

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Uso de triple terapia antitrombótica en pacientes con antecedente de evento cardiovascular mayor

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Javier Arguedas Rojas

2024

Hoja de aprobación del comité asesor

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Dr. Carlos Araya Fonseca
Director Posgrado de Especialidades Médicas

Dr. Josué Campos Chinchilla
Lector

Dr. Julián Peña Varela
Coordinador Posgrado en Medicina Interna

Dr. Andrés Romero Polini
Tutor Académico

Dr. Javier Arguedas Rojas
Sustentante

Carta de revisión filológica

San José, 17 de octubre de 2024

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Presente

Sirva la presente para saludarlos y expresar que en mi calidad de Licenciado en Filología he revisado la redacción, ortografía y estilo del Trabajo Final de Graduación titulado: **“Uso de triple terapia antitrombótica en pacientes con antecedente de evento cardiovascular mayor”**, realizado por el sustentante Javier Arguedas Rojas. Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna. Por lo tanto, se puede dar fe del correcto español que este contiene.

Sin otro apartado por indicar, a continuación, me suscribo,



Lic. Jorge Arturo Romero Zúñiga
Número de cédula: 19350779
Filólogo

Jorge Arturo Romero Zúñiga, Colypro: 82274, celular: 8354-4669, correos electrónicos:
jorge.romerozuniga@ucr.ac.cr romero.arz@gmail.com número de empleado UCR: 1049774

Agradecimientos

A la Universidad de Costa Rica, por darme el privilegio de estudiar la carrera de Medicina y el posgrado de Medicina Interna.

Al Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, que ha sido mi casa de formación desde el pregrado hasta el posgrado.

Al Dr. Romero Polini, quien no solamente se ha desempeñado como tutor de esta tesis, sino que ha tenido un rol de mentor muy valioso para mi formación académica y personal. Su guía y consejos han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros de residencia de Medicina Interna y subespecialidades, quienes formaron parte de una experiencia inolvidable y con quienes formé vínculos que durarán para toda la vida.

Dedicatoria

A mis padres, Javier Arguedas Ruano y Maritza Rojas Quirós, quienes me han brindado su apoyo incondicional durante toda la carrera y me han impulsado en todos y cada uno de mis proyectos.

A mi hermano, Diego Arguedas Rojas, quien siempre ha estado a mi lado y en quien siempre he encontrado palabras de aliento y apoyo.

A mi novia, Beatriz Jiménez Martínez, quien ha sido una inspiración por su fortaleza y una fuente de amor y comprensión constantes durante este proceso.

Índice general

Portada.....	I
Hoja de aprobación del comité asesor.....	II
Carta de revisión filológica.....	III
Agradecimientos.....	IV
Dedicatoria.....	V
Índice general.....	VI
Índice de tablas, figuras e ilustraciones.....	VIII
Resumen.....	1
Abstract.....	2
Abreviaturas.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	6
Metodología.....	7
Marco teórico.....	13
Sección 1. Fármacos antitrombóticos.....	13
1.1 Antiagregantes plaquetarios.....	13
1.2 Anticoagulantes orales directos.....	22
Sección 2. Terapia combinada.....	24
Sección 3. Revisión de los principales estudios controlados aleatorizados.....	30
Sección 4. Revisión de los principales metaanálisis.....	44

Sección 5. Recomendaciones basadas en la evidencia.....	51
Conclusiones.....	53
Bibliografía.....	55

Índice de tablas, figuras e ilustraciones

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de información.....	9
Figura 1. Flujograma PRISMA.....	11
Tabla 2. Niveles de evidencia y grado de recomendación de los estudios incluidos en la revisión.....	12
Figura 2. Mecanismo de acción de AAS.....	15
Figura 3. Mecanismo de acción de los inhibidores del receptor P2Y12.....	16
Tabla 3. Estudios de antiagregación plaquetaria en enfermedad cerebrovascular.....	18
Figura 4. Mecanismos de acción de los anticoagulantes orales directos.....	23
Tabla 4. Resumen de los estudios controlados sobre utilización de triple terapia antitrombótica.....	40

Resumen

La utilización de triple terapia antitrombótica, al combinar un anticoagulante oral directo y doble antiagregación plaquetaria, ha ganado popularidad durante la última década y ha sido recomendada en múltiples guías clínicas para aquellos pacientes quienes han sufrido eventos cardiovasculares mayores como infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y trombosis del stent. Por lo tanto, el objetivo de estas terapias es la reducción de la formación de coágulos en el contexto de pacientes con un alto riesgo trombotico. Sin embargo, el beneficio neto obtenido en los estudios ha sido contrarrestado por un alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas.

Por ende, el presente trabajo es una revisión sistemática no metaanalítica de la literatura de los últimos diez años, incluidos algunos estudios controlados aleatorizados de relevancia de mayor antigüedad, sobre la utilización, la eficacia y las complicaciones del uso de la triple terapia antitrombótica en el contexto del paciente con un alto riesgo cardiovascular. Para obtener, resumir y analizar la evidencia se utilizó una metodología mixta por medio de los postulados de PRISMA y GRADE.

Por su parte, este estudio concluye que si bien es cierto la utilización de triple terapia antitrombótica parece tener beneficios en cuanto a la disminución de la incidencia de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con un alto riesgo cardiovascular, el aumento del riesgo de eventos hemorrágicos mayores o que comprometen la vida de los pacientes ha sido un hallazgo consistente el cual limita su recomendación a la población general. Es posible la existencia de un subgrupo de pacientes en los cuales la utilización de esta terapia tenga un beneficio neto mayor. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios publicados hasta el momento limita la posibilidad de brindar una recomendación para discernir a estos pacientes.

Abstract

The use of triple antithrombotic therapy, combining a direct oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy, has gained popularity over the last decade and has been recommended in multiple clinical guidelines for patients who have suffered major cardiovascular events such as ST-elevation myocardial infarction, non-ST-elevation myocardial infarction, and stent thrombosis. The goal of these therapies is to reduce clot formation in patients with a high thrombotic risk. However, the net benefit observed in studies has been offset by a high risk of bleeding complications.

This paper is a non-meta-analytic systematic review of the literature from the past ten years, including some older relevant randomized controlled trials, on the use, efficacy, and complications of triple antithrombotic therapy in the context of patients with high cardiovascular risk. A mixed methodology was used to gather, summarize, and analyze the evidence, following the PRISMA and GRADE guidelines.

This study concludes that while the use of triple antithrombotic therapy appears to have benefits in reducing the incidence of recurrent ischemic events in patients with high cardiovascular risk, the increased risk of major or life-threatening bleeding events has been a consistent finding that limits its recommendation for the general population. There may be a subgroup of patients in whom this therapy provides a greater net benefit; however, the heterogeneity of the published studies to date limits the ability to make a recommendation to identify these patients.

Abreviaturas

AAS	Ácido acetil salicílico
ADP	Adenosina difosfato
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
BID	Dos veces cada día
CI	Índice de confianza
COX-1	Ciclooxigenasa-1
DAPT	Terapia de doble antiagregación plaquetaria
DES	Stent liberador de fármaco
DOAC	Anticoagulantes orales directos
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICT	Isquemia cerebral transitoria
IMC	Índice de masa corporal
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCI	Intervención coronaria percutánea
RR	Riesgo relativo
TAT	Terapia antritrombótica triple
TIMI	Criterios de <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>

Introducción

Los agentes antitrombóticos, compuestos por los antiagregantes plaquetarios y los fármacos anticoagulantes, son terapias comúnmente prescritas por el personal médico alrededor del mundo en respuesta a una amplia variedad de enfermedades del aparato cardiovascular y de índole trombótica, tales como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar aguda (1–3).

Por ende, el uso de terapia de anticoagulación y de la terapia antiplaquetaria en el manejo de las enfermedades cardiovasculares ha sido asociado con resultados favorables para los pacientes tanto a corto como a largo plazo. A pesar de esto, hay grupos de pacientes con un riesgo más alto de sufrir complicaciones hemorrágicas como ictus hemorrágicos, sangrados intracraneales y sangrados gastrointestinales. Desafortunadamente, no existe un consenso en la literatura sobre el mejor abordaje terapéutico para estos pacientes, en lo referente a la utilización de un único agente antitrombótico, doble terapia antiplaquetaria, terapia dual con anticoagulación y antiagregación o terapia antitrombótica triple (4).

Sin embargo, la combinación de agentes antitrombóticos es una estrategia atractiva para reducir el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares mayores. Asimismo, la utilización de la triple terapia antitrombótica en el contexto del paciente que ha sufrido un evento cardiovascular adverso surge a partir de la premisa de que la intensificación de la terapia en individuos de alto o muy alto riesgo trombótico, se traduciría en la reducción de complicaciones tales como síndrome coronario agudo, infarto agudo al miocardio, trombosis de stent o desarrollo de un evento cerebrovascular. Sin embargo, los beneficios de esa intensificación en comparación con una combinación de doble terapia convencional (anticoagulación más un antiagregante plaquetario) ha tenido resultados no concluyentes, especialmente, en cuanto al balance riesgo beneficio. Concretamente, en la aparición de un mayor número de complicaciones como el desarrollo de sangrado mayor reportado en incrementos de hasta dos o tres veces (5–12).

En el contexto de los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea, se estima que hasta un 10 % tienen al menos una indicación para la necesidad de anticoagulación. Particularmente, la fibrilación atrial no valvular la más frecuente (9,13–16). Tradicionalmente, se ha utilizado la warfarina como anticoagulante de elección para el paciente con fibrilación atrial, pero recientemente se ha demostrado que la utilización de anticoagulantes orales directos es tan segura y eficaz como el uso de antagonistas de la vitamina K. En suma, el hecho de que son fármacos que han resultado ser mucho más convenientes para

aspectos de adherencia, pues no requieren monitorización seriada para determinar su rango terapéutico y tienen una cantidad menor de interacciones farmacológicas (13,17).

Ahora bien, sin considerar los resultados de los estudios que involucran comparaciones entre terapia dual o triple terapia antitrombótica hasta el momento, existe una tendencia al uso de anticoagulantes orales directos y a una disminución en el uso de los antagonistas de la vitamina K, por lo tanto, resulta fundamental una comprensión adecuada de la farmacología, eficacia y efectos adversos de estos fármacos, principalmente cuando se utilizan en las combinaciones mencionadas (18,19).

Se ha demostrado que el uso de un antiagregante plaquetario en combinación con un DOAC es tan seguro como la utilización de triple terapia antitrombótica en cuanto a eventos hemorrágicos. Sin embargo, la mayoría de los trabajos enfocados en este carecen de poder estadístico suficiente para determinar la superioridad o al menos la no inferioridad para desenlaces varios, a saber, la recurrencia de eventos tromboticos, hospitalizaciones, trombosis del stent y muerte, además de que presentan otras limitaciones tales como la dosificación variable de los fármacos utilizados para cada estudio, los tamaños de las poblaciones estudiadas y la metodología individual (3,12,13,19).

No está clara la duración ideal de la triple terapia antitrombótica en el contexto del paciente que ha sufrido un evento cardiovascular mayor, pues existen recomendaciones de utilizar hasta 12 meses o más de terapia triple en pacientes seleccionados. Sin embargo, se ha reportado en múltiples trabajos que, en pacientes con bajo riesgo isquémico y alto riesgo hemorrágico, es segura la utilización de solamente 1 mes de esta terapia (7,9,20).

Por su parte, el enfoque de este trabajo es la caracterización de la eficacia y de las complicaciones de la utilización de la terapia antitrombótica triple en el contexto del paciente quien ha sufrido un evento cardiovascular mayor, en pocas palabras, el más constante en la literatura, el síndrome coronario agudo.

Objetivos

Objetivo general

Describir el perfil farmacológico de la combinación de triple terapia antitrombótica (doble antiagregación plaquetaria más anticoagulación con un anticoagulante oral directo) en el contexto del paciente que ha sufrido un infarto agudo al miocardio reciente.

Objetivos específicos

1. Investigar la eficacia del uso de triple terapia antitrombótica en adultos posterior a un evento cardiovascular mayor en cuanto a mortalidad y complicaciones cardiovasculares.
2. Examinar el tipo de población más beneficiada por el uso de triple terapia antitrombótica respecto a la terapia antitrombótica convencional posterior a un infarto agudo al miocardio.
3. Identificar la duración óptima de la triple terapia antitrombótica en los pacientes posterior a un evento cardiovascular mayor.
4. Determinar cuáles son los efectos adversos más frecuentes y de mayor gravedad con el uso de triple terapia antitrombótica.

Metodología

El presente trabajo constituye una revisión sistemática literaria o no metaanalítica. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con la meta de identificar la evidencia que responda los objetivos de esta revisión y se complementó con una estrategia tipo “paraguas” en la cual se buscaron revisiones sistemáticas literarias, metaanalíticas y estudios controlados aleatorizados, para determinar la presencia de posibles citas relevantes incluidas en las mismas.

Así mismo, la búsqueda de bibliografía fue realizada en la base de datos PubMed. Los términos de búsqueda usados para efectos de esta revisión se obtuvieron utilizando la base de términos médicos MeSH (de las siglas en inglés Medical Subject Headings).

Los términos de búsqueda en la base de términos médicos MeSH fueron:

Anticoagulants OR Anticoagulant Drug Or Drug, Anticoagulant OR Anticoagulant Agent OR Anticoagulation Agents OR Agents, Anticoagulation OR Anticoagulant Drugs OR Drugs, Anticoagulant OR Anticoagulant Agents OR Agents, Anticoagulant OR Anticoagulant OR Indirect Thrombin Inhibitors OR Inhibitors, Indirect Thrombin OR Thrombin Inhibitors, Indirect AND Platelet Aggregation Inhibitors OR Blood Platelet Aggregation Inhibitors OR Blood Platelet Antiaggregants OR Antiaggregants, Platelet OR Platelet Antiaggregants OR Blood Platelet Aggregation Inhibitor OR Blood Platelet Antiaggregant OR Antiaggregant, Blood Platelet OR Platelet Antiaggregant, Blood OR Platelet Aggregation Inhibitor Or Aggregation Inhibitor, Platelet OR Inhibitor, Platelet Aggregation OR Platelet Antiaggregant OR Antiaggregant, Platelet OR Platelet Antagonists OR Blood Platelet Antagonists OR Platelet Antagonist OR Antagonist, Platelet Or Blood Platelet Antagonist OR Antagonist, Blood Platelet OR Platelet Antagonist, Blood OR Platelet Inhibitors OR Platelet Inhibitor OR Inhibitor, Platelet OR Antiplatelet Agents OR Antiplatelet Drugs OR Antiplatelet Agent OR Agent, Antiplatelet OR Antiplatelet Drug OR Drug, Antiplatelet OR Protease-Activated Receptor-1 Antagonists OR Protease Activated Receptor 1 Antagonists OR PAR-1 Antagonists OR PAR 1 Antagonists AND Cardiovascular Diseases OR Cardiovascular Disease OR Disease, Cardiovascular OR Cardiac Events OR Cardiac Event OR Event, Cardiac OR Adverse Cardiac Event OR Adverse Cardiac Events OR Cardiac Event, Adverse OR Cardiac Events, Adverse OR Major Adverse Cardiac Events

Como parte del refinamiento de la búsqueda en MeSH, se utilizaron los siguientes modificadores:

Anticoagulants/administration and dosage OR Anticoagulants/adverse effects OR Anticoagulants/analysis OR Anticoagulants/classification OR Anticoagulants/pharmacokinetics OR Anticoagulants/pharmacology OR Anticoagulants/therapeutic use OR Anticoagulants/toxicity AND Platelet Aggregation Inhibitors/administration and dosage OR Platelet Aggregation Inhibitors/adverse effects OR Platelet Aggregation Inhibitors/classification OR Platelet Aggregation Inhibitors/metabolism OR Platelet Aggregation Inhibitors/pharmacokinetics OR Platelet Aggregation Inhibitors/pharmacology OR Platelet Aggregation Inhibitors/therapeutic use OR Platelet Aggregation Inhibitors/toxicity AND Cardiovascular Diseases/classification OR Cardiovascular Diseases/complications OR Cardiovascular Diseases/drug therapy OR Cardiovascular Diseases/epidemiology OR Cardiovascular Diseases/mortality OR Cardiovascular Diseases/pathology OR Cardiovascular Diseases/physiopathology OR Cardiovascular Diseases/prevention and control OR Cardiovascular Diseases/therapy

La estrategia de la búsqueda de la información se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de información.

1. Anticoagulants (Mesh)
2. Anticoagulant Drug Or Drug, Anticoagulant OR Anticoagulant Agent OR Anticoagulation Agents OR Agents, Anticoagulation OR Anticoagulant Drugs OR Drugs, Anticoagulant OR Anticoagulant Agents OR Agents, Anticoagulant OR Anticoagulant OR Indirect Thrombin Inhibitors OR Inhibitors, Indirect Thrombin OR Thrombin Inhibitors, Indirect
3. "administration and dosage" OR "adverse effects" OR "analysis" OR "classification" OR "pharmacokinetics" OR "pharmacology" OR "therapeutic use" OR "toxicity"
4. #1 OR #2
5. #4 AND #3
6. Platelet Aggregation Inhibitors (Mesh)
7. Blood Platelet Aggregation Inhibitors OR Blood Platelet Antiaggregants OR Antiaggregants, Platelet OR Platelet Antiaggregants OR Blood Platelet Aggregation Inhibitor OR Blood Platelet Antiaggregant OR Antiaggregant, Blood Platelet OR Platelet Antiaggregant, Blood OR Platelet Aggregation Inhibitor Or Aggregation Inhibitor, Platelet OR Inhibitor, Platelet Aggregation OR Platelet Antiaggregant OR Antiaggregant, Platelet OR Platelet Antagonists OR Blood Platelet Antagonists OR Platelet Antagonist OR Antagonist, Platelet Or Blood Platelet Antagonist OR Antagonist, Blood Platelet OR Platelet Antagonist, Blood OR Platelet Inhibitors OR Platelet Inhibitor OR Inhibitor, Platelet OR Antiplatelet Agents OR Antiplatelet Drugs OR Antiplatelet Agent OR Agent, Antiplatelet OR Antiplatelet Drug OR Drug, Antiplatelet OR Protease-Activated Receptor-1 Antagonists OR Protease Activated Receptor 1 Antagonists OR PAR-1 Antagonists OR PAR 1 Antagonists
8. "administration and dosage" OR "adverse effects" OR "classification" OR "metabolism" OR "pharmacokinetics" OR "pharmacology" OR "therapeutic use" OR "toxicity"
9. #6 OR #7
10. #9 AND #8
11. Cardiovascular Diseases (Mesh)
12. Cardiovascular Disease OR Disease, Cardiovascular OR Cardiac Events OR Cardiac Event OR Event, Cardiac OR Adverse Cardiac Event OR Adverse Cardiac Events OR Cardiac Event, Adverse OR Cardiac Events, Adverse OR Major Adverse Cardiac Events
13. "classification" OR "complications" OR "drug therapy" OR "epidemiology" OR "mortality" OR "pathology" OR "physiopathology" OR "prevention and control" OR "therapy"
14. #11 OR #12
15. #14 AND #13
16. #5 AND #10 AND #15

Dentro de las condiciones de búsqueda, se tomó en cuenta la bibliografía de los últimos 10 años, pero se incluyeron dos estudios de gran importancia histórica publicados hasta el año 2012. Además, se limitó el idioma a trabajos en inglés, español y que solo incluyeran pacientes adultos mayores a 18 años.

Según lo anterior, el cuerpo de la evidencia se analizó siguiendo una metodología mixta de los postulados PRISMA (Imagen 1) y GRADE (tabla 2). Los estudios incluidos en la revisión se clasificaron en cuanto a nivel de evidencia y grado de recomendación según el Centro de Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford. Para establecer la calidad de la evidencia, se evaluó la calidad de los Metaanálisis con base en la heterogeneidad y en si incluyeron únicamente estudios controlados aleatorizados o no aleatorizados. La calidad de los ensayos clínicos controlados y no controlados, se evaluó con la escala de Jadad.

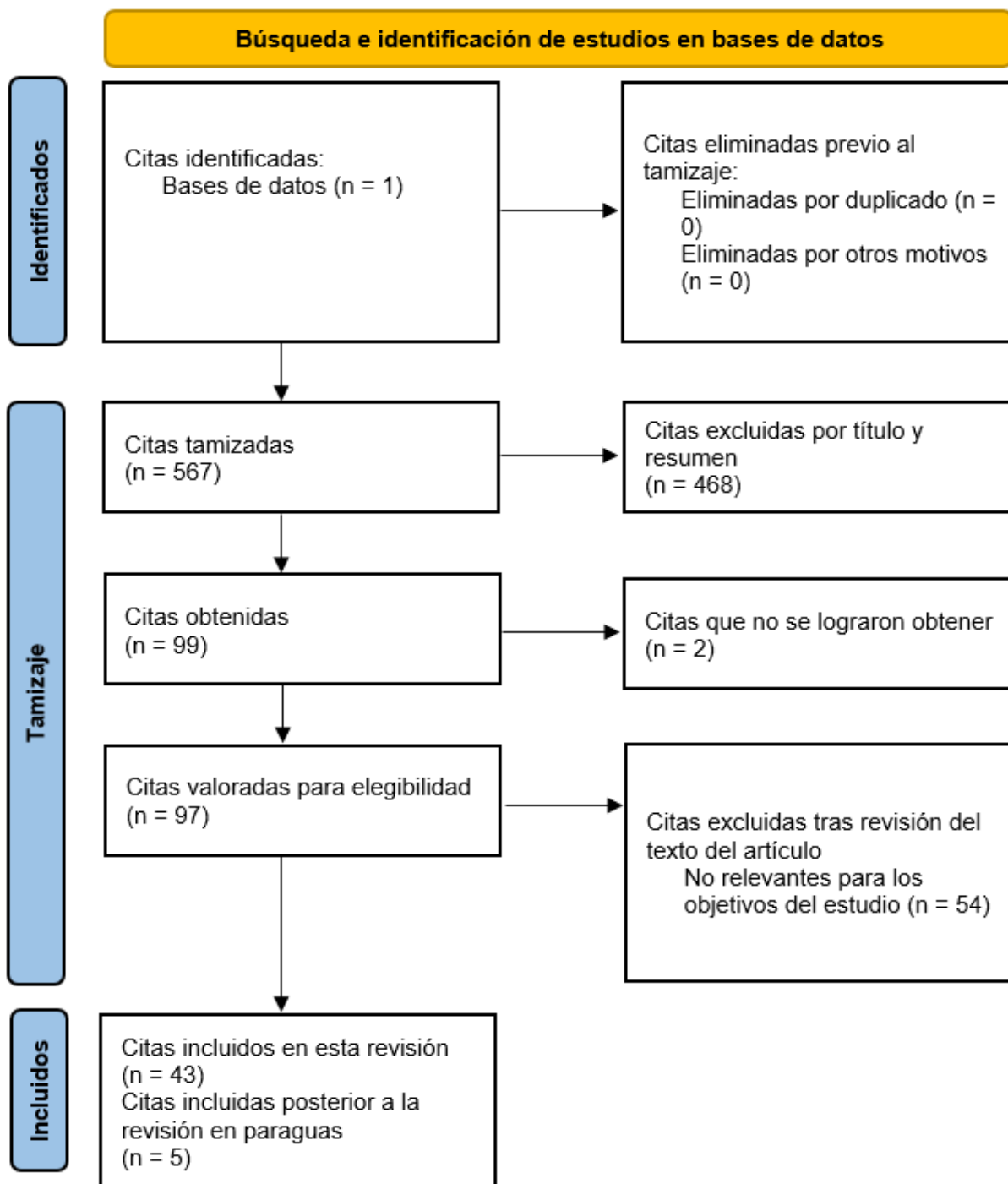


Figura 1. Flujograma Prisma. Elaboración propia.

Tabla 2. Niveles de evidencia y grado de recomendación de los estudios incluidos en la revisión.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Número de estudios incluidos
A	1A	Meta análisis de estudios controlados aleatorizados	8
	1B	Estudios controlados aleatorizados de buena calidad	7
B	2A	Meta análisis de estudios de cohorte	1
	2B	Estudios controlados aleatorizados de baja calidad o Estudios de cohorte único	20
	3A	Meta análisis de estudios de casos y controles	0
	3B	Estudios de casos y controles	0
C	4	Series de casos, Estudios de cohorte o Estudios de casos y controles de mala calidad	9
D	5	Opiniones de expertos, Revisiones sistemáticas no meta analíticas, guías clínicas, libros y manuales	3

Marco teórico

Sección 1. Fármacos antitrombóticos

La trombosis es un proceso que puede ocurrir tanto en vasos arteriales como venosos. En las arterias este proceso suele ser secundario a la aterosclerosis y la disrupción de la placa aterosclerótica, con un consecuente proceso de inflamación, activación plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación. Estos fenómenos han sido ampliamente descritos y son la causa de la enfermedad coronaria que culmina en síndrome coronario agudo e infarto agudo al miocardio (3,21).

Por lo tanto, en el presente trabajo se abarcará el tema de la terapia de antiagregación plaquetaria desde el punto de vista del uso de ácido acetil salicílico y antagonistas del receptor P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). En cuanto a las terapias de anticoagulación, la revisión se enfocará en la utilización del grupo de fármacos conocidos como anticoagulantes orales directos (apixabán, rivaroxabán, edoxabán, betrixabán, dabigatrán). Hasta un 30 % de los pacientes con fibrilación atrial tienen enfermedad arterial coronaria concomitante.

En el contexto del paciente con fibrilación atrial y enfermedad arterial coronaria que ameritó una intervención coronaria percutánea con colocación de stent, la anticoagulación es superior para reducir el riesgo de ictus isquémico, pero la DAPT es superior con respecto a la anticoagulación para reducir el riesgo de trombosis del stent. Históricamente, también se ha considerado que es una población de alto riesgo trombótico y que se podría beneficiar de la utilización de triple terapia antitrombótica posterior a una intervención coronaria percutánea. Sin embargo, el régimen antitrombótico óptimo aun no es claro (1,21–24).

1.1 Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios han sido ampliamente utilizados en el contexto clínico de la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, incluidos los síndromes coronarios agudos, la enfermedad arterial coronaria estable, el ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica (1,25).

El ácido acetil salicílico (AAS) fue fabricado por primera vez en 1897 por Felix Hoffmann, un químico de un laboratorio farmacéutico alemán y fue comercializada dos años más tarde con el nombre de aspirina. Este fármaco se ha utilizado en el tratamiento de diversas manifestaciones clínicas y enfermedades como la fiebre, la migraña, el dolor, la artritis reumatoide, la fiebre reumática, el infarto agudo al miocardio y en la prevención primaria del riesgo cardiovascular (25–27). A pesar de ser un fármaco tan antiguo y con una amplia variedad de indicaciones de uso, aun quedan algunos vacíos de conocimiento en cuanto a su mecanismo de acción, el cual no es tan sencillo como inicialmente se había pensado (26).

Por su parte, el AAS actúa como un agente acetilador que forma un enlace covalente con el sitio activo de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la inhibe irreversiblemente, a su vez bloquea así el acceso del ácido araquidónico al sitio catalítico, por lo tanto, inhibe la producción de prostaglandina H_2 , la cual es un precursor del tromboxano A_2 . Esto reduce la capacidad de las plaquetas de liberar gránulos densos y llevar a cabo sus funciones normales al ser activadas. Además, el AAS tiene el efecto agregado de acetilar otras proteínas responsables de la coagulación de la sangre, incluido el fibrinógeno. Se ilustra de forma sencilla el mecanismo anterior en la figura 2 (25,26).

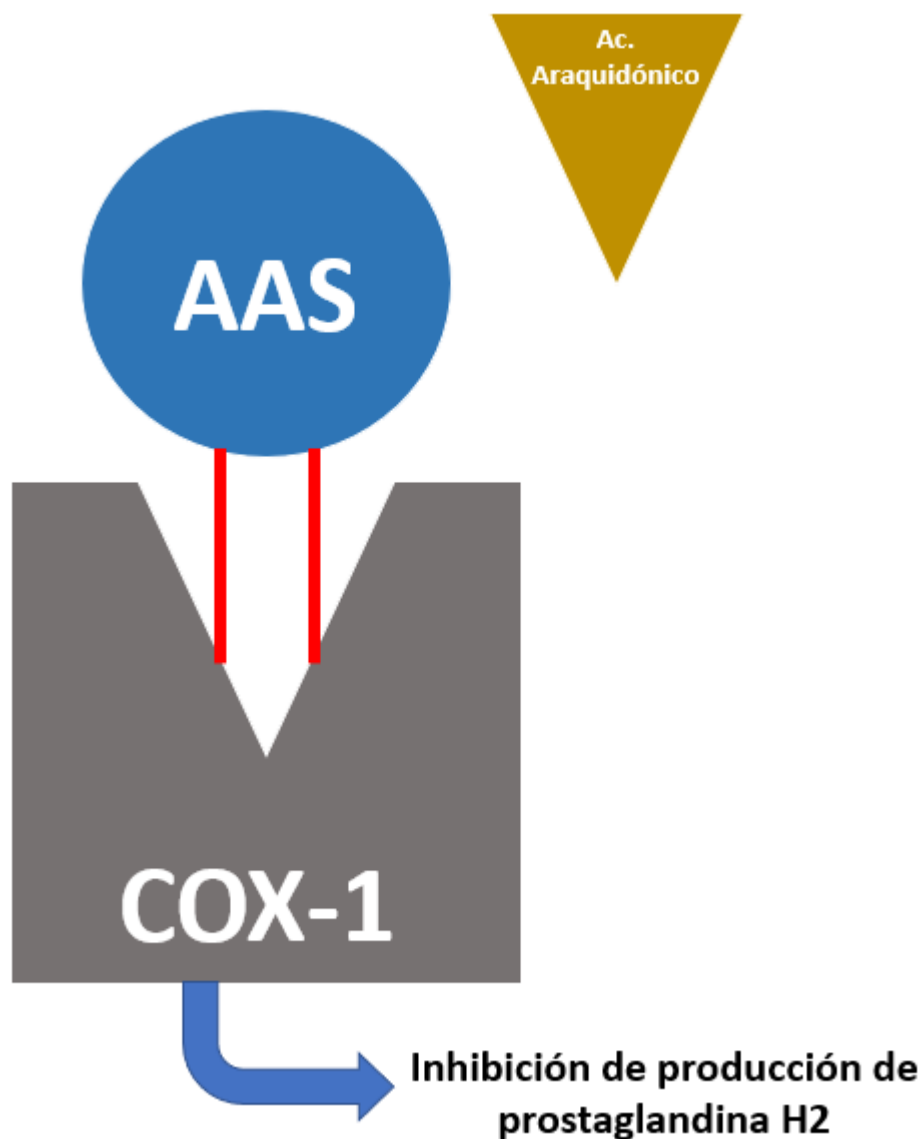


Figura 2. Mecanismo de acción del AAS. El AAS forma un enlace covalente que inhibe la unión del Ac. Araquidónico, lo cual inhibe la producción de la prostaglandina H₂, este cumple un papel fundamental en la formación del Tromboxano A₂ y la agregación plaquetaria. AAS: ácido acetil salicílico; Ac. Araquidónico: ácido araquidónico; COX-1: ciclooxigenasa 1. Elaboración propia.

La interacción entre el ADP con el receptor plaquetario P2Y₁₂ es un mecanismo esencial a través del cual se da la activación de la plaqueta. El receptor P2Y₁₂ tiene una función clave en la activación de la glicoproteína IIb/IIIa, la cual es responsable de la desgranulación plaquetaria y la producción del tromboxano,

por lo tanto, activa y prolonga la agregación plaquetaria. El grupo de fármacos antagonistas del receptor P2Y12 antagonizan y previenen la unión del ADP a este receptor, de esta forma disminuye así el estímulo a la formación del trombo, lo cual se ilustra en la figura 3 (28).

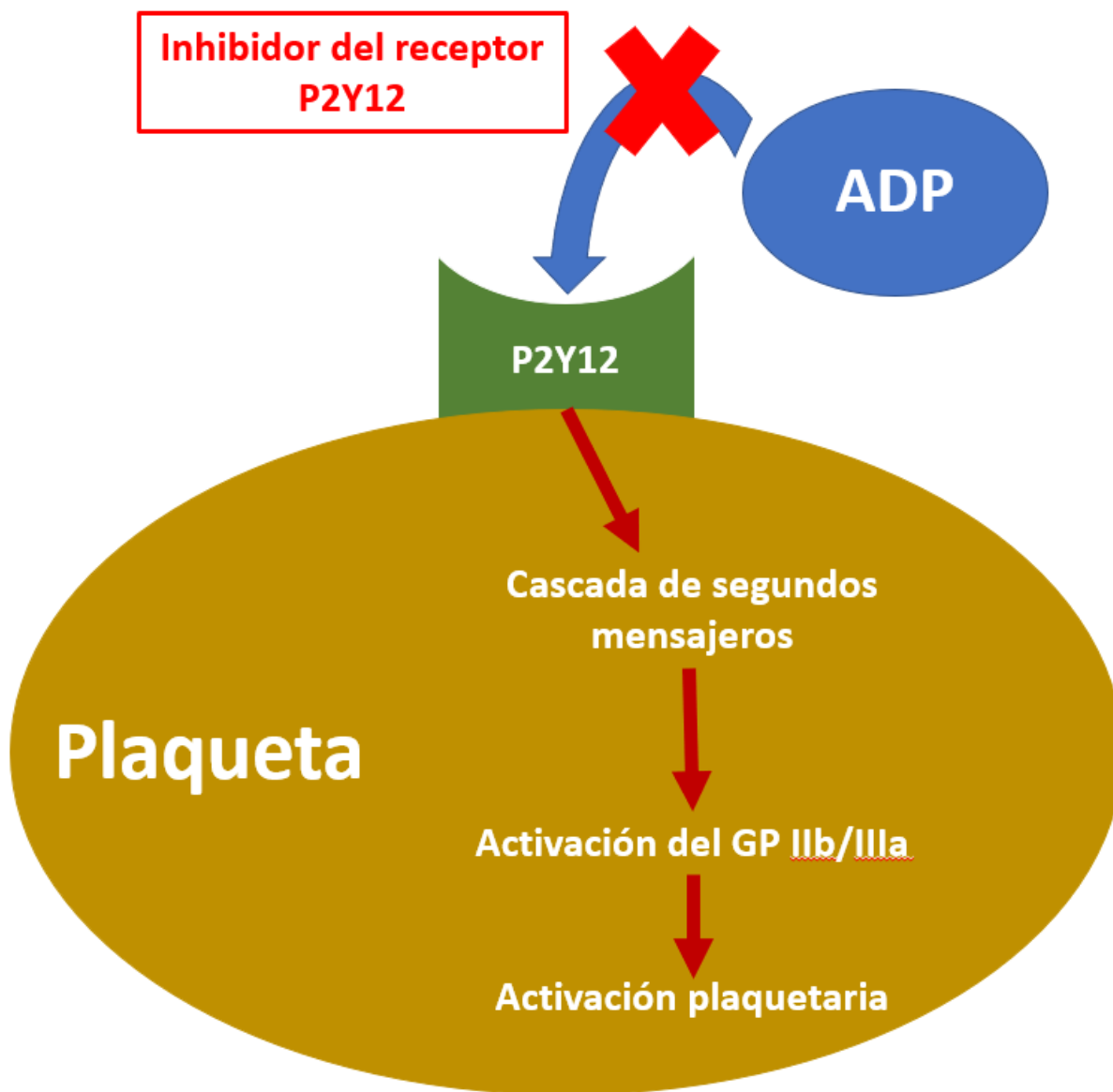


Figura 3. Mecanismo de acción de los inhibidores del receptor P2Y12. ADP: Adenosina monofosfato; GP IIb/IIIa: Glicoproteína IIb/IIIa; P2Y12: Receptor de P2Y12. Elaboración propia.

Por otra parte, la utilización de ácido acetil salicílico en combinación con un antagonista del receptor P2Y12 se conoce como terapia de doble antiagregación plaquetaria (DAPT, por sus siglas en inglés). Su uso es recomendado, principalmente, en pacientes que han sufrido un infarto agudo al miocardio y posterior a una intervención coronaria percutánea como prevención secundaria de nuevos eventos cardiovasculares mayores y trombosis del stent (1,29).

La utilización de DAPT en el contexto de enfermedad cerebrovascular e isquemia cerebral transitoria ha tenido una implementación mucho menos agresiva en comparación con la enfermedad coronaria. Basado principalmente en los resultados de cuatro estudios resumidos en la Tabla 3 (CHANCE (30), POINT(31), THALES (32) y SAMMPRIS(33)), existe un auge en la utilización de esta terapia con indicaciones puntuales para reducir el riesgo de recurrencia de ictus e isquemia cerebral transitoria en pacientes que ya han sufrido de isquemia cerebral transitoria, ictus menor o ictus de causa aterosclerótica intracraneal. Hasta el momento, no hay ningún estudio que apoye la utilización de triple terapia antitrombótica en el contexto de la enfermedad cerebrovascular (28,34).

Tabla 3. Estudios de antiagregación plaquetaria en enfermedad cerebrovascular.

Autores	Nombre del estudio	Tipo de estudio	Población	Intervención	Resultados	Limitaciones
Wang Y, et al.	CHANCE	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en centros de China	5710 pacientes elegidos a las 24 horas posterior a un ictus isquémico menor o una isquemia cerebral transitoria de bajo riesgo	Asignación a clopidogrel (dosis inicial 300 mg y luego 75 mg diarios por 90 días) y AAS (75 mg diarios por 21 días) en comparación con placebo por 90 días y AAS (75 mg diarios por 90 días)	En el grupo de DAPT ocurrió un ictus en el 8.2 % de los pacientes, en comparación con 11.7 % en el grupo de solamente AAS (HR 0.68; 95 % CI; 0.57-0.81; $p < 0.001$). Sangrado moderado o grave ocurrió en 0.3 % en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa.	Fue realizado en su totalidad con población de China, un país con una incidencia de enfermedad cerebrovascular 5 veces mayor que la de Estados Unidos y Europa. Solo se incluyó pacientes con ictus menor, por lo que los resultados no se pueden generalizar a pacientes que sufren ictus de mayor gravedad. Solo se incluyó pacientes con isquemia cerebral transitoria con un score de

						ABCD2 mayor o igual a 4, por lo tanto, los resultados no se pueden generalizar a ICT con puntajes menores.
Johnston SC, et al.	POINT	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	4881 pacientes, mayores a 18 años, elegidos a las 12 horas de un ictus menor o una ICT de alto riesgo	Asignación a clopidogrel (dosis inicial 600 mg seguido por 75 mg diario por 90 días) y AAS (dosis variable entre 50 mg a 325 mg diarios) o placebo y AAS	En el grupo de DAPT hubo una incidencia de eventos isquémicos mayores de 6.5 % en comparación a 5 % del grupo placebo (HR 0.75; 95% CI; 0.59-0.95; p=0.02). Sangrado mayor ocurrió en un 0.9 % del grupo de DAPT y 0.4 % en el grupo de placebo (HR 2.32; 95 % CI; 1.10-4.87; p=0.02).	El estudio fue finalizado tempranamente por un aumento estadísticamente significativo de sangrado en el grupo de DAPT. Pacientes con ictus isquémico moderado a grave, ictus cardioembólico y candidatos a trombolisis o trombectomía no fueron representados en este estudio, mientras que solo hubo un pequeño grupo de pacientes con aterosclerosis

						carotídea sintomática. Hubo un 29 % de suspensión de uno de los componentes de DAPT.
Johnston SC, et al.	THALES	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en 28 países	11016 pacientes. Edad de al menos 40 años, elegidos a las 24 horas de haber tenido un ictus isquémico agudo leve o moderado con un NIHSS de 5 puntos o menos, o una isquemia cerebral transitoria de alto riesgo por score ABCD2 igual o mayor a 6 puntos	Asignación a ticagrelor (dosis inicial de 180 mg y luego 90 mg BID por 30 días) y AAS (300 a 325 mg inicial y luego dosis menores de 75 a 100 mg a criterio del tratante por 30 días) o placebo y AAS	El grupo de DAPT tuvo una incidencia de 5.5 % del objetivo primario (compuesto de ictus y muerte a 30 días) en comparación a 6.6% del grupo placebo (HR 0.83; 95 % CI; 9,71-0.96; p=0.02), incluyendo una diferencia significativa a favor de DAPT en cuanto a incidencia de ictus. No hubo diferencias en cuanto a discapacidad en ambos grupos. En el grupo de DAPT hubo	Los resultados de este estudio no se pueden generalizar a pacientes con una gravedad mayor de enfermedad cerebrovascular dado que se excluyeron a aquellos con un NIHSS mayor a 5, con ictus cardioembólico, que iniciaron tratamiento 24 horas posterior al inicio de síntomas o que recibieron terapia con trombólisis o trombectomía.

					sangrado grave en un 0.5 %, mientras que 0.1 % en el grupo de placebo (p=0.001).	
Chimowitz MI, et al	SAMMPRI S	Estudio aleatorizado, multicéntrico en Estados Unidos	451 pacientes, con edad entre 30 y 80 años, con ictus isquémico no discapacitante o isquemia cerebral transitoria en los 30 días previos a la inclusión que se atribuyera a estenosis aterosclerótica de un vaso intracraneal mayor de 70-99 %, corroborada por angiografía.	Manejo médico agresivo (terapia antiplaquetaria con AAS 325 mg diarios por la duración del seguimiento más clopidogrel 75 mg por 90 días, manejo intensivo de factores de riesgo vascular y programa de modificación de estilo de vida) o terapia médica agresiva en conjunto con terapia invasiva con colocación de	La duración del seguimiento fue de 2 años. En el grupo de manejo médico agresivo hubo una incidencia del objetivo primario (compuesto de ictus o muerte a 30 días de la inclusión, ictus isquémico en el territorio de la arteria responsable a 30 días de la inclusión, o muerte a 30 días del proceso de revascularización durante el periodo de seguimiento) fue de 15 %, mientras que en	La estrategia médica intensiva utilizada en este estudio no se ajusta al estándar real que se aplica en la práctica y se discute la dificultad de mantener estos resultados a largo plazo. Los programas de manejo intensivo de factores de riesgo no se utilizan rutinariamente y son inexistentes en muchos centros. Este no es un estudio doble ciego dada la limitación de que se debía

				stent Wingspan.	el grupo de terapia médica agresiva + terapia invasiva fue de 23 % (p=0.0252). Los resultados en cuanto a los efectos adversos también fueron favorecedores para el grupo de terapia médica agresiva.	realizar un procedimiento invasivo.
--	--	--	--	-----------------	---	-------------------------------------

1.2 Anticoagulantes orales directos

Los anticoagulantes orales directos o, por sus siglas en inglés DOAC, es un grupo de fármacos anticoagulantes cuyo uso se ha popularizado durante los últimos 15 años, ya que se ha comprobado su eficacia en múltiples escenarios clínicos, tienen un perfil farmacológico favorable con niveles de anticoagulación más predecibles y ventanas terapéuticas amplias, no requieren de monitorización seriada como sí lo requieren los antagonistas de la vitamina K y tienen menor cantidad de interacciones farmacológicas y alimentarias (23,35–38).

Ahora bien, los DOAC actúan a través de la inhibición directa del factor II de la coagulación o del factor Xa, lo cual se ilustra en la figura 4. Actualmente, hay en uso común 5 fármacos de esta clase: dabigatran (inhibidor del factor II) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban y betrixaban). Se ilustran los mecanismos de acción en la figura 4 (23,24).

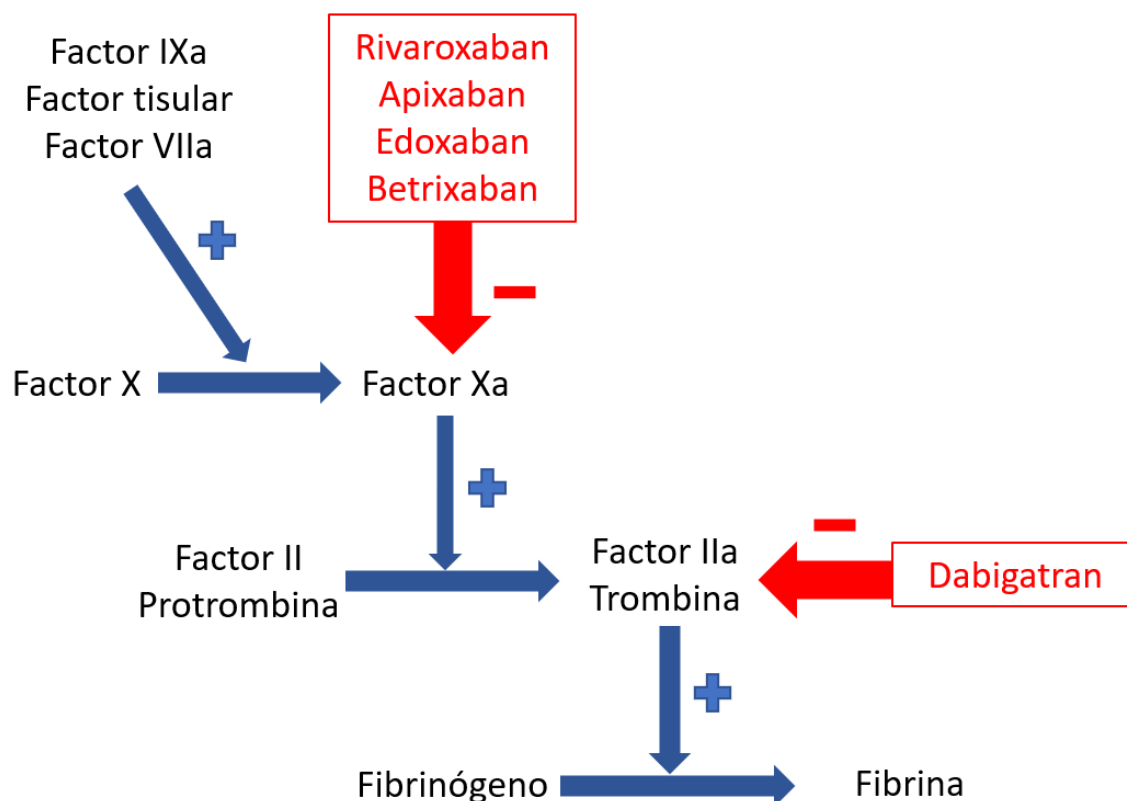


Figura 4. Mecanismos de acción de los anticoagulantes orales directos. Elaboración propia.

Este grupo farmacológico ha desplazado a los antagonistas de la vitamina K en muchos contextos clínicos, con estudios que han demostrado superioridad o no inferioridad en cuanto a prevención de eventos adversos cardiovasculares mayores y al perfil de efectos adversos, principalmente respecto a la incidencia de complicaciones hemorrágicas. Dentro de las indicaciones más comunes de los DOAC están la prevención del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación atrial no valvular, así como la profilaxis, tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar aguda (35,38–40).

Sin duda alguna, el razonamiento para utilizar un DOAC en los pacientes quienes han sufrido un evento cardiovascular mayor o un síndrome coronario agudo, sin una indicación clara de anticoagulación, surge del papel fundamental cumplido por la trombina en esta enfermedad. Posterior a un infarto agudo al miocardio, en los 6 meses siguientes se han llegado a detectar niveles de trombina elevados y este hallazgo se ha

asociado con eventos cardiovasculares recurrentes. Se ha teorizado que estos eventos son secundarios a la alta carga trombótica y a la activación de la cascada de la coagulación (41–43).

Además, en pacientes con fibrilación atrial, el manejo inapropiado de los fármacos anticoagulantes puede tener consecuencias devastadoras y aun más en el contexto del paciente con alto riesgo cardiovascular que ha tenido el antecedente de haber sufrido un evento cardiovascular mayor. Consecuentemente, estudios retrospectivos han documentado tasas de hasta un 30 % de pacientes sin terapia apropiada, esto se traduce en un riesgo trombótico inaceptable que predispone a enfermedad cerebrovascular (44).

En la actualidad, se ha formulado la recomendación en algunas guías clínicas del uso de rivaroxaban en pacientes con síndrome coronario agudo en combinación con aspirina con el objetivo de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad arterial coronaria o con enfermedad arterial periférica (35,41).

Sección 2. Terapia combinada

Se han publicado numerosos estudios en el contexto de pacientes con fibrilación atrial, crónicamente anticoagulados, que tienen un evento coronario y ameritan la realización de una intervención coronaria percutánea. Por su parte, la tendencia actual de mantener la DAPT en el contexto del paciente que ha sufrido un evento cardiovascular mayor y ha sido sometido a una PCI, se sustenta múltiples estudios observacionales y algunos estudios aleatorizados. Sumado a lo anterior, existe un número limitado de bibliografía referente a la utilización de triple terapia antitrombótica (incluido un DOAC) en el contexto del paciente sin una disritmia crónica que amerite anticoagulación y que presenta otra indicación para la misma y existe aun menos evidencia en el contexto del paciente sin indicación de anticoagulación, para el que se desea la utilización de un anticoagulante oral directo para prevención de un evento cardiovascular (11,12,29,39,45).

Al dejar por fuera el contexto de la anticoagulación, estudios más recientes han propuesto cursos más cortos de terapia con doble antiagregación plaquetaria (inclusive menores a 3 meses) en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea. En otras palabras, metaanálisis y estudios aleatorizados han mostrado tasas menores de sangrado en los pacientes que reciben terapia dual (anticoagulante + inhibidor de receptor P2Y₁₂) con respecto a los pacientes que reciben triple terapia antitrombótica. A partir de esta

evidencia de riesgo para sangrado, se han publicado recomendaciones enfocadas en cursos breves de doble antiagregación para los pacientes que ya reciben anticoagulación de base (1,20).

Según lo anterior, los pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST y disfunción ventricular izquierda tienen un alto riesgo de eventos tromبóticos, principalmente a costa de eventos cerebrovasculares isquémicos. Por lo tanto, no existe consenso en la literatura sobre el abordaje terapéutico en este subgrupo de pacientes. Históricamente las guías clínicas han presentado recomendaciones discordantes, así mismo, contrastan entre la administración de DAPT, la anticoagulación oral y la recomendación de solamente DAPT (46,47).

Para intentar esclarecer la estrategia antitrombótica óptima en este grupo de pacientes, un estudio retrospectivo publicado en el 2018 por Bastiany y colaboradores, comparó la eficacia y resultados adversos de la DAPT con uso de ticagrelor con respecto a la triple terapia antitrombótica en pacientes con disfunción ventricular izquierda posterior a un infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, con disfunción apical, pero sin trombo demostrable por ecografía. Los resultados de este estudio no fueron favorables para la estrategia de TAT por encima de la terapia de DAPT con ticagrelor, pues no hubo diferencias estadísticamente significativas en los objetivos primarios del estudio (un compuesto denominado como eventos clínicos adversos netos, formado por evento cardiovascular mayor adverso, evento cerebrovascular y sangrado mayor por criterio de BARC) a 4 meses, además de un pequeño aumento significativo en la tasa de sangrado mayor en el grupo de la triple terapia antitrombótica (47).

El estudio de Bastiany y colaboradores permite la formulación de la hipótesis de que es probable que, en casos de disfunción ventricular izquierda en el contexto de un infarto agudo al miocardio, no haya un beneficio neto de agregar terapia de anticoagulación a la DAPT ya establecida, ahora bien, en este grupo de pacientes parece ser mayor el riesgo de un evento hemorrágico que el posible beneficio en cuanto a posibles complicaciones isquémicas o embólicas (47).

Por otra parte, el desarrollo de un trombo intraventricular izquierdo es una posible complicación del infarto agudo al miocardio y asocia un alto riesgo de enfermedad embólica a distintos órganos. En la era moderna de la angiografía coronaria percutánea y la utilización de fármacos antitrombóticos, se ha estimado que esta complicación tiene una incidencia variante entre el 4 % y el 15 %. Su manejo se ha descrito en múltiples guías clínicas, por lo tanto, ha sugerido el tratamiento con antagonistas de la vitamina K por periodos de 3 a 6 meses e inclusive indefinidamente para el subgrupo de pacientes con un riesgo de sangrado menor. Este es otro subgrupo de pacientes en el cual no hay estudios grandes que apoyen una estrategia de terapia

dual o de TAT. En 2017, en el *European Heart Journal*, se publicó un estudio retrospectivo unicéntrico en el cual se valoraron los resultados clínicos de 1850 pacientes con un primer infarto agudo al miocardio, este tenía como objetivo primario establecer la incidencia de embolias sistémicas y como objetivo secundario establecer la incidencia de sangrado mayor definido por los criterios GUSTO. Del total de pacientes, un 5 % presentaron un trombo intraventricular izquierdo, asociado con características como infarto anterior, clasificación de Killip igual o mayor a 2 y una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo en comparación con los pacientes que no tuvieron esta complicación.

De forma interesante, se documentó que los pacientes quienes recibieron una terapia de anticoagulación apropiada tuvieron disminución del riesgo de embolización sistémica sin presentar una mayor tasa de eventos hemorrágicos mayores. El tratamiento definitivo referente al uso de TAT en este subgrupo de pacientes carece de suficiente evidencia como para ser recomendado (48).

Por otro lado, los avances en la terapia antiplaquetaria han mejorado los resultados clínicos de los pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, tanto en el contexto de enfermedad coronaria estable como del síndrome coronario agudo. La combinación de antiagregantes plaquetarios con anticoagulantes orales ha generado preocupación en la comunidad médica dado el alto riesgo de sangrado atribuido a su efecto sinérgico. El riesgo de sangrado no se limita solamente al período de la PCI o la hospitalización, sino que se extiende hasta después del egreso hospitalario y acarrea un riesgo de mortalidad similar en seguimientos de hasta 3 años (6,12,49–51).

En el caso de los pacientes que han presentado un sangrado mayor, estudios retrospectivos han descrito los resultados de disminuir la intensidad del tratamiento e inclusive la suspensión de este en los siguientes 90 a 180 días posterior al evento hemorrágico. Debe destacarse que el riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor en estos pacientes se incrementa considerablemente cuando los pacientes utilizan solamente monoterapia con AAS (50).

En el estudio multicéntrico de Kerley et al., publicado en el 2021, se analizaron retrospectivamente las indicaciones, las estrategias de anticoagulación y la antiagregación plaquetaria en una cohorte de pacientes sometidos a PCI durante el año 2017. Se incluyó un total de 103 pacientes cuya indicación de PCI fue por enfermedad arterial coronaria estable y síndrome coronario agudo. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con su riesgo clínico de sangrado (calculado a través de HAS-BLED) y su riesgo isquémico (calculado a través de CHA₂DS₂-VASc): grupo de riesgo de sangrado predominante, grupo de riesgo isquémico predominante y grupo de riesgo equiparado. Al 94.2 % de los pacientes se les prescribió

TAT inicialmente, a saber, los pacientes del grupo con riesgo isquémico predominante quienes tenían probabilidades más altas de recibir esta terapia. Los DOAC fueron prescritos con una frecuencia mucho mayor a la warfarina (67.9 % vs. 30.1 %). Dentro de los DOAC, apixaban fue el anticoagulante oral prescrito con mayor frecuencia (65.7 %), seguido por rivaroxaban (28.6 %) y con tan solo 4 pacientes en todo el estudio en tratamiento con edoxaban o dabigatran. Uno de los hallazgos de mayor relevancia fue el uso de dosificaciones inapropiadas de DOAC en 62 % de las prescripciones totales de estos fármacos, correspondiendo a un 75 % de las prescripciones de apixaban y en 7.6 % de rivaroxaban (14).

La duración de triple terapia fue distinta entre los grupos, con el grupo de riesgo de sangrado predominante quienes, mayoritariamente, recibieron solamente un mes de terapia y el grupo de riesgo equiparado quienes recibieron solamente tres meses de terapia. Por su lado, la decisión más frecuente fue la disminución de la intensidad de la terapia a terapia dual con un DOAC y un antiplaquetario, de los cuales el más utilizado fue el AAS. La estrategia más común de manejo a 1 año posterior a la PCI en los grupos de sangrado predominante y en el de riesgo equiparado fue la utilización de anticoagulación oral sin antiplaquetarios asociados. En cuanto a los pacientes con mayor riesgo isquémico, se continuó con terapia dual en un 52 % de los pacientes (14).

Este estudio demostró que la utilización de la triple terapia antitrombótica, en concordancia con las recomendaciones de las guías clínicas, ha venido en aumento. Se evidenció además que los pacientes de mayor riesgo hemorrágico recibieron menos tiempo de terapia posterior a la terapia dual o única con anticoagulantes orales. El uso de triple terapia se ve limitado por la dosificación incorrecta de los DOAC, lo cual influiría en su eficacia tanto para la terapia dual como para la TAT (14).

En consecuencia, la complicación más temida de la utilización de terapias combinadas con antitrombóticos es el desarrollo de una hemorragia intracraneal, pero no solo este tipo de sangrados ponen en riesgo la vida de los pacientes, ya que los sangrados digestivos altos añaden morbilidad considerable para considerar el inicio de estas terapias posterior a la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores. Un estudio retrospectivo de cohorte publicado en 2018 evaluó los eventos hemorrágicos con el uso de terapia antitrombótica combinada en pacientes a los que se les sometió a terapia con angioplastia por un evento coronario e incluyó un total de 70900 pacientes, mostró que del total de pacientes, un 11.3 % tuvo eventos hemorrágicos mayores en el periodo de 12 meses luego de la colocación del stent, entre los cuales un 10.2 % fueron secundarios a sangrado digestivo alto y tan solo un 1.3 % por hemorragias intracraneales (51).

Dada la evidencia conflictiva sobre el uso de la terapia antitrombótica triple ante su riesgo de sangrado en conjunto con un beneficio neto pequeño respecto al uso de terapia dual, algunos estudios han propuesto la estratificación de los pacientes de acuerdo con su riesgo trombótico. En el estudio multicéntrico prospectivo de Sambola y colaboradores, se analizó una cohorte de pacientes con fibrilación atrial sometidos a PCI que fueron tratados con TAT con antagonista de vitamina K o DAPT, se calcularon las escalas de riesgo CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED y además se documentaron los eventos trombóticos y las complicaciones hemorrágicas.

Se demostró que los sujetos tratados con TAT que tenían un puntaje CHA₂DS₂-VASc de 1, tuvieron un alto riesgo de sangrado sin mostrar ningún beneficio en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos, mientras tanto los que tuvieron un puntaje CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior, tuvieron una tasa menor de eventos tromboembólicos, aunque con una incidencia incrementada de sangrado. Esto es importante porque permite discernir que la terapia antitrombótica debería ajustarse al paciente, a su riesgo cardiovascular y hemorrágico (8).

El estudio de Park et al. publicado en 2020 analizó los patrones de prescripción de diversos regímenes antitrombóticos en el período de 1 año posterior a PCI en pacientes con el diagnóstico de fibrilación atrial, provenientes de la base de datos del *Korean National Health Insurance Service*. El estudio se enfocó en las complicaciones hemorrágicas e isquémicas, comprendidas durante los años 2009 y 2013. Se dividió en tres grupos a los pacientes de acuerdo con el esquema de tratamiento antitrombótico que estaban utilizando 1 año posterior a la PCI: 1) anticoagulante oral directo con o sin agente antiplaquetario, 2) triple terapia antitrombótica, y 3) solamente antiplaquetarios. Se analizaron los objetivos compuestos de eventos isquémicos (muerte, infarto al miocardio y enfermedad cerebrovascular) y hemorrágicos (hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal) (52).

De forma interesante, se obtuvo que, en el año posterior a la PCI, de una población total 13278 pacientes, solamente 8.3 % de los pacientes utilizaban terapia con un DOAC con o sin antiplaquetario y 5.6 % de los pacientes utilizaban triple terapia antitrombótica. Al comparar a los pacientes que aun mantuvieron triple terapia antitrombótica, con los pacientes que solo recibieron terapia con DOAC, no hubo beneficio en cuanto a complicaciones isquémicas, pero sí se reportaron una mayor cantidad de eventos hemorrágicos, lo cual es consistente con los resultados de otros estudios en el tema (52).

Del estudio de Park se extrae la conclusión de que posterior a un año, no hubo un beneficio en la reducción de complicaciones trombóticas con el uso de triple terapia antitrombótica en comparación al tratamiento con

un DOAC, pero sí se expuso a los pacientes a un mayor riesgo de eventos de sangrado, principalmente gastrointestinal. Los resultados de este estudio deben ser interpretados cuidadosamente, pues tuvo varias limitantes. Por tratarse de una cohorte no hubo aleatorización en la asignación de los pacientes a cada grupo, la muestra era limitada para los pacientes en tratamiento solamente con anticoagulación oral y, además, la suspensión del tratamiento antitrombótico de los pacientes se realizó a un año posterior sin documentarse determinaciones temporales del momento de cambio de tratamiento (52).

Para la mayoría de los pacientes con fibrilación atrial no valvular que requieren anticoagulación y sometidos a una intervención coronaria percutánea, parece ser razonable la utilización de triple terapia antitrombótica con un DOAC + DAPT, seguida de terapia antitrombótica dual por un periodo de al menos 12 meses. La triple terapia antitrombótica podría extenderse por periodos más prolongados, de hasta 3 a 6 meses, en pacientes en quienes se considere que tienen un riesgo isquémico alto y un riesgo hemorrágico bajo (53).

Varios estudios prospectivos han encontrado relación entre la incidencia de eventos hemorrágicos y los resultados de escalas de riesgo como ORBIT y PRECISE-DAPT e inclusive se han asociado con sangrado en pacientes con fibrilación atrial posterior a la implantación de un DES (11).

Así pues, en el estudio retrospectivo de Yashima et al. publicado en el 2021 utilizado por el Registro Nacional Japonés, se evaluó a una población de 26938 pacientes con terapia de anticoagulación al momento de someterse a una PCI, incluido un subgrupo de 5546 pacientes con doble terapia antitrombótica y a otro subgrupo de 21392 pacientes con triple terapia antitrombótica consistente con el uso de DAPT y DOAC o warfarina. El objetivo de este trabajo fue valorar la incidencia de sangrado, mortalidad y trombosis de stent en los pacientes.

No se demostraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad o sangrados que ameritaran terapia transfusional entre los grupos de tratamiento. En cuanto a la aparición de trombosis del stent, no hubo diferencias estadísticamente significativas, pero a costa de un número mucho menor de eventos que el reportado en otros estudios en los cuales se basó este trabajo. A pesar de que la triple terapia antitrombótica se ha asociado con tasas mucho mayores de sangrado, se teoriza que las nuevas estrategias de prevención de sangrado como el abordaje radial y el uso de dispositivos hemostáticos ha cambiado la incidencia de estos eventos. Se concluye de este estudio que, en los pacientes sometidos a PCI que adicionalmente tienen alguna indicación de anticoagulación, la triple terapia antitrombótica con DOAC o warfarina fue tan segura como la doble terapia antitrombótica en cuanto a complicaciones hemorrágicas durante la hospitalización,

pero que existe la necesidad de establecer la seguridad y eficacia de esta terapia en estudios más grandes con diseños más sólidos (10).

En cuanto a las limitaciones de los estudios clínicos realizados hasta el momento, se debe tener en cuenta que la evidencia en cuanto al uso de ticagrelor y prasugrel como componente de los esquemas de TAT es limitada, por lo tanto, si se considera el uso de esta estrategia, sería preferible la utilización de clopidogrel, ya que ha sido el inhibidor del receptor de P2Y₁₂ más prevalente en los estudios publicados hasta el momento. Además, aun no está claro el tiempo ideal para la triple terapia antitrombótica, ni el momento adecuado para pasar de TAT a terapia antitrombótica dual (53).

Es importante considerar el riesgo hemorrágico de los pacientes al momento de decidir si se administrará terapia antitrombótica dual o triple. Hay pacientes especialmente susceptibles a sufrir sangrados mayores o clínicamente significativos los cuales ameritan terapia médica, como los adultos mayores, individuos en uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, individuos con enfermedades inflamatorias o enfermedad renal crónica, etc. De ahí que sea razonable que, en pacientes vulnerables, se considere el inicio de un inhibidor de bomba de protones como protección gastrointestinal (53).

Es importante destacar que la mayoría de los estudios han excluido a los pacientes con válvulas mecánicas, estenosis mitral moderada, grave y enfermedad renal crónica en estadios avanzados (54).

Sección 3. Revisión de los principales estudios controlados aleatorizados

En el año 2012 se publicó el estudio ATLAS ACS 2-TIMI, a saber fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en el cual se asignó a 15526 pacientes con el antecedente de síndrome coronario agudo reciente (incluyendo infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable) a recibir rivaroxabán 2.5 mg BID, rivaroxabán 5 mg BID o placebo por un período de 13 a 31 meses. Los pacientes fueron incluidos en el estudio a los 7 días posteriores al ingreso hospitalario, con el requisito de encontrarse en estabilidad clínica y con la estrategia de revascularización completada. Todos los pacientes recibieron terapia estándar con AAS y una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). El objetivo primario del estudio fue un compuesto conformado por muerte de causa cardiovascular, infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular (isquémico, hemorrágico o de causa

incierto). También se valoró un objetivo primario de seguridad definido por sangrado mayor por criterios TIMI no relacionado a bypass coronario (43).

Entre los resultados del estudio, destaca que el grupo de pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST fue representado por un 50.3 % de la población, mientras tanto, solamente un 25.6 % correspondía a los pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y un 24 % a los portadores de angina inestable. Los resultados del objetivo de eficacia mostraron que en comparación al grupo que recibió placebo, los pacientes quienes recibieron rivaroxaban tuvieron una disminución estadísticamente significativa del riesgo de muerte por causa cardiovascular, infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular (HR 0.84; CI 95 %; 0.74-0.96; p=0.008). Otro hallazgo importante fue que en los grupos de tratamiento que incluyeron rivaroxaban, también se demostró una reducción significativa de trombosis del stent (43).

A pesar de los resultados de eficacia, los grupos de pacientes que recibieron rivaroxaban tuvieron un incremento significativo en las tasas de sangrado, tanto de sangrado mayor definido por los criterios TIMI, como en la incidencia de sangrado menor, sangrado intracraneal y sangrado que requirió atención médica. Sin embargo, no hubo un incremento significativo en las tasas de sangrados fatales asociados con rivaroxaban en comparación con placebo. Estos hallazgos fueron consistentes para las dos pautas de administración del rivaroxaban, aunque la dosis menor tuvo menor riesgo de resultados adversos (43).

La relevancia del estudio ATLAS ACS 2-TIMI radica en que demostró la existencia de ventajas con la administración de rivaroxaban en conjunto con la terapia convencional posterior a un síndrome coronario agudo en pacientes seleccionados, por lo tanto, redujo el riesgo de muerte de causa cardiovascular y la incidencia de resultados adversos posterior a un evento cardiovascular mayor. Además, en este trabajo se demostró que para los pacientes con alto riesgo trombótico y sin una indicación propia para anticoagulación, la utilización de rivaroxaban es una herramienta útil para el control de la carga trombótica de los pacientes (43).

El estudio WOEST fue un estudio aleatorizado, open-label, multicéntrico, publicado en el año 2013, que comparó el uso de doble terapia (anticoagulación con warfarina más clopidogrel) versus triple terapia (anticoagulación con warfarina más doble antiagregación plaquetaria) en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea. La anticoagulación oral para este estudio se tituló con metas de INR de 2.0. El objetivo primario del estudio fue la ocurrencia de cualquier episodio de sangrado durante el año de seguimiento (55).

Además, se encontró que las complicaciones de sangrado a 1 año tuvieron una menor incidencia en el grupo de doble terapia antitrombótica, por lo tanto, no hubo un incremento estadísticamente significativo en la cantidad de eventos tromboticos o tromboembolicos, a pesar de que el estudio no estaba diseñado ni tenía el poder estadístico para detectar las diferencias entre la ocurrencia de eventos tromboticos en los grupos estudiados. Se concluyó que el uso de terapia de anticoagulación en conjunto con clopidogrel y en ausencia de AAS, se asociaba con una reducción de las complicaciones hemorrágicas en comparación con el grupo que sí incluía AAS.

Es relevante mencionar que de la población del grupo de triple terapia, un 69 % de los participantes tenían el diagnóstico de fibrilación atrial. Si bien este trabajo no analiza el efecto de los DOAC, pues no se utilizaron como parte del esquema de terapia, se destaca que el resultado de sangrado continúa siendo superior en los grupos que tienen una terapia intensificada (55).

En el 2015 se publicó el estudio ISAR-TRIPLE, un estudio aleatorizado, open-label, multicéntrico que planteó la interrogante sobre la cantidad de tiempo que se debería utilizar la triple terapia antitrombótica posterior a una PCI en la cual se implantaron stent liberadores de fármaco. Ya se había demostrado que la anticoagulación por sí sola era inferior a la DAPT para evitar trombosis del stent, pero superior a la DAPT en cuanto a la reducción del riesgo de eventos tromboembolicos en pacientes con fibrilación atrial o con válvulas mecánicas.

Ahora bien, la duración óptima de la triple terapia antitrombótica no es clara, se definió que se deben tener en cuenta 2 factores importantes: 1) el riesgo de trombosis del stent es mayor en la fase temprana posterior a la PCI y disminuye con el tiempo, y 2) el riesgo de sangrado con la triple terapia antitrombótica incrementa con la duración de la terapia y la intensidad de la anticoagulación (56). Basado en las recomendaciones publicadas por las guías médicas al momento de la realización del estudio, se estaba utilizando un mínimo de 4 semanas de triple terapia antitrombótica en pacientes a los que se les implantó un stent metálico no recubierto, y 1 a 12 meses de terapia luego de la implantación de un stent liberador de medicamento (56–58).

El estudio ISAR-TRIPLE no demostró que 6 semanas de triple terapia fueran superiores a 6 meses, dato contemplado para un objetivo primario compuesto que incluía muerte, infarto agudo al miocardio, trombosis del stent, evento cerebrovascular y sangrado mayor. La recomendación final fue que se debería individualizar el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico de cada paciente para definir entre un tratamiento acortado o prolongado (56).

PIONEER-AF-PCI fue un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado que incluyó 2124 participantes, para evaluar si el manejo de los pacientes con fibrilación atrial no valvular que se sometieron a PCI y a los que se les colocó stent, presentaban algún beneficio con la utilización de TAT. La muestra se distribuyó según asignación aleatoria a uno de tres grupos: Grupo 1) P2Y12 + rivaroxaban 15 mg diario por 12 meses, Grupo 2) triple terapia antitrombótica compuesta por DAPT y rivaroxaban 2.5 mg BID por 1, 6 o 12 meses, o Grupo 3) triple terapia antitrombótica compuesta por DAPT + warfarina titulada a metas de INR por 1, 6 o 12 meses. El objetivo primario de seguridad fue la presentación de sangrado clínicamente significativo (definido como un resultado compuesto por sangrado mayor o menor de acuerdo a los criterios TIMI, o sangrado que requirió atención médica), mientras tanto, los objetivos secundarios se enfocaron en los resultados de eficacia o bien, la ocurrencia de un evento cardiovascular mayor dentro de un objetivo compuesto por muerte de causa cardiovascular, infarto agudo al miocardio o evento cerebrovascular (59).

Los resultados de este trabajo demostraron ser favorecedores para los grupos en los que se utilizó rivaroxabán, en este caso ambos han tenido ambos una tasa significativamente menor de sangrados clínicamente relevantes con respecto al grupo que utilizó warfarina, sin tener diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los objetivos secundarios de eficacia. Es importante mencionar que las conclusiones de PIONEER-AF-PCI fueron gravemente limitadas por el tamaño de la población, ya que se habría requerido una población 20 veces mayor para definir la existencia de no inferioridad o superioridad en los objetivos de eficacia. Por lo tanto, los resultados secundarios de este estudio deben interpretarse con cuidado (59).

RE-DUAL PCI es un estudio multicéntrico, open-label, aleatorizado, publicado en el 2017, con una población de 2725 pacientes con fibrilación atrial sometidos a PCI por enfermedad arterial coronaria o síndrome coronario agudo. Se asignaron aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento: uno que utilizó triple terapia antitrombótica (warfarina con INR meta entre 2.0 y 3.0 más AAS por 1 a 3 meses y clopidogrel o ticagrelor por 12 meses), y otro que utilizó doble terapia antitrombótica (dabigatran 110 mg o 150 mg diarios más clopidogrel o ticagrelor por 12 meses). El objetivo primario del estudio fue de seguridad, ya que determina la incidencia de sangrado mayor o clínicamente relevante durante 14 meses. Además, se trató de un diseño de no inferioridad para la terapia dual con dabigatran con respecto a la triple terapia antitrombótica con warfarina. Los desenlaces evaluados fueron muerte, revascularización no planeada y a un objetivo compuesto de eficacia en la prevención de trombosis (infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular o embolia sistémica) (60).

Los resultados de este trabajo arrojaron que, al momento del seguimiento a los 14 meses, el grupo de triple terapia antitrombótica se asoció con un incremento del riesgo absoluto de 11.5 % para el objetivo primario del estudio con respecto al grupo de dabigatran 110 mg y un incremento del riesgo absoluto de 5.5 % sobre el grupo de dabigatran 150 mg. En cuanto a los objetivos secundarios de eficacia, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

De este estudio se concluye que existe evidencia acumulada de que la triple terapia antitrombótica con AAS, una tienopiridina antiplaquetaria y la dosis plena de anticoagulación con warfarina, asocia riesgos de sangrado considerables sin proveer una protección superior a la dada por otras estrategias terapéuticas respecto a la incidencia de eventos cardiovasculares mayores como infarto agudo al miocardio, trombosis del stent o eventos cerebrovasculares. Es razonable la utilización de doble terapia incluida dabigatran más una tienopiridina antiplaquetaria sin AAS, ya que minimiza el riesgo de sangrado de los pacientes sin un aumento significativo en cuanto a eventos tromboticos (60).

Se destaca que en el estudio RE-DUAL PCI no se incluyó un grupo de triple terapia antitrombótica que incluyera DAPT y un DOAC a dosis plenas o bajas, por lo tanto, no necesariamente sus conclusiones en cuanto a la terapia intensificada sean extrapolables de forma general (60).

Se han realizado varios estudios post hoc del RE-DUAL PCI los cuales formulan algunas hipótesis interesantes con respecto a la eficacia de la terapia dual con dabigatran versus triple terapia antitrombótica, a pesar de que este trabajo no fue diseñado con el objetivo de analizar esas variables de forma específica. Se debe tener precaución a la hora de interpretar los resultados de los estudios post hoc, pues por la forma en que se selecciona la población y se analizan los datos, estos trabajos pueden dar paso a conclusiones sesgadas y que solamente permiten formular hipótesis contestadas en estudios diseñados, específicamente, para responder a esas interrogantes. Se establecieron subgrupos con base en variables como la edad, la presencia de diabetes mellitus, el índice de masa corporal, la complejidad clínica y de las lesiones coronarias (24,61–63).

En el trabajo publicado por Berg et al., se realizó un análisis de subgrupos del estudio RE-DUAL PCI enfocado en realizar una comparación entre los efectos de la edad (menor a 75 años o igual o mayor a 75 años) y los resultados de la terapia con dabigatran a diferentes dosificaciones (110 mg BID o 150 mg BID). Se investigaron los efectos de la edad en el riesgo del objetivo primario del estudio y en los objetivos de eficacia. La importancia de este estudio es que históricamente se ha considerado que los pacientes de mayor edad tienen un incremento del riesgo de sufrir tanto complicaciones hemorrágicas como tromboticas. Entre

los resultados del estudio se destacaron varios hallazgos: 1) en ambos grupos de edad, la incidencia de complicaciones hemorrágicas con la terapia de dabigatran a dosis de 110 mg BID fue menor con respecto al grupo de utilización de triple terapia antitrombótica con warfarina; 2) en el grupo de pacientes más jóvenes tratados con dabigatran en dosis de 110 mg BID, el riesgo de eventos tromboticos fue similar al del grupo de la triple terapia antitrombótica, mientras tanto, en el grupo de pacientes más viejos el riesgo fue mayor para los pacientes con dabigatran; 3) el beneficio de la terapia con dabigatran a dosis de 150 mg BID en doble terapia con respecto al riesgo de sangrado solo se observó en la población de pacientes más jóvenes, en los pacientes más viejos no hubo resultados que reflejaran ese beneficio; 4) el riesgo de eventos tromboticos con doble terapia con dabigatran a dosis de 150 mg vs. Triple terapia con warfarina fue similar en ambos grupos de pacientes y 5) las conclusiones de este estudio pueden ser difíciles de interpretar principalmente en el grupo de dabigatran a dosis de 150 mg BID dado el bajo número de pacientes y que el RE-DUAL PCI no fue un estudio diseñado específicamente para este tipo de análisis (62).

Se realizó un análisis post-hoc de subgrupos del estudio RE-DUAL PCI centrado en los efectos de la complejidad en la resolución de las lesiones que llevaron a la intervención (como un indicador de la complejidad de la misma lesión) y en los factores de riesgo clínicos, al comparar la terapia dual con dabigatran a distintas dosis y la triple terapia antitrombótica, en pacientes con fibrilación atrial durante el período posterior a una terapia de PCI. En cuanto a los factores de complejidad del procedimiento se definió como los pacientes a los que se les colocó stent en 2 o más vasos, que tuvieron reestenosis de un DES, antecedente de braquiterapia, más de 2 lesiones por vaso, lesión izquierda no protegida con stent, lesión con longitud mayor a 30 mm, lesión en la bifurcación con colateral de más de 2.5 mm, bypass venoso, y lesión conteniendo trombo.

En cuanto a los factores clínicos de complejidad se tomó en cuenta que se tratara de un síndrome coronario agudo, infarto con elevación del segmento ST, insuficiencia renal o lesión renal aguda y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 30 %. De acuerdo con estas variables, los pacientes fueron divididos en 4 grupos: 1) sin complejidad clínica o de procedimiento, 2) complejidad únicamente en el procedimiento, 3) complejidad únicamente clínica y 4) complejidad clínica y del procedimiento (61).

Los resultados de este análisis de subgrupos encontraron que la terapia dual con dabigatran posterior a un PCI se asoció de forma consistente con la reducción del riesgo de sangrado con respecto a la triple terapia antitrombótica con warfarina, independientemente del grupo clínico asignado (por complejidad clínica o del procedimiento o por su score DAPT modificado). Los datos obtenidos parecen indicar que no hay un

incremento significativo en el riesgo isquémico de los pacientes al utilizar terapia dual con dabigatran con respecto a triple terapia con warfarina. Es importante destacar que, por tratarse de un análisis de subgrupo, no se tiene el poder estadístico en cada subgrupo individual, pero se interpreta en el contexto de que parece existir un beneficio neto en cuanto a los eventos de sangrado y que los eventos trombóticos fueron uniformes en todos los grupos (61).

Por otra parte, se publicó otro subanálisis del estudio RE-DUAL PCI en los que se compara la eficacia y efectos adversos del dabigatran + un inhibidor de P2Y12 versus triple terapia antitrombótica que utilizó warfarina a través de los distintos índices de masa corporal de los pacientes. La relevancia de este análisis radica en que se ha teorizado que el peso y el IMC pueden afectar los niveles y eficacia de los DOAC, esto contribuye a un mayor riesgo de sangrado en los pacientes con IMC menores y un mayor riesgo isquémico los pacientes con IMC mayores.

En este análisis se demostró que hubo una reducción consistente del riesgo de los pacientes quienes utilizaron la terapia dual con dabigatrán, uniforme a través de todos los grupos de IMC, incluyendo el grupo de pacientes con IMC menor a 25 kg/m² y mayor a 35 kg/m². Estos resultados permiten la formulación de la hipótesis de que el uso de terapia dual con dabigatrán en el contexto de pacientes con una indicación para anticoagulación y una PCI reciente independientemente de su IMC, aunque para efectos de este trabajo se excluyeron los pacientes con IMC mayor a 40 kg/m², lo cual es una fuente de sesgo importante (24).

En el 2019 se publicó un trabajo de Maeng et. al, enfocado en el análisis de subgrupos del estudio RE-DUAL PCI referente a resultados clínicos enfocados en pacientes con diabetes concomitante. De los 2725 pacientes con fibrilación atrial incluidos en el estudio RE-DUAL PCI, hubo un total de 993 paciente con diabetes. En este estudio se encontró que los pacientes con diabetes, en general, presentaron un riesgo similar de sangrado, pero tuvieron un riesgo significativamente mayor de presentar el objetivo compuesto de eficacia, esto a costa de un riesgo mayor de muerte y mucho mayor de ictus isquémico, con un riesgo comparable de infarto al miocardio y un riesgo menor de trombosis del stent.

A pesar de los hallazgos anteriores, se determinó que, en pacientes con diabetes, el tratamiento con terapia dual con dabigatrán a dosis de 110 mg BID tuvo un riesgo menor de sangrado con respecto a los otros grupos, sin tener diferencias significativas en cuanto a los resultados del objetivo compuesto de eficacia. La relevancia de este trabajo es que sugiere una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad arterial coronaria, y que la utilización de dabigatrán a dosis de 110 mg BID en terapia dual parece ser segura y eficaz en el contexto del paciente con fibrilación atrial. (63)

El estudio AUGUSTUS, publicado en el año 2019, fue aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, con un diseño 2x2 factorial, en el cual se incluyó a pacientes mayores de 18 años con eventos coronarios agudos o necesidad de PCI, en los cuales se planeaba la utilización de antiagregación plaquetaria con un antagonista del receptor P2Y12 por al menos 6 meses y con fibrilación atrial no valvular en los cuales se planeaba continuar la terapia de anticoagulación, ya fuera con apixabán o con un antagonista de vitamina K. Los pacientes se aleatorizaron dentro de un periodo de 14 días posterior a sufrir un síndrome coronario agudo o someterse a PCI, para recibir apixaban o un antagonista de la vitamina K y a recibir aspirina o placebo por 6 meses. El objetivo primario del estudio se basaba en la comparación de la incidencia de sangrado mayor o sangrado no mayor, pero clínicamente relevante, mientras tanto los objetivos secundarios incluían muerte, hospitalización y un compuesto de eventos isquémicos (64).

La dosis de apixabán utilizada para efectos de esta investigación fue de 5 mg BID, pero con la opción de utilizar 2.5 mg BID si los pacientes cumplían con al menos dos de las siguientes condiciones: edad igual o mayor a 80 años, peso no mayor de 60 kg, o creatinina de al menos 1.5 mg/dL. En cuanto a la terapia de los pacientes asignados con la utilización de antagonistas de vitamina K, se ajustó la dosificación del fármaco con INR meta entre 2.0 y 3.0. Posterior a los 6 meses de estudio, los pacientes se trasladaron a recibir terapia antiplaquetaria y de anticoagulación de acuerdo con el estándar de cuidado de su centro local (64).

Los resultados del estudio AUGUSTUS determinaron que la utilización de apixabán se asoció con una reducción de 4.2 % del riesgo absoluto de sangrado mayor o sangrado no mayor, pero clínicamente relevante en comparación con warfarina, en este punto han alcanzado metas para no inferioridad y con un NNT para evitar un sangrado mayor o clínicamente relevante de 24. Además, apixabán asoció con una reducción de 3.9 % del riesgo absoluto de muerte o de hospitalización en comparación a warfarina, principalmente a costa de reducción en hospitalizaciones. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de eventos isquémicos. La utilización de triple terapia antitrombótica con AAS, antagonista de P2Y12 y anticoagulación, se asoció con un incremento de 7.1 % del riesgo absoluto de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante. En cuanto a los eventos trombóticos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que se aleatorizaron a apixabán versus warfarina y a los aleatorizados a aspirina versus placebo (64).

Del estudio AUGUSTUS se concluye que en pacientes que asocian fibrilación atrial y síndrome coronario agudo o una PCI, tratados con un antagonista de receptor P2Y12, un régimen antitrombótico que incluya apixaban, sin AAS, tiene una menor incidencia de sangrados y hospitalizaciones, sin diferencias

significativas en cuanto a eventos isquémicos, respecto a los regímenes de terapia que incluyen un antagonista de la vitamina K, AAS o ambos (64,65).

En el 2019 se publicó el estudio ENTRUST-AF PCI, en el cual se valoró la seguridad de la combinación de edoxabán con inhibidores de receptor P2Y12 en pacientes con fibrilación atrial sometidos a una PCI, ya fuera por enfermedad arterial coronaria o por síndrome coronario agudo. Edoxabán ha demostrado ser efectivo en la prevención de enfermedad cerebrovascular y eventos de embolia sistémica, además de que se ha asociado con tasas significativamente menores de sangrado y muerte por causa cardiovascular. Este es el primer estudio que se planteó con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de este fármaco en comparación con las terapias basadas en antagonistas de la vitamina K (54).

ENTRUST-AF PCI fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, open-label, de no inferioridad que incluyó 186 centros de salud en 18 países distintos, en el que se asignó un grupo de pacientes a recibir terapia antitrombótica dual con edoxabán a dosis de 60 mg diario y clopidogrel 75 mg diario por 12 meses, con la opción de cambiar la terapia con clopidogrel por prasugrel (5 mg o 10 mg diarios) o ticagrelor (90 mg BID). Los pacientes asignados al grupo de antagonistas de la vitamina K, recibieron triple terapia antitrombótica con AAS (100 mg diarios) y clopidogrel (75 mg diarios) por un periodo de 12 meses, además del antagonista de la vitamina K titulado con una meta de INR entre 2.0 y 3.0. Se dio seguimiento a estos pacientes durante 12 meses. (54).

El objetivo primario de ENTRUST-AF PCI fue un objetivo seguridad, definido por el compuesto de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante. El objetivo principal de eficacia fue compuesto de muerte de causa cardiovascular, evento cerebrovascular, eventos embólicos sistémicos, infarto al miocardio y trombosis del stent. El objetivo primario de seguridad ocurrió en un 17 % de los pacientes del grupo de edoxabán, en contraste con un 20 % para el grupo de los antagonistas de vitamina K, en este caso, fue cumplido el criterio de no inferioridad, sin alcanzar el criterio de superioridad a pesar de haber presentado una tasa menor de eventos hemorrágicos totales, aunque el estudio no fue diseñado propiamente para determinar este resultado. En cuanto a los resultados de eficacia, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (54).

Del estudio ENTRUST-AF PCI se demostró que, en pacientes con fibrilación atrial no valvular sometidos a una PCI exitosa, la terapia dual de dosis plena de anticoagulación con edoxabán en combinación con un inhibidor de P2Y12 fue no inferior a la triple terapia antitrombótica con un antagonista de vitamina K en

combinación con DAPT en cuanto a eventos hemorrágicos en un periodo de 12 meses, además de presentar marcadores similares de eficacia (54).

El estudio SAFE-A publicado en el 2020 fue prospectivo, aleatorizado, open-label, que comparó un mes y seis meses de terapia de antiagregación con inhibidor de P2Y12 en combinación con AAS y apixabán para pacientes con fibrilación atrial que requirieron de una PCI con colocación de DES. El objetivo primario fue de seguridad, un compuesto de sangrado mayor, menor o sangrado que ameritara soporte transfusional a 12 meses posterior a la colocación de los stents. Los objetivos secundarios se centraron en eficacia, englobados en un compuesto de muerte, infarto al miocardio, ictus y embolización sistémica. Se dio seguimiento a los pacientes a uno, tres, seis y doce meses posteriores a la aleatorización. La meta del estudio era incluir al menos 600 pacientes, pero fue finalizado prematuramente luego de incluir 210 pacientes por tener un reclutamiento bajo (9).

A pesar de que SAFE-A no tuvo el poder estadístico suficiente para determinar si existieron diferencias en cuanto al objetivo primario, es posible realizar algunas observaciones interesantes con respecto a los resultados. Primero, un mes de terapia con inhibidor de receptor P2Y12 no fue superior a seis meses de terapia con inhibidor de receptor P2Y12 como parte de un régimen de TAT para reducir el riesgo de eventos de sangrado, ni se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos coronarios isquémicos entre los pacientes con uno o seis meses de terapia con inhibidor P2Y12 en comparación con el grupo de terapia dual con apixabán y segundo, no fue posible demostrar la superioridad de la terapia acortada a un mes con inhibidor de receptor P2Y12 en cuanto a reducción de complicaciones hemorrágicas, aunque esto se atribuye a la limitación del tamaño muestral y a la preocupación de los médicos tratantes ante la prescripción de triple terapia antitrombótica por tiempos prolongados (9).

Tabla 4. Resumen de los principales estudios controlados sobre utilización de triple terapia antitrombótica.

Nombre del estudio	Población	Intervención	Resultados	Limitaciones
ATLAS ACS 2-TIMI	15526 pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo reciente	Rivaroxaban 2.5 mg BID + DAPT versus Rivaroxaban 5 mg + DAPT versus placebo + DAPT	Ambos grupos tratados con rivaroxabán tuvieron disminución estadísticamente significativa del riesgo de muerte por causa cardiovascular, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis del stent, a costa de un aumento significativo de la incidencia de sangrado mayor y menor. No hubo incremento significativo en la incidencia de sangrado fatal.	El estudio no fue diseñado para pacientes con una indicación específica de anticoagulación ya que se utilizan dosis menores de rivaroxabán.
WOEST	573 pacientes con al menos una indicación para recibir anticoagulación oral sometidos a PCI	Terapia dual (warfarina + clopidogrel) versus TAT (warfarina + DAPT)	La terapia dual tuvo una incidencia significativamente menor de complicaciones hemorrágicas a 1	Estudio open-label, acarrea un sesgo inherente. No se utilizó placebo en lugar de AAS para el grupo de terapia dual.

			año en comparación al grupo de TAT	<p>No fue diseñado con el objetivo de determinar superioridad o no inferioridad en cuanto a eventos trombóticos entre grupos.</p> <p>No se recolectó información sobre la cantidad de tiempo en rango de INR.</p> <p>No se utilizaron escalas para determinar el riesgo isquémico o hemorrágico de los pacientes.</p>
ISAR-TRIPLE	641 pacientes que recibían DOAC sometidos a PCI con implantación de DES	Régimen de tratamiento por 6 semanas versus 6 meses de TAT	6 semanas en comparación con 6 meses de TAT no fue superior en cuanto a resultados clínicos netos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sangrado mayor ni el objetivo compuesto de complicaciones isquémicas (muerte, infarto agudo al miocardio, trombosis	<p>Estudio open-label, acarrea un sesgo inherente.</p> <p>El estudio no fue diseñado para detectar diferencias en los componentes individuales del objetivo compuesto primario.</p> <p>Hubo alta incidencia (25%) de incumplimiento de la terapia con clopidogrel a 6 meses.</p>

			del stent, evento cerebrovascular).	
RE-DUAL PCI	2725 pacientes con fibrilación atrial sometidos a PCI por enfermedad arterial coronaria o síndrome coronario agudo	Warfarina + AAS por 1 a 3 meses + tienopiridina por 12 meses versus dabigatrán 110 mg o 150 mg diarios + tienopiridina por 12 meses	A los 14 meses el grupo de TAT tuvo un incremento estadísticamente significativo de sangrado mayor o clínicamente relevante en comparación con el grupo de dabigatran, sin conceder beneficio superior en cuanto a complicaciones trombóticas respecto a la contraparte de dabigatrán.	Estudio open-label, acarrea un sesgo inherente. No incluyó un grupo de TAT que incluyera dabigatrán a dosis plena o baja. Incluyó una población menor de la inicialmente planteada, por lo que limita el poder estadístico para formular conclusiones sobre la eficacia de cada dosis de dabigatrán.
AUGUSTUS	4614 pacientes con fibrilación atrial no valvular en tratamiento con anticoagulación oral sometidos a PCI o que sufrieron de un síndrome coronario agudo en quienes se anticipaba tratamiento con un inhibidor del receptor P2Y12	Diseño 2x2 factorial asignados a recibir apixabán 5 mg (o 2.5 mg si eran mayor de 80 años, peso menor de 60 kg o creatinina mayor a 1.5 mg/gL) o antagonista vitamina K y aspirina o placebo	El régimen de tratamiento con apixabán y un inhibidor del receptor P2Y12 tuvo una incidencia menor de sangrado y de hospitalizaciones sin presentar aumento significativo de los eventos isquémicos en comparación con los regímenes que	Se excluyó a todos los pacientes con otras indicaciones de anticoagulación (válvula mecánica, enfermedad tromboembólica, estenosis mitral, etc.). El tiempo en rango terapéutico de INR para los pacientes en tratamiento con un antagonista de

			incluían antagonistas de vitamina K, aspirina o ambos.	vitamina K fue menor que en estudios previos sobre prevención de enfermedad cerebrovascular.
ENTRUST-AF PCI	1506 pacientes con fibrilación atrial que requería anticoagulación sometidos a PCI exitosa por enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo	Edoxabán 60 mg diarios + inhibidor del receptor P2Y12 por 12 meses versus antagonista de vitamina K + DAPT por 12 meses (AAS + inhibidor del receptor P2Y12)	El grupo de edoxabán alcanzó la no inferioridad en cuanto al objetivo de seguridad (compuesto de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante), sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los objetivos de eficacia.	Estudio open-label, acarrea un sesgo inherente. Excluyó a los pacientes con fibrilación atrial no valvular, válvula mecánica, estenosis mitral, enfermedad renal crónica fase terminal. La población del estudio fue menor a la planteada inicialmente, por lo tanto, no fue adecuada para detectar pequeñas diferencias potencialmente importantes en cuanto al objetivo primario de eficacia. El tiempo en rango de anticoagulación en rango en el grupo de antagonistas de

				<p>vitamina K fue menor a algunos estudios reportados en el pasado.</p> <p>Relativamente pocos pacientes utilizaron inhibidor de P2Y12 distinto a clopidogrel, por lo tanto, no se deberían generalizar las conclusiones a otros fármacos.</p>
SAFE-A	210 pacientes con fibrilación atrial que requirió PCI con colocación de DES	1 mes versus 6 meses de terapia con inhibidor de receptor P2Y12 en combinación con AAS y apixabán	No tuvo poder estadístico suficiente para determinar si existieron diferencias en cuanto a los objetivos de seguridad y eficacia planteados	Reclutamiento poblacional por debajo del que se había determinado como necesario inicialmente

Sección 4. Revisión de los principales metaanálisis

En el año 2017 se publicó un metaanálisis que buscó el resumen de la información acerca de la eficacia y seguridad del uso de inhibidores directos del factor Xa en pacientes que recibían terapia de antiagregación plaquetaria basada en las recomendaciones de las guías clínicas posterior a un síndrome coronario agudo. En este trabajo se incluyeron nueve estudios aleatorizados, con un total de 45651 pacientes. El objetivo fue la incidencia de evento cardiovascular mayor, comprendido como un resultado compuesto de isquemia

coronaria recurrente, infarto agudo al miocardio, ictus isquémico, trombosis del stent y mortalidad de cualquier causa. Para los objetivos de seguridad, se evaluaron los eventos de sangrado definidos por los criterios TIMI y hemorragia intracraneal (66).

Los resultados del estudio mostraron que la terapia con DOAC, en comparación con la terapia convencional, logró una disminución estadísticamente significativa en el objetivo primario con un beneficio clínico neto favorable para el grupo de los pacientes tratados con DOAC en el contexto de un síndrome coronario agudo, a pesar del riesgo de sangrado aumentado, esperable dentro del contexto de los hallazgos de los demás estudios publicados hasta ese momento. En el grupo de terapia con DOAC, se reportó un 7.4 % menos de eventos adversos cardiovasculares mayores frente a un 9.3 % en el grupo que utilizó terapia basada en las directrices de las guías clínicas (OR 0.88, CI 95 %; 0.82-0.94) (66).

Una limitante que se ha observado de forma constante en las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados para el tema, es que los DOAC han sido administrados a distintas dosificaciones. La imposibilidad de establecer una pauta terapéutica estándar limita la reproducibilidad de los hallazgos y, adicionalmente produce variabilidad en los objetivos de eficacia y seguridad (66).

Khan et al. publicaron en el año 2017 una revisión sistemática, metaanálisis sobre seguridad y eficacia de distintos regímenes antitrombóticos posteriores a una PCI en pacientes que requirieron anticoagulación oral e incluyó información de 30 estudios. Para el objetivo primario de seguridad se utilizó un resultado compuesto conformado por eventos de sangrado mayor y eventos de sangrado menor definidos por criterios de TIMI, mientras tanto para el objetivo secundario, a saber, de eficacia se utilizó resultado compuesto denominado MACE (evento cardiovascular adverso mayor), conformado por la incidencia de infarto agudo al miocardio, de enfermedad cerebrovascular y de mortalidad por cualquier causa.

También se analizaron resultados secundarios como muerte por causa cardiovascular y trombosis de stent. De acuerdo con los resultados de este trabajo, se concluyó que el hecho de adicionar un anticoagulante oral directo a la DAPT o a un único antiagregante plaquetario, provocó un aumento del riesgo de sangrado y que al menos en este estudio, la protección brindada por DAPT pareció ser equivalente en cuanto al riesgo de sufrir de eventos cardiovasculares mayores. A pesar de esto, la anticoagulación oral claramente provee un beneficio terapéutico adicional en aquellos pacientes con riesgo trombotico más alto, por lo tanto, la combinación de estos fármacos debería considerarse en aquellos pacientes con esa característica. Es importante destacar que este fue un metaanálisis de efectos aleatorios que incluyó un número de estudios

controlados y no controlados con alta heterogeneidad cualitativa, además de que no se realizó estandarización del riesgo con alguna escala o características clínicas de los pacientes (16).

En el 2018, Shin y colaboradores publicaron un metaanálisis que combinó doce estudios observacionales y cuatro ensayos clínicos, en los cuales se compararon los resultados clínicos entre pacientes que tenían de base una indicación para anticoagulación, con terapia antitrombótica dual o TAT posterior a una PCI o un síndrome coronario agudo. La gran mayoría de pacientes representados en este estudio tenían como indicación de anticoagulación la prevención de un evento cerebrovascular por la presencia de fibrilación atrial (67).

La terapia antitrombótica dual en este estudio fue principalmente a costa de DOAC en combinación con AAS o inhibidor de P2Y12, mientras tanto, la TAT fue la combinación de estos tres fármacos. En este trabajo, la doble terapia antitrombótica se asoció con un riesgo significativamente menor de sangrado mayor (RR 0.63; CI 95 %, 0.50-0.80), es decir esta tendencia mucho más importante a nivel de los estudios controlados, no así en los estudios observacionales. No se demostró diferencias significativas en cuanto a los objetivos de eficacia, incluido un evento cardiovascular mayor, muerte por cualquier causa, muerte de causa cardiovascular, infarto al miocardio, trombosis del stent o requerimiento de nueva revascularización. Es relevante que, en el análisis de subgrupos, en los pacientes quienes sufrieron de un síndrome coronario agudo, la terapia dual se asoció con un riesgo mayor de evento cardiovascular mayor y un riesgo marginalmente mayor de infarto al miocardio con respecto a los pacientes que recibieron TAT (67).

Del meta análisis de Shin y colaboradores se concluye que la utilización de terapia dual con DOAC y un inhibidor del receptor P2Y12 es una alternativa razonable al uso de TAT en los pacientes con indicación para anticoagulación crónica posterior a una PCI, siempre y cuando no tengan un riesgo isquémico alto, a su vez se destacan aquellos pacientes que sufrieron de un síndrome coronario agudo (67).

Los pacientes con síndrome coronario agudo mantienen un alto riesgo de sufrir de eventos isquémicos recurrentes, por lo tanto, la utilización de DOAC ha sido propuesta como una estrategia de prevención secundaria en este grupo de pacientes. Chiarito y colaboradores publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la utilización de DOAC en combinación con terapia antiplaquetaria para la prevención secundaria posterior a un síndrome coronario agudo. El objetivo de este trabajo fue evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de antiplaquetarios con DOAC, en este caso, se estratifican a los pacientes de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo (con elevación del segmento ST o sin elevación del segmento ST). Se analizaron un total de seis estudios que incluyeron a 29667 pacientes, distribuidos de

forma uniforme entre los grupos. El objetivo primario del estudio fue el de eficacia, y se trató de un resultado compuesto de muerte de causa cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular; mientras tanto el objetivo primario de seguridad fue la incidencia de sangrado mayor en cada grupo (41).

En este metaanálisis se observó que la utilización de DOAC en conjunto con terapia de antiagregación plaquetaria posterior a un síndrome coronario agudo, presenta una reducción del riesgo de eventos isquémicos (OR 0.85; CI 95 %, 0.77-0.93; $p < 0.001$), aunque a costa de un riesgo mayor de sangrados (OR 3.17; CI 95 %, 2.27-4.42; $p < 0.001$). En cuanto a los pacientes que han tenido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, el perfil farmacológico de la combinación de DOAC y antiagregantes plaquetarios en contraste otorga un riesgo mucho mayor de sangrado (OR 2.19; CI 95 %, 1.38-3.48; $p < 0.001$) a pesar de mostrar una reducción marginal de los eventos isquémicos y, de forma neta el beneficio parece ser neutral (OR 0.92; CI 95 %, 0.78-1.09; $p = 0.361$).

En aquellos individuos que han presentado un infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, el perfil de riesgo beneficio de los DOAC en combinación con antiagregación plaquetaria es predominantemente beneficioso, con una disminución significativa del riesgo de eventos isquémicos (OR 0.76; CI 95 %, 0.66-0.88; $p < 0.001$) balanceado por un riesgo también mayor de sangrado (OR 3.45; CI 95 %, 1.95-6.09; $p < 0.001$) (41).

El metaanálisis de Chiarito y colaboradores es un estudio que aporta información distinta, ya que su objetivo primario de seguridad de sangrado es distinto al utilizado convencionalmente en otros trabajos similares. No se utilizó un objetivo compuesto de seguridad para definir a los eventos adversos, sino que se usó la definición de sangrado mayor y se excluyeron los sangrados menores o clínicamente relevantes, en contraste con metaanálisis previos (68,69). Esta decisión se tomó basada en que el uso de sangrado mayor ha demostrado ser de forma consistente un predictor más fuerte de mortalidad en comparación con los sangrados menores o los sangrados clínicamente relevantes (41).

En el metaanálisis de Brunetti et al., publicado en el año 2018, que incluyó una población de 4849 pacientes, se realizó una comparación entre la utilización de anticoagulantes orales directos o antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación atrial no valvular sometidos a una PCI, para obtener resultados de seguridad y eficacia. Se compararon grupos de pacientes que incluían triple terapia antitrombótica y anticoagulación con DOAC o warfarina y otros pacientes con doble terapia que incluía un antiplaquetario y un DOAC o warfarina. Para los pacientes que recibían triple terapia estándar, el grupo que recibía un DOAC tuvo menos riesgo de presentar sangrado menor (RR 0.66; CI 95 %, 0.59-0.75; $p < 0.00001$) y de presentar

sangrado mayor (RR 0.59; CI 95 %, 0.47-0.73; $p < 0.00001$), con respecto a los que recibían warfarina. En cuanto a eficacia: se encontró una eficacia equivalente respecto a la incidencia de eventos cardiovasculares (RR 1.03; CI 95 %, 0.89-1.19; $p = 0.69$) e infarto agudo al miocardio (RR 1.09; CI 95 %, 0.81-1.45; $p = 0.57$); aunque con un aumento no significativo del riesgo de trombosis del stent (RR 1.46; CI 95 %, 0.86-2.48; $p = 0.16$) (13).

Del metaanálisis de Brunetti et. al se obtienen principalmente tres conclusiones importantes: 1) que la utilización de DOAC es más segura e igual de eficaz que la warfarina para evitar eventos cardiovasculares mayores en este grupo de pacientes; 2) que la terapia dual con DOAC es más segura e igual de eficaz que la triple terapia antitrombótica con warfarina; y 3) que la terapia dual con DOAC es tan segura y eficaz que la triple terapia con DOAC en pacientes con fibrilación atrial tratados con PCI (13).

Atti y colaboradores publicaron en el 2019 una revisión sistemática y meta análisis que buscó el análisis de la eficacia y seguridad de los regímenes que utilizaban un único antiagregante plaquetario vs. DAPT en el contexto de pacientes crónicamente anticoagulados sometidos a una PCI. Se incluyeron un total de 15 estudios, para un total de 13967 pacientes, de los cuales 6618 recibieron terapia dual y 7349 recibieron triple terapia antitrombótica.

Este estudio es relevante porque se incluyeron pacientes con múltiples indicaciones de anticoagulación, entre las cuales figuraban la fibrilación atrial no valvular, la trombosis venosa profunda, el reemplazo valvular mecánico y el antecedente de ictus. Producto de esto, hubo heterogeneidad considerable en cuanto al tipo de anticoagulación (warfarina o DOAC) y en cuanto a la duración de las terapias en cada estudio individual. El estudio se centró en evaluar varios resultados clínicos: 1) eventos adversos cardiovasculares mayores, 2) mortalidad por cualquier causa, 3) infarto al miocardio, 4) trombosis del stent, 5) ictus, 6) sangrado mayor, 7) sangrado mayor definido por TIMI, y 8) sangrado intracraneal (70).

Entre los resultados de este estudio, destaca que no hubo diferencias estadísticamente significativas para el objetivo primario de eficacia dado por la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores entre la terapia dual y la TAT, aunque para los resultados secundarios se demostró un riesgo significativamente menor en el grupo de TAT a expensas de la incidencia de infarto al miocardio, pero no reflejado en los resultados de mortalidad por cualquier causa o evento cerebrovascular (70).

A pesar de los resultados favorables obtenidos con la utilización de TAT en cuanto a la prevención del riesgo cardiovascular mayor demostrados en los resultados de eficacia, hubo un aumento significativamente mayor

del riesgo de sangrado de la TAT respecto a la terapia dual (RR 1.67; CI 95%, 1.38-2,91; $p < 0.00001$), aunque sin diferencias en cuanto al riesgo de sangrado intracraneal entre ambos grupos (68).

A la luz de los resultados del trabajo de Atti y colaboradores, se concluye el que si bien es cierto la triple terapia antitrombótica presenta un beneficio en cuanto a la prevención del riesgo de enfermedad coronaria, esto se logra a expensas de un incremento del 63 % de sangrado mayor en comparación a la terapia dual, por lo que el perfil de riesgo-beneficio no es favorable (70).

En el año 2020, Mainka y colaboradores publicaron un metaanálisis en red con análisis de aceptabilidad multicriterio estocástico que buscó la sintetización de la evidencia de acuerdo con la relación entre riesgo y beneficio de la utilización de distintos tratamientos antitrombóticos y la combinación de estos en pacientes con fibrilación atrial sometidos a una PCI. Este trabajo se enfocó en el análisis de 5 estudios controlados aleatorizados: WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS y ENTRUST AF-PCI. Los antagonistas de vitamina K en combinación con DAPT demostraron un peor perfil de riesgo para sangrado mayor (OR 0.52; CI 95%, 0.32-0.86) en comparación con la combinación de DOAC más inhibidor del receptor P2Y12, sin encontrarse diferencias significativas entre los distintos regímenes de DOAC para los objetivos de eficacia o seguridad, aunque sí con una tendencia a peores resultados con la utilización de edoxabán, en contraste con apixabán que tuvo mejores resultados de seguridad (4).

A pesar de que se demostraron diferencias clínicas pequeñas entre los distintos regímenes antitrombóticos, hay un vacío en la literatura en cuanto a comparaciones formales entre DOAC. Es necesario que se diseñen y se publiquen estudios aleatorizados comparando estas terapias para resultados de eficacia, seguridad y costo, con lo cual se emitirían recomendaciones basadas en evidencia sólida y no especulativa (4).

En el 2020, Sullivan y colaboradores publicaron una revisión sistemática y meta análisis de estudios aleatorizados comparando la utilización de doble terapia antitrombótica con DOAC e inhibidor del receptor P2Y12 versus TAT con DOAC y DAPT en pacientes con fibrilación atrial sometidos a una intervención coronaria percutánea. El objetivo fue el establecimiento de la eficacia de estas terapias en cuanto a la prevención de muerte cardiovascular y eventos tromboticos como ictus isquémico, infarto agudo al miocardio o trombosis del stent, datos que históricamente en los estudios han sido mucho menos frecuentes que los eventos hemorrágicos y la mayoría de los trabajos no han tenido el poder estadístico para detectar las diferencias entre los objetivos de isquemia. Además, se valoraron también resultados de seguridad en cuanto a sangrado (71).

Para efectos del análisis, se tomaron en cuenta 4 estudios: AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI, PIONEER-AF y RE-DUAL PCI. Se excluyeron varios trabajos de renombre, entre los cuales destacan WOEST e ISAR-TRIPLE. WOEST fue excluido basado en que tan solo un 69 % de los pacientes tenían fibrilación o flutter atrial como indicación para anticoagulación. El resto tenían otras indicaciones de anticoagulación fuera de los criterios de este estudio. El estudio ISAR-TRIPLE se excluyó basándose en que los pacientes no fueron aleatorizados a para recibir doble o triple terapia antitrombótica desde el momento de la hospitalización y los pacientes que tenían tratamiento con anticoagulante oral + AAS (en vez de inhibidor del receptor P2Y12) pertenecían al brazo de doble terapia, el cual inició la misma luego de 6 semanas posteriores al del brazo de triple terapia. Se incluyeron un total de 10238 pacientes, de los cuales 5498 recibieron doble terapia antitrombótica y 4740 recibieron TAT (71)

La conclusión principal del estudio fue que la terapia antitrombótica dual en pacientes con fibrilación atrial que requiere anticoagulación posterior a una PCI o un síndrome coronario agudo tiene un perfil de seguridad significativamente mejor al de la TAT, con una disminución del riesgo absoluto del objetivo compuesto de 6.6 %, pero que en cuanto a el objetivo compuesto de eficacia no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Un dato adicional fue que la doble terapia antitrombótica se asoció con un incremento leve en el riesgo de trombosis del stent. En general, los beneficios que se obtienen en cuanto a la seguridad del uso de doble terapia antitrombótica parecen superar el potencial riesgo de sangrado, especialmente de sangrado intracraneal (71).

Otra revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados comparó el riesgo de ictus y de hemorragia intracerebral en pacientes con fibrilación atrial no valvular con doble o triple terapia antitrombótica y DOAC. El estudio realizado por Desai et. al, y publicado en 2021, revisó un total de 3401 fuentes de las que se eligieron cuatro estudios relevantes (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS y ENTRUST AF PCI), para un total de 9241 pacientes, divididos en grupos que recibieron doble terapia antitrombótica o que recibieron triple terapia antitrombótica. El objetivo primario del estudio fue la seguridad y contempló la incidencia de hemorragia intracraneal y de sangrado mayor. Los objetivos de eficacia se centraron en el desarrollo de enfermedad cerebrovascular isquémica, infarto agudo al miocardio, trombosis del stent y muerte por causa cardiovascular (22).

Los resultados del estudio mostraron una asociación significativamente menor en cuanto a la incidencia de sangrado intracraneal con el uso de la doble terapia antitrombótica, además no hubo diferencias en cuanto a los resultados de eficacia que incluían ictus isquémico, muerte, muerte cardiovascular, infarto al miocardio

ni trombosis del stent. De este estudio se infiere que la doble terapia antitrombótica tiene un riesgo hemorrágico menor comparativamente a la triple terapia antitrombótica, sin presentar diferencias importantes en cuanto a eficacia (22).

Sección 5. Recomendaciones basadas en la evidencia

1. No se recomienda el uso rutinario de terapia antitrombótica triple para pacientes sin una indicación clara de anticoagulación (*nivel de evidencia 1, grado de recomendación A*). Los efectos adversos inclinan la balanza hacia un mayor número de eventos de sangrado, incluido sangrado mayor, sin una reducción tangible en la recidiva de eventos trombóticos.
2. La terapia antitrombótica triple que incluye rivaroxabán a dosis bajas ha demostrado ser eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares mayores y se puede considerar en pacientes seleccionados (*nivel de evidencia 1, grado de recomendación B*). Sin embargo, se debe tener en consideración que este régimen se ve acompañado de un aumento en la incidencia de sangrados no mortales con respecto a la terapia dual convencional.
3. La duración de la terapia antitrombótica triple con utilización de un anticoagulante oral directo para pacientes que ha tenido un síndrome coronario agudo y que tienen una indicación de anticoagulación puede administrarse por periodos entre 6 semanas y 6 meses (*nivel de evidencia 2, grado de recomendación B*). Queda a criterio clínico y a la estratificación por medio de las escalas de riesgo la extensión del tratamiento antitrombótico triple más allá de 6 meses para pacientes seleccionados con un muy alto riesgo trombótico (*nivel de evidencia 5, grado de recomendación D*).
4. La utilización de terapia triple antitrombótica debe reservarse para grupos especiales en los que el riesgo embólico supere significativamente el riesgo de sangrado (*nivel de evidencia 3, grado de recomendación B*). Entre estos grupos se destacan los pacientes con fibrilación atrial no valvular sometidos a angioplastia coronaria percutánea con colocación de stent y se prefiere la utilización de clopidogrel como inhibidor del receptor P2Y12 y DOAC (*nivel de evidencia 1, grado de recomendación B*).

5. Se recomienda la utilización de escalas estandarizadas para establecer el riesgo de sangrado en los pacientes (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).

Conclusiones

El tratamiento antitrombótico triple, compuesto por doble antiagregación plaquetaria en combinación con un anticoagulante oral directo, es una estrategia atractiva para la disminución de los resultados clínicos adversos posterior a un evento cardiovascular mayor, principalmente síndrome coronario agudo. Se ha demostrado mediante múltiples estudios controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, el valor de esta estrategia terapéutica principalmente en el contexto de aquel paciente que además de su evento cardiovascular mayor tiene como comorbilidad alguna enfermedad que justifique el uso de anticoagulación, como lo es la fibrilación atrial no valvular.

La heterogeneidad en cuanto a los distintos anticoagulantes orales utilizados en los estudios y las distintas dosificaciones utilizadas de los mismos es una limitante importante en los ensayos clínicos publicados hasta el momento. Además, se debe tener en cuenta que estos fármacos ameritan ajuste cuando hay enfermedad renal o disminución de la tasa de filtración glomerular, por lo tanto, la dosificación de los mismos puede representar una barrera en la utilización de esta estrategia de tratamiento.

Se ha demostrado beneficio principalmente en pacientes que han sufrido de un síndrome coronario agudo, principalmente aquellos con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST o en pacientes fibrilación atrial no valvular sometidos a una intervención coronaria percutánea, aunque es importante destacar que varios de los estudios en el tema han excluido pacientes que de base utilizaban anticoagulación por otras indicaciones o que tenían un riesgo cardiovascular mayor como los pacientes nefrópatas crónicos, con eventos cardiovasculares mayores previos o en extremos de edad.

No es clara cuál es la duración óptima por la cual se debería mantener la estrategia terapéutica de la terapia antitrombótica triple a pesar de lo que recomiendan las guías clínicas de manejo de enfermedad cardiovascular, pues hay una heterogeneidad considerable en los resultados de los estudios, que han formulado recomendaciones que van desde un mes hasta un año. A pesar de esto, para el clínico puede resultar útil la utilización de escalas que valoren el riesgo isquémico o trombótico, como lo son HAS-BLED, CHA₂DS₂-VASc, ORBIT y PRECISE-DAPT lo cual realizaría una estimación del posible beneficio neto que se podría obtener de estas terapias.

En cuanto a los efectos adversos, de forma comparativa respecto a la terapia dual conformada por un anticoagulante oral directo y un antiagregante plaquetario, la triple terapia antitrombótica no ha demostrado

ser superior y ha presentado de forma uniforme una incidencia más alta de sangrado clínicamente relevante y de sangrado mayor, incluidos sangrado intracraneal y gastrointestinal.

La medicina personalizada es la medicina del futuro, por lo tanto, es esencial individualizar a cada paciente, poniendo en una balanza sus padecimientos crónicos, creencias, preferencias en cuanto a la terapéutica, el riesgo trombótico y el riesgo hemorrágico, con el objetivo de brindar el tratamiento con mayor eficacia demostrada y con el menor riesgo de complicaciones.

Bibliografía

1. Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):642-648. doi:10.1182/hematology.2020000151
2. Alegbeleye BJ, Akpoveso OOP, Mohammed RK, et al. Pharmacology, Pharmaceutics and Clinical Use of Aspirin: A Narrative Review. *J. Drug Deliv*. 2020;0(5-s):236–53.
3. Chan NC, Weitz JI. Antithrombotic Agents. *Circ Res*. 2019;124(3):426-436. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313155.
4. Mainka FF, Ferreira VL, Mendes AM, et al. Safety and Efficacy of Oral Anticoagulants Therapies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(5):399-408. doi: 10.1177/1074248420930136.
5. Enomoto Y, Iijima R, Tokue M, et al. Bleeding risk with triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and drug-eluting stents. *Cardiovasc Interv Ther*. 2014;29(3):193-199. doi:10.1007/s12928-013-0234-4.
6. Lopes RD, Rao M, Simon DN, et al. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med*. 2016;129(6):592-599.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2015.12.026.
7. Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Duration of Triple Antithrombotic Therapy and Outcomes Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(14):1473-1483. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.027.
8. Sambola A, Mutuberría M, García Del Blanco B, et al. Effects of Triple Therapy in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Regarding Thromboembolic Risk Stratification. *Circ J*. 2016;80(2):354-362. doi:10.1253/circj.CJ-15-0923.
9. Hoshi T, Sato A, Hiraya D, et al. Short-duration triple antithrombotic therapy for atrial fibrillation patients who require coronary stenting: results of the SAFE-A study. *EuroIntervention*. 2020;16(2):e164-e172. Published 2020 Jun 12. doi:10.4244/EIJ-D-19-00920.

10. Yashima F, Inohara T, Nishida H, et al. In-hospital Bleeding Outcomes of Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy During Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis From the Japanese Nationwide Registry. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;78(2):221-227. doi:10.1097/FJC.0000000000001006.
11. Horie K, Matsumoto T, Mizutani Y, et al. A prospective interventional registry of short-term dual-antiplatelet treatment after implantation of drug-eluting stents in patients with atrial fibrillation requiring oral anticoagulation therapy. *Cardiovasc Interv Ther*. 2020;35(2):150-161. doi:10.1007/s12928-019-00589-7.
12. Wustrow I, Sarafoff N, Haller B, et al. Real clinical experiences of dual versus triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(7):1239-1246. doi:10.1002/ccd.27678.
13. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anticoagulants versus standard triple therapy in atrial fibrillation and PCI: meta-analysis. *Open Heart*. 2018;5(2):e000785. Published 2018 Jul 3. doi:10.1136/openhrt-2018-000785.
14. Kerley RN, Fitzgerald G, Coughlan JJ, et al. Real World Prescribing Strategies for Patients With an Indication for Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(1):67-74. doi:10.1177/1074248420947280.
15. Gieling E, de Vries F, Williams R, et al. Mortality risk in atrial fibrillation: the role of aspirin, vitamin K and non-vitamin K antagonists. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(6):1536-1544. doi:10.1007/s11096-019-00916-1.
16. Khan SU, Saleem MA, Abdullah A, et al. Safety and efficacy of anti-thrombotic regimens in patients with percutaneous coronary intervention requiring oral anticoagulation: A traditional and network meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(7):535-543. doi:10.1016/j.carrev.2017.04.008.
17. Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Use of Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. International CLARIFY Registry. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125164. doi:10.1371/journal.pone.0125164.
18. Potter BJ, Andò G, Cimmino G, et al. Time trends in antithrombotic management of patients with atrial fibrillation treated with coronary stents: Results from TALENT-AF (The internAtional stENT - Atrial Fibrillation study) multicenter registry. *Clin Cardiol*. 2018;41(4):470-475. doi:10.1002/clc.22898.

19. Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban Plus Mono Versus Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes: Insights From the APPRAISE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):777-787. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.027.
20. Sambola A, Bueno H, Miranda B, et al. Safe and Efficacious Use of 1-Month Triple Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and High Bleeding Risk Undergoing PCI. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(4):425-433. doi:10.1007/s10557-019-06889-7.
21. Weisshaar S, Litschauer B, Gouya G, et al. Antithrombotic triple therapy and coagulation activation at the site of thrombus formation: a randomized trial in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1850-1860. doi:10.1111/jth.12726.
22. Desai A, Escamilla-Ocanas C, Dilip D, Saber H, Damani R. Risk of Stroke vs. Intracerebral Hemorrhage in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Dual vs. Triple Antithrombotic Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(4):105654. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105654.
23. Fernandez S, Lenoir C, Samer C, Rollason V. Drug interactions with apixaban: A systematic review of the literature and an analysis of VigiBase, the World Health Organization database of spontaneous safety reports. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(5):e00647. doi:10.1002/prp2.647.
24. De Caterina R, Procopio A, Lopez Sendon JL, et al. Comparison of Dabigatran Plus a P2Y12 Inhibitor With Warfarin-Based Triple Therapy Across Body Mass Index in RE-DUAL PCI. *Am J Med*. 2020;133(11):1302-1312. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.045.
25. Alegbeleye BJ, Akpoveso OOP, Mohammed RK, et al. Pharmacology, Pharmaceutics and Clinical Use of Aspirin: A Narrative Review. *J. Drug Deliv*. 2020;10(5-s):236–53.
26. Mekaj YH, Daci FT, Mekaj AY. New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1449-1456. doi:10.2147/TCRM.S92222.
27. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;110(5-6):255-258. doi:10.1016/s0049-3848(03)00379-7.
28. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, de Winter RJ, James SK. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(2):143-153. doi:10.1007/s11239-011-0667-5.

29. Romero N, Lupi K, Carter D, Malloy R. The Role of Double and Triple Therapy with Direct Oral Anticoagulants in Coronary Artery Disease, Peripheral Artery Disease, and Stroke. *Clin Ther*. 2018;40(11):1907-1917.e3. doi:10.1016/j.clinthera.2018.09.014.
30. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-19. doi:10.1056/NEJMoa1215340.
31. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215-225. doi:10.1056/NEJMoa1800410.
32. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207-217. doi:10.1056/NEJMoa1916870.
33. Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, et al. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(4):357-368. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.001.
34. Mele F, Gendarini C, Pantoni L. The use of dual antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular events. *Neurol Sci*. 2023;44(1):37-43. doi:10.1007/s10072-022-06395-z.
35. Nasiri A, AlQahtani A, Rayes NH, AlQahtani R, Alkharras R, Alghethber H. Direct oral anticoagulant: Review article. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(8):4180-4183. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_2253_21.
36. Duru S, Bahadır A, Ertürk A. The use of new oral anticoagulants in geriatric patients: A survey study for physicians. *Tuberk Toraks*. 2021;69(1):65-73. doi:10.5578/tt.20219908.
37. Pastori D, Menichelli D, Del Sole F, Pignatelli P, Violi F; ATHERO-AF study group. Long-Term Risk of Major Adverse Cardiac Events in Atrial Fibrillation Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(3):658-665. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.057.
38. Yoshida R, Morishima I, Takagi K, Morita Y, Tsuboi H, Murohara T. Comparison Between Long-Term Clinical Outcomes of Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*. 2018;82(8):2016-2024. doi:10.1253/circj.CJ-17-1171.

39. Inohara T, Shrader P, Pieper K, et al. Treatment of atrial fibrillation with concomitant coronary or peripheral artery disease: Results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II. *Am Heart J*. 2019;213:81-90. doi:10.1016/j.ahj.2019.04.007.
40. Sindet-Pedersen C, Staerk L, Lamberts M, et al. Use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet(s) in atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104(11):912-920. doi:10.1136/heartjnl-2017-311976.
41. Chiarito M, Cao D, Cannata F, et al. Direct Oral Anticoagulants in Addition to Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention After Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):234-241. doi:10.1001/jamacardio.2017.5306.
42. Dzeshka MS, Brown RA, Lip GY. Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. Current concepts and concerns: part I. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):73-81. doi:10.20452/pamw.2650.
43. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277.
44. Ono F, Tanaka S, Nakao YM, Kawakami K. Utilization of Anticoagulant and Antiplatelet Agents Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention - Retrospective Cohort Study Using a Nationwide Claims Database in Japan. *Circ J*. 2018;82(2):361-368. doi:10.1253/circj.CJ-17-0547.
45. Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Staerk L, et al. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(15):1790-1800. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.054.
46. Makrides CA. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217843. doi:10.1136/bcr-2016-217843.
47. Bastiany A, Matteau A, El-Turaby F, et al. Comparison of Systematic Ticagrelor-Based Dual Antiplatelet Therapy to Selective Triple Antithrombotic Therapy for Left Ventricle Dysfunction Following Anterior STEMI. *Sci Rep*. 2018;8(1):10326. doi:10.1038/s41598-018-28676-4).
48. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39(3):201-208. doi:10.1093/eurheartj/ehx551.

49. Yoshida R, Ishii H, Morishima I, et al. Impact of Postdischarge Bleeding on Long-Term Mortality in Percutaneous Coronary Intervention Patients Taking Oral Anticoagulants. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(3):210-217. doi:10.1097/FJC.0000000000000702
50. Nabi H, Rørth R, Tajchman DH, et al. Antithrombotic treatment and major adverse cardiac events after bleeding in patients with myocardial infarction: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(1):14-21. doi:10.1093/ehjcvp/pvz025.
51. Bekelis K, Chang CH, Malenka D, Morden NE. Direct oral anticoagulant and antiplatelet combination therapy: Hemorrhagic events in coronary artery stent recipients. *J Clin Neurosci*. 2018;50:24-29. doi:10.1016/j.jocn.2018.01.004.
52. Park J, Choi EK, Han KD, et al. Outcomes in relation to antithrombotic therapy among patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240161. doi:10.1371/journal.pone.0240161.
53. Mishra A, Singh M, Acker WW, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(2):82-90. doi:10.1097/FJC.0000000000000697.
54. 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. *Lancet*. 2019;394(10206):1335-1343. doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
55. 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):1107-1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
56. 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):1619-1629. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.050
57. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European

Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-3179. doi:10.1093/eurheartj/ehu2983.

58. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):572-584. doi:10.1160/TH11-04-0262.
59. 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):2423-2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594.
60. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Anti-thrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
61. Berry NC, Mauri L, Steg PG, et al. Effect of Lesion Complexity and Clinical Risk Factors on the Efficacy and Safety of Dabigatran Dual Therapy Versus Warfarin Triple Therapy in Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis From the REDUAL PCI Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008349. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008349.
62. Ten Berg JM, Steg PG, Bhatt DL, et al. Comparison of the Effect of Age (< 75 Versus ≥ 75) on the Efficacy and Safety of Dual Therapy (Dabigatran + Clopidogrel or Ticagrelor) Versus Triple Therapy (Warfarin + Aspirin + Clopidogrel or Ticagrelor) in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the RE-DUAL PCI Trial). *Am J Cardiol*. 2020;125(5):735-743. doi:10.1016/j.amjcard.2019.11.029.
63. Maeng M, Steg PG, Bhatt DL, et al. Dabigatran Dual Therapy Versus Warfarin Triple Therapy Post-PCI in Patients With Atrial Fibrillation and Diabetes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(23):2346-2355. doi:10.1016/j.jcin.2019.07.059.
64. 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):1509-1524. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
65. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing

Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1921-1932. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308.

66. Villablanca PA, Holmes D Jr, Mohananey D, et al. Direct Xa inhibitors in addition to antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: meta-analysis of randomized trials. *Coron Artery Dis*. 2017;28(5):395-405. doi:10.1097/MCA.0000000000000485.
67. Shin D, Mohanty BD, Lee ES. Dual versus triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome in patients with indication for anticoagulation: an updated meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2018;29(8):670-680. doi:10.1097/MCA.0000000000000660.
68. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(22):1670-1680. doi:10.1093/eurheartj/eh049
69. Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(20):1537-45. doi:10.1001/archinternmed.2012.4026.
70. Atti V, Turagam MK, Garg J, et al. Efficacy and safety of single vs dual antiplatelet therapy in patients on anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2460-2472. doi:10.1111/jce.14132.
71. Sullivan AE, Nanna MG, Rao SV, et al. A systematic review of randomized trials comparing double versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(2):E102-E109. doi:10.1002/ccd.28535.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Javier Arguedas Rojas, con cédula de identidad 115370341, en mi condición de autor del TFG titulado "Uso de triple terapia antitrombótica en pacientes con antecedente de evento cardiovascular mayor"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Javier Arguedas Rojas.

Número de Carné: B10551 Número de cédula: 115370341.

Correo Electrónico: javier.arguedas@hotmail.com.

Fecha: 17/10/2024 . Número de teléfono: 8875-5777.

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Andrés Romero Polini.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.