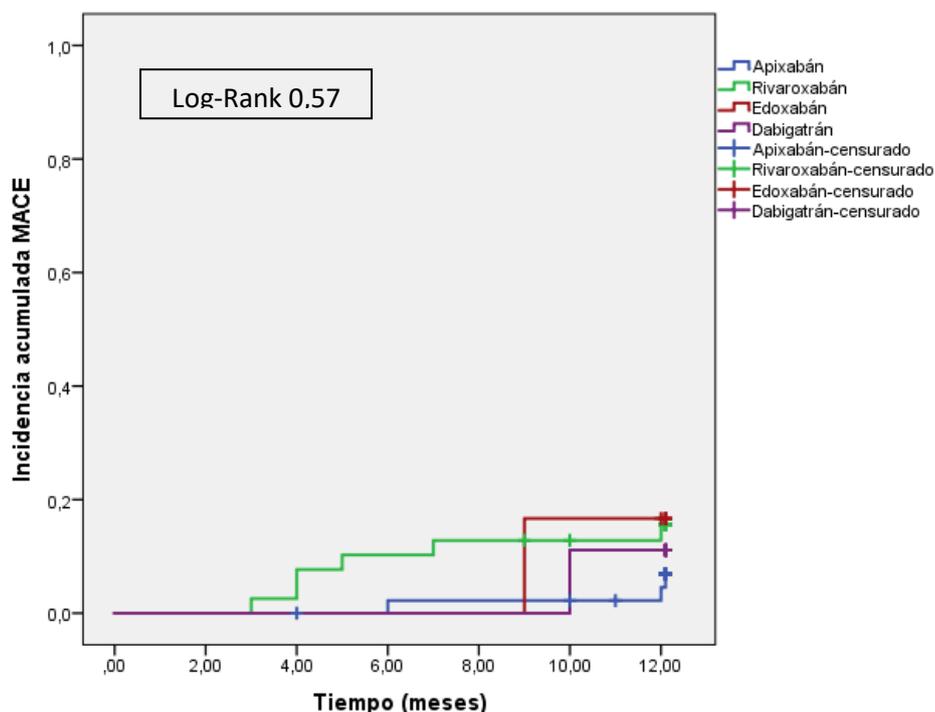
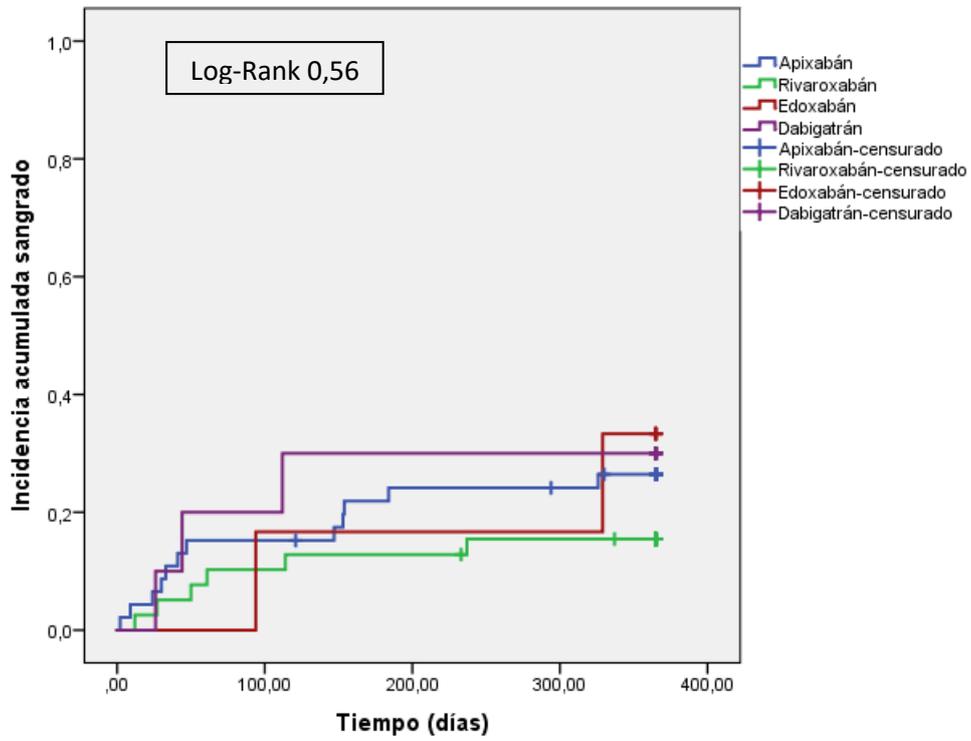


Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de sangrado.



## **DISCUSIÓN:**

El presente estudio permite realizar las siguientes apreciaciones:

1. La duración de los regímenes de TTA ha experimentado una constante reducción en los últimos años, en relación al mayor énfasis en la morbilidad relacionada con los eventos hemorrágicos.
2. Los ACOD presentan un perfil de seguridad y eficacia adecuado y similar entre sí en el contexto de TAT en pacientes con FA no valvular tras ICP.
3. La evaluación de los riesgos hemorrágico, tromboembólico e isquémico es fundamental para la individualización de la TAT.
4. La correcta dosificación de los ACOD es vital para asegurar una adecuada prevención tromboembólica, minimizando el riesgo de sangrado.

El creciente solapamiento de FA y EC presenta un desafío a la hora de balancear los riesgos tromboembólico e isquémico por un lado, y hemorrágico por otro. El desequilibrio de estos aspectos conlleva una elevada morbilidad en los pacientes, y es por ello que la búsqueda de una TAT óptima ha adquirido una importancia capital. Inicialmente se planteó el uso de TTA, consistente en ACO junto con TAPD. Los estudios WOEST (9) e ISAR-TRIPLE (10) arrojaron evidencia con respecto al aumento de la incidencia de sangrado con TTA con respecto a DTA (warfarina con un antiagregante, fundamentalmente clopidogrel), y la similar eficacia de pautas más cortas de TTA; y por tanto apoyaron la recomendación de reducir las indicaciones y duración de la TTA. Por otra parte, 4 ensayos clínicos aleatorizados (PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS y ENTRUST-AF PCI) (11-14) mostraron una mejoría en el perfil de seguridad de los ACOD en TAT en comparación con AVK (warfarina), en relación con eventos hemorrágicos, si bien la potencia de todos ellos fue insuficiente a la hora de valorar eventos isquémicos y embólicos. Actualmente es escasa la evidencia que permita comparar los cuatro ACOD entre sí, tanto en el ámbito de la prevención primaria de fenómenos embólicos en FA, como en el que trata el presente estudio.

La composición y la duración óptimas de la TTA siguen en constante cambio, como es apreciable en las guías de práctica clínica. En las guías europeas de manejo de FA de 2016, se propuso TTA con una duración de 1 mes para ECC, entre 1 y 6 meses para SCA, y hasta 12 meses en caso de SCA con manejo médico; completando un mínimo de 12 meses con DTA en todos los casos (26). La duración recomendada de TTA disminuyó posteriormente a un máximo de 6 meses en las guías de revascularización miocárdica de 2018 y los documentos de TAPD en EC en 2017 y de uso de ACOD en FA de 2018 (2, 15, 27). El consenso europeo más reciente (guías de manejo de

FA de 2020) prioriza la DTA con ACOD, reservando la TTA para la primera semana tras ICP, pudiendo extenderla hasta un máximo de 1 mes en casos de alto riesgo isquémico. (25). Tras la suspensión del primer antiagregante, se recomienda administrar DTA hasta completar un total de 12 meses. En pacientes con alto riesgo isquémico y sin riesgo hemorrágico significativo, no obstante, se puede considerar continuar con DTA pasado el año desde la realización de ICP. Por el contrario, ante riesgo hemorrágico elevado se ha de plantear la suspensión de la antiagregación a los 6 meses, continuando únicamente con ACO.

En este estudio, con pacientes seleccionados entre 2017 y 2022, la pauta más frecuente de TAT consistió en TTA durante 1 mes, seguida de DTA; si bien más de un 35% de los pacientes fueron sometidos a TTA durante más de 1 mes. Es notorio que, en línea con la evolución de la evidencia, a partir de 2020 ningún paciente permaneció más de 1 mes con TTA. Con respecto a los eventos estudiados, al igual que ocurre en el resto de estudios publicados, encontramos una mayor incidencia de sangrado (22,8%) que de eventos isquémicos y tromboembólicos (11%) al año de seguimiento. La ausencia de sangrados de gravedad superior a BARC 3a es congruente con el buen perfil de seguridad de los ACOD. Por otra parte, los eventos tromboembólicos recogidos se distribuyeron de forma homogénea entre los grupos estudiados, mostrando una efectividad similar de todos los anticoagulantes en la prevención de ACV. Cabe mencionar que una de las posibles causas de ausencia de significación es el pequeño tamaño muestral.

El hecho de que la mayor parte de los pacientes recibiera ACO con apixabán es reflejo del uso predominante de este ACOD en nuestro medio. Podemos atribuir este hecho, fundamentalmente, al menor riesgo de sangrado gastrointestinal (el sangrado mayor más frecuente en estos pacientes) con respecto a otros ACOD (28). Por otra parte, el estudio AUGUSTUS fue el único en avalar la eficacia de dosis plenas de un ACOD en el contexto de TTA.

Con respecto a la terapia antiplaquetaria en la TAT, la evidencia apoya el uso de AAS en todo paciente sometido a ICP con implante de stent, incluyendo a aquéllos bajo ACO por FA (29). El inhibidor de P2Y12 más empleado junto a ACO en estos pacientes es clopidogrel, pues fue el antiagregante más frecuentemente usado en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes mencionados previamente (11-14).

Los estudios dedicados a la combinación de prasugrel o ticagrelor con ACO en forma de DTA o TTA son escasos. Únicamente un 1,3% de los pacientes del ensayo PIONEER-AF PCI, un 1,1% de AUGUSTUS, y un 0,5% de ENTRUST-AF PCI, fueron tratados con un régimen que incluía prasugrel. Los estudios relativos a estos antiagregantes son fundamentalmente retrospectivos y unicéntricos, y en ellos se ha observado una mayor incidencia de sangrado, por lo que estos

fármacos son evitados en el contexto de TAT (30-33). No obstante, el estudio AUGUSTUS no mostró un incremento significativo de riesgo hemorrágico en pacientes con ticagrelor, independientemente de si la ACO era con AVK o ACOD. Por ello, si bien no es el inhibidor P2Y12 de elección en este contexto, se podría considerar en pacientes con riesgo isquémico elevado (fundamentalmente SCA con ICP complejo) y riesgo hemorrágico aceptable.

En nuestro estudio, 3 pacientes fueron tratados con TAT que incluía ticagrelor (1 con DTA y 2 con TTA). Ningún paciente recibió prasugrel. No existieron diferencias significativas en cuanto a incidencia de MACE o sangrados. Se trataba de pacientes con riesgo isquémico elevado (EC multivaso, lesión de TCI y ausencia de revascularización completa).

Como hemos visto, la evaluación de los riesgos hemorrágico, tromboembólico e isquémico es fundamental para la elección de un régimen de TAT. Esta valoración es dificultosa, no obstante, pues existe un solapamiento entre múltiples factores de riesgo que definen los riesgos mencionados. Esto explica que las guías recomienden la utilización de escalas de riesgo de sangrado para identificar factores modificables o pacientes que requieren un seguimiento más estrecho, y no para establecer la contraindicación de ACO; pues pacientes con puntuaciones elevadas manifiestan de forma simultánea un riesgo isquémico elevado.

No existe una escala o herramienta que permita definir riesgo hemorrágico de forma idónea, por lo que éste debe valorarse teniendo en cuenta los factores de riesgo que las componen de forma individualizada. Existen estudios que sugieren que cuando los riesgos hemorrágico e isquémico coexisten, prevalece el primero, siendo éste el que debe dirigir la decisión de la composición y duración de la TAT (34). En este estudio se incluyeron la escala HAS-BLED, así como ARC-HBR para valorar el riesgo de sangrado. De esta manera, en nuestro estudio una elevada proporción de pacientes (73,3%) presentaron un riesgo hemorrágico elevado (definido por la ARC-HBR) sin diferencias significativas entre los cuatro grupos estudiados.

El riesgo isquémico tiene que ver con la complejidad de la EC, su forma de presentación (SCA o ECC), y la complejidad del ICP. Se pueden diferenciar, por otra parte, factores de riesgo asociados con trombosis coronaria de forma temprana (SCA, ST previa, complejidad del ICP) y tardía (IAM previo, EC multivaso, DM, ERC...) (35). Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron un riesgo isquémico elevado, con cerca de un 30% de prevalencia de ERC, un 40% de IAM previo, más de un 75% de SCA como indicación de ICP y una mediana de 2 vasos afectados por paciente. Existió revascularización de bifurcación arterial en un 10%, lesión de TCI en un 13% y reestenosis de stent previo en otro 13%.

Con respecto al riesgo tromboembólico, referido a la incidencia de eventos embólicos en relación con la FA, establece la indicación de ACO y se ha de reevaluar de forma periódica. En algunos pacientes con FA no valvular se puede llevar a cabo una reducción en la dosis de ACOD, con el objetivo de reducir la incidencia de eventos hemorrágicos. Cada ACOD presenta unos criterios de reducción de dosis específicos, según ciertos factores de riesgo observado en ensayos clínicos. No obstante, se ha observado una infradosificación significativa en la práctica clínica habitual, con aproximadamente 1 de cada 7 pacientes recibiendo dosis reducida, y más de la mitad de los mismos fuera de los criterios correspondientes del anticoagulante (36). Salvo en el estudio AUGUSTUS, en el resto de estudios publicados hasta la fecha, existe una infradosificación en la dosis de ACOD en contexto de TTA. Sin embargo, las últimas recomendaciones hacen hincapié en que la dosis de ACOD empleada debe ser la que corresponde al paciente. En caso contrario, el riesgo de eventos embólicos estaría incrementado, por lo que no se debe disminuir la dosis por coexistir con TAPD.

En el estudio PIONEER-AF se estudiaron dos regímenes de rivaroxabán (15 mg cada 24 horas con un antiagregante, y 2,5 mg cada 12 horas con TAPD). De ellos, únicamente el primero ha demostrado una reducción de embolismos en el contexto de FA, por lo que es el de elección en DTA. REDUAL-PCI evaluó dabigatrán 150 mg cada 12 horas y 110 mg cada 12 horas, ambos con un antiagregante. Se observó un aumento de la incidencia de eventos isquémicos en el segundo grupo, aunque no fue estadísticamente significativa, por lo que la dosis de 110 mg debería reservarse para casos de alto riesgo hemorrágico. En el caso de AUGUSTUS, se estudió apixabán 5 mg o 2,5 mg cada 12 horas (dosis completa que correspondiera en cada paciente), en combinación con un inhibidor de P2Y12 o TAPD. Se demostró una mejor seguridad de DTA en comparación con TTA, independientemente de la dosis de apixabán empleada, teniendo en cuenta que la dosificación reducida se llevó a cabo siguiendo los criterios específicos del anticoagulante. En ENTRUST-AF PCI, se aleatorizaron pacientes a un grupo de edoxabán (dosis de 60 mg o de 30 mg según los criterios del ACOD) con inhibidor de P2Y12, y otro grupo de TTA con VKA. Los resultados favorables hacia edoxabán hacen viables ambas dosis, siempre y cuando la reducción se lleve a cabo en pacientes que cumplan los criterios especificados en el ensayo pivotal del fármaco (37). Dado que ninguno de los ensayos compara directamente DTA y TTA con ACOD y sus diferentes dosis, el régimen a emplear queda a juicio del clínico. En nuestro estudio se observa una tendencia a la reducción de dosis, con únicamente un 35% de pacientes sometidos a dosis plenas de ACO. De los 4 grupos, apixabán se asoció a una mayor frecuencia de dosis completa (56%), probablemente por la mayor evidencia arrojada por AUGUSTUS respecto a dicha combinación. Conviene asimismo tener en cuenta la gran variabilidad en el

régimen de TAT de los pacientes de nuestro estudio, con mayor infradosificación de ACOD y pautas más largas de TTA y DTA en los años iniciales, y dosis ajustadas al paciente y pautas más cortas de TTA y DTA los últimos años, conforme lo indicado en guías y recomendaciones de expertos.

Dentro de los posibles escenarios de coincidencia de EC y FA, se encuentra la FA de novo en la fase aguda de un SCA, o durante los primeros 12 meses tras la revascularización. Esta arritmia implica un mayor riesgo de mortalidad, hospitalización, eventos tromboembólicos y sangrado que en pacientes con SCA sin la misma, siendo la incidencia similar en FA ya conocida (38). Aun así, las guías de manejo de SCACEST mencionan la ACO para estos pacientes con una clase de recomendación IIa (39). En un registro japonés se observó que menos de un tercio de los pacientes en esta situación recibieron ACO, a pesar de que la mayoría contaban con una puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC  $\geq 2$  (40). La mayor parte de pacientes en los que se lleva a cabo ICP de forma no programada reciben TAPD con prasugrel o ticagrelor. Por tanto, la aparición de FA implica la necesidad de realizar cambio a clopidogrel, a excepción de casos de riesgo isquémico elevado y hemorrágico bajo. Además, se ha de reestructurar la TAT previamente planificada, para incluir ACO. En pacientes en los que se detecte FA pasado el primer mes desde la revascularización percutánea, el régimen más aceptado consiste en DTA manteniendo el inhibidor de P2Y<sub>12</sub> (41,27). En nuestro estudio, hubo una incidencia de FA de novo en SCA del 36%, con 2 casos de debut de la arritmia meses después del ICP. De los pacientes que iniciaron TAPD con AAS y ticagrelor, se tuvo que realizar switch a clopidogrel en 10 casos, quedando 3 pacientes con TAT incluyendo el anterior antiagregante. Las pautas de TAT consistieron en TTA en un 92% de los casos, y DTA en el resto. La duración más frecuente de la TTA fue de 1 mes (52%), y en un 40% de los pacientes la pauta fue más larga. No existieron diferencias significativas en la composición o duración de la TAT entre los distintos ACOD.

Así pues, la TAT en pacientes con FA no valvular y EC es compleja e implementarla de forma adecuada requiere sopesar de forma exhaustiva las características clínicas del paciente, de la EC, del procedimiento de revascularización, individualizando así la elección del esquema terapéutico a usar y su duración. La TTA es útil en el periodo agudo, pero se ha de minimizar su duración por el riesgo de sangrado excesivo, pasando a DTA. En todos los casos, los ACOD han demostrado un perfil de seguridad y eficacia adecuado que los hace preferible a AVK. La elección de uno u otro dependerá fundamentalmente de variables dependiente del paciente, así como del resto del tratamiento administrado.

**LIMITACIONES:**

En cuanto a las limitaciones del estudio, destacar su naturaleza retrospectiva y observacional. Dado que el muestreo tuvo lugar a través de la información recogida en los informes de alta hospitalaria, el número de pacientes seleccionados no refleja la frecuencia real de ACO con ACOD tras ICP en nuestros centros. El reducido tamaño muestral no permitió obtener la significación estadística para las diferencias observadas en las principales variables. Por otro lado, el seguimiento retrospectivo implicó una dificultad a la hora de asegurar el cumplimiento de la TAT por parte de los pacientes, así como para detectar cambios en la misma.

**CONCLUSIONES:**

En nuestro medio, el ACOD más empleado en pacientes con FA tratados con stent es apixabán. La duración de TTA más empleada en los últimos años es de 1 mes. No encontramos diferencias en la incidencia de MACE y sangrado entre los ACOD empleados.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 12th edition. Philadelphia: Elsevier Science, 2011.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87-165.
3. Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al. REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156:855–63.
4. Connolly S, Pogue J, Hart R, 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*. 2006;367:1903-12.
5. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084–9.
6. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. 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;137:263-72.
7. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2199–204.
8. Qiu M, Li Y, Na K, et al. A Novel Multiple Risk Score Model for Prediction of Long-Term Ischemic Risk in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the I-LOVE-IT 2 Trial. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:1-9.
9. 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. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
10. 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.
11. 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.
12. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24.
13. 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.
14. Vranck 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. *Lancet*. 2019;394(10206):1335-43.

15. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
16. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020;42(14):1289-367.
17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139-e228.
18. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736–2747.
19. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation.* 2018;137(24):2635-50.
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40:237-69.
21. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, et al. Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials. An Academic Research Consortium Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(9):679-91.
22. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J.* 2019;40(31):2632-53.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010;138(5):1093-100.
24. Costa F, Van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;289:1025-34.
25. 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;42(5):373-498.
26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
28. Chen X, Wang L, Li H, et al. Comparative differences in the risk of major gastrointestinal bleeding among different direct oral anticoagulants: An updated traditional and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1-11.

29. Capodanno D, Huber K, Mehran R, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):83-99.
30. Verlinden NJ, Coons JC, Iasella CJ, et al. Triple Antithrombotic Therapy With Aspirin, P2Y12 Inhibitor, and Warfarin After Percutaneous Coronary Intervention: An Evaluation of Prasugrel or Ticagrelor Versus Clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(6):546-51.
31. 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(20):2060-6.
32. Kitahara H, Tateishi K, Shiko Y, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between low-dose prasugrel and clopidogrel as part of triple antithrombotic therapy in patients requiring oral anticoagulant therapy and percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2022;17(7):e0272140.
33. Kirolos I, Ifedili I, Maturana M, et al. Ticagrelor or prasugrel vs. clopidogrel in combination with anticoagulation for treatment of acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Ann Transl Med*. 2019;7(17):406-10.
34. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, et al. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):741-54.
35. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
36. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007633.
37. 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.
38. Yu S, Li C, Guo H. Oral anticoagulant therapy for patients with new-onset atrial fibrillation following acute myocardial infarction: A narrative review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1046298.
39. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2017;39(21):119-77.
40. Obayashi Y, Shiomi H, Morimoto T, et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e021417.
41. Greco A, Capodanno D. Therapeutic uncertainties: first finding of atrial fibrillation in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Supplement I):143-6.