

# CARDIOLOGÍA

---

## TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE EN CARDIOLOGÍA.

**Velasco Valdazo, Elisa.**

Coordinador: **Fernández Avilés Día, Francisco**



## **1 Introducción.**

## **2 Antiagregantes.**

**2.1** Función y clasificación. Mecanismo de acción.

**2.2** Fármacos.

**2.2.1** Ácido Acetilsalicílico o Aspirina.

**2.2.2** Clopidogrel.

**2.2.3** Prasugrel.

**2.2.4** Ticagrelor.

**2.2.5** Comparación Ticagrelor y Prasugrel.

**2.2.6** Cangrelor.

**2.2.7** Inhibidores de la glucoproteína IIB/IIA.

**2.3** Recomendaciones de uso de las guías de la sociedad europea de cardiología.

**2.3.1** Prevención primaria.

**2.3.2** Prevención secundaria.

**2.3.3** SCACEST con tratamiento percutáneo.

**2.3.4** Síndrome coronario crónico.

## **3 Anticoagulantes.**

**3.1** Los fármacos anticoagulantes: introducción y usos.

**3.2** Fibrilación auricular: los anticoagulantes orales.

**3.2.1** Antagonistas de la vitamina K(AVK): acenocumarol, warfarina.

**3.2.2** Anticoagulantes de acción directa (NACOs).

**3.2.3** Comparación entre anticoagulantes de acción directa.

**3.3** Fibrilación auricular y patología valvular.

**3.4** Anticoagulantes en el síndrome coronario agudo. Anticoagulantes parenterales.

**3.5** Combinación de antiagregantes y anticoagulantes.

**3.5.1** FA y enfermedad coronaria.

**3.5.2** NACO en síndrome coronario crónico.

## **4 Bibliografía.**

## 1. Introducción

---

Los fármacos antiagregantes (antiplaquetarios) y anticoagulantes son una piedra angular en la farmacoterapia cardiovascular por tratarse del tratamiento fundamental en la cardiopatía isquémica y aterosclerosis en general, especialmente tras revascularización percutánea y en la prevención de embolias con cardiopatía valvular, trombosis o arritmias.

Comenzaremos hablando de los fármacos antiagregantes enumerando de forma individual las características de cada uno de ellos, y posteriormente las indicaciones vigentes para su uso tanto en prevención primaria de la cardiopatía isquémica como en prevención secundaria tras síndrome coronario agudo. En este apartado cabe destacar las novedades publicadas en los últimos años acerca de la prolongación de la doble terapia antiagregante más de 1 año así como los estudios comparativos entre los fármacos.

Respecto a los anticoagulantes tienen un amplio uso en cardiología fundamentalmente en patología valvular y en el campo de la fibrilación auricular. Comenzaremos revisando los fármacos antivitaminas K y posteriormente los más novedosos anticoagulantes de acción directa, sus ventajas, la comparación entre los diferentes agentes y sus indicaciones actuales.

## 2. Antiagregantes

---

Son un grupo de fármacos que alteran o modifican la coagulación de la sangre actuando en la primera parte de la misma (hemostasia primaria) dentro del proceso de agregación plaquetaria y por lo tanto la formación de trombos o coágulos en el interior de las arterias y venas. En este proceso de agregación plaquetaria están implicados diferentes moléculas y en función de qué molécula es la que alteran se clasifican los diferentes antiagregantes.

### 2.1. Función y clasificación. Mecanismo de acción

---

Actualmente existen tres tipos de fármacos antiagregantes aprobados para su uso clínico y avalados en las guías de práctica clínica:

- └ Inhibidores de la ciclooxigenasa: ácido acetil salicílico o aspirina.
- └ Inhibidores de los receptores P2Y<sub>12</sub>.
- └ Tienopiridinas: clopidogrel y prasugrel.
- └ No tienopiridinas: ticagrelor.
- └ Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: abciximab, epifibatide y tirofiban.

Existen otros fármacos antiagregantes ya en desuso como el triflusal - inhibidor de la ciclooxigenasa-, el dipiridamol o el cilostazol - inhibidores de la fosfodiesterasa - o la ticlopidorina - la primera tienopiridina comercializada que apenas se utiliza en la práctica clínica por los efectos secundarios y necesidad de controles analíticos seriados. Nos centraremos por tanto en los fármacos que se utilizan de forma amplia en la actualidad.

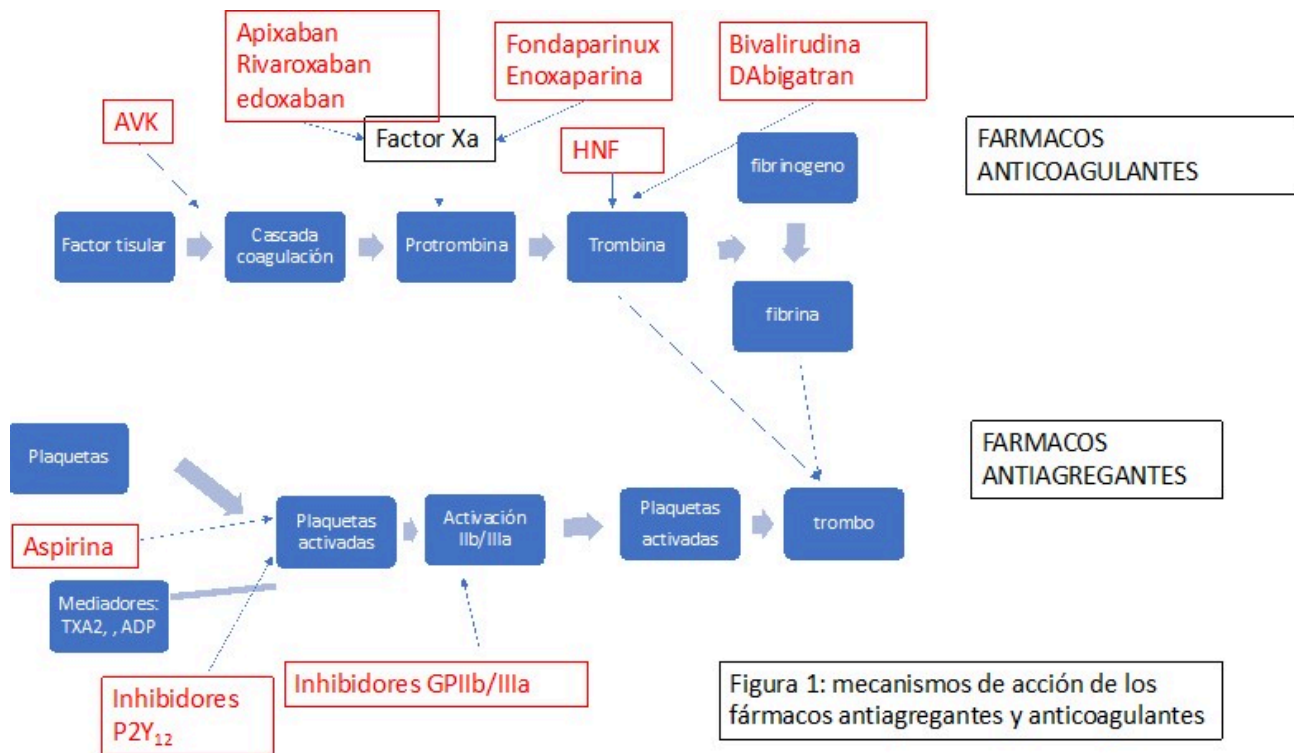


Imagen 1. Mecanismo de acción de los anticoagulantes y antiagregantes.

## 2.2. Fármacos

### 2.2.1. Ácido Acetilsalicílico o Aspirina

Es un fármaco de la familia de los salicilatos que procede de forma natural de la corteza de sauce y se utiliza desde hace al menos 2400 años. Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y las que nos interesan en este capítulo antiagregantes.

Es el fármaco sintético más antiguo, se produce desde final del siglo XIX.

Su mecanismo de acción es la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa de las plaquetas por lo que su acción se mantiene durante toda la vida de estas -7/10 días-. La aspirina inhibe la función tanto de la ciclooxigenasa 1 como la tipo 2 mediante la acetilación de una serina en la posición 530 de la COX1 y en 516 de la COX2 limitando el acceso del ácido araquidónico al sitio catalítico de la enzima y por este motivo evitando la síntesis de tromboxano. La aspirina tiene mucha más afinidad por la COX1 que por la COX2. Además, el bloqueo de la producción de tromboxano también bloquea la síntesis de prostaglandinas fundamentalmente de prostaciclina. - Ambas moléculas tienen efectos contrarios mientras el tromboxano es protrombótico la prostaciclina es antitrombótica pero el efecto de la aspirina es netamente antiagregante. Esto se explica por que el tromboxano es producido únicamente por la plaqueta que al ser una célula anucleada no puede reemplazar la ciclooxigenasa afuncional; sin embargo, la prostaciclina se produce también en el endotelio que es capaz de regenerar sus proteínas por lo que el efecto neto es antiagregante. Por otro lado, esta inhibición irreversible también explica el hecho de que se requiere una dosis menor como efecto antiplaquetario que como antiinflamatorio o antipirético; de hecho, existen estudios que demuestran este efecto con dosis tan bajas como 30 mg diarios.

Pese a que la aspirina es el fármaco más utilizado a nivel mundial para la prevención de eventos cardiovasculares no inhibe de forma completa la activación plaquetaria en un número significativo de pacientes. Esta situación puede llevar a la aparición de trombosis vasculares a nivel de los vasos cerebrales o coronarios, así como a trombosis de los injertos coronarios. Se estima el porcentaje de pacientes resistentes a la aspirina en un número tan variable como entre el 5 y el 60% fundamentalmente en prevención secundaria. Esta variabilidad en la respuesta se explica tanto por polimorfismos en nucleótidos, síndrome metabólico, inflamación, malabsorción en el tracto gastrointestinal más frecuentes en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que en la población general. En los últimos años se ha descrito asimismo una variabilidad intrapersonal en la resistencia a la aspirina observándose una mayor resistencia en las situaciones de mayor inflamación o inestabilidad como tras una cirugía de revascularización coronaria o tras síndrome coronario agudo, en relación con un estado metabólico alterado y una activación de la síntesis de ROS (*reactive oxygen species*) por parte del endotelio alterado.

## Usos en prevención primaria

Durante muchos años se han utilizado las dosis bajas de aspirina en prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente, pero en los últimos metanálisis publicados no se ha encontrado un beneficio clínico neto debido fundamentalmente al aumento de incidencia de sangrado en el grupo en tratamiento con aspirina. En esta revisión sistemática y metanálisis se analizaron ensayos clínicos randomizados que hubieran enrolado al menos 1000 participantes sin enfermedad cardiovascular conocida y hubieran realizado un seguimiento mínimo de un año. Incluyeron estudios que compararan uso de aspirina versus no tratamiento o placebo. El objetivo primario era un compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal. El objetivo de seguridad era la aparición de sangrado mayor. Se analizaron según estas premisas 13 ensayos clínicos que randomizaron más de 150000 participantes y se objetivó una asociación del uso de aspirina con reducciones significativas del compuesto cardiovascular comparado con no uso de aspirina (60.2 eventos/10000 participantes-año versus 65.2 con HR 0,89 y reducción absoluta del riesgo de 0,41%) con un aumento del riesgo de sangrado mayor también significativo. (23,1/10000 participantes-año versus 16.4; HR 1.43 e incremento absoluto del riesgo de 0,47%). Respecto al beneficio clínico se observó un number needed to treat de 241 para evitar un evento y un number needed to harm de 210 para producir una hemorragia.

Según estas premisas el posicionamiento actual de las guías de prevención cardiovascular publicadas por la sociedad europea de cardiología en el año 2021 es no recomendar el uso de terapia antiagregante en sujetos sin enfermedad cardiovascular debido al incremento de riesgo de sangrado sin una mejoría significativa en el número de eventos cardiovasculares evitados. (Recomendación clase III con nivel de evidencia B).

Un caso particular son los pacientes con diabetes, tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2 existe una tendencia incrementada a presentar fenómenos trombóticos. El metanálisis de *The Antiplatelet Trialist Collaboration* demostró los beneficios del tratamiento antitrombótico fundamentalmente con aspirina en pacientes con diabetes con enfermedad vascular establecida tanto coronaria como cerebrovascular u otras formas de enfermedad trombótica con una reducción del riesgo del 25% en eventos cardiovasculares. Sin embargo, el papel de la aspirina en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular no está probado. Existe un metanálisis de seis ensayos clínicos randomizados que no encontró reducción significativa de del riesgo de eventos cardiovasculares mayores cuando se comparaba aspirina con placebo en pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular preexistente.

## Usos en prevención secundaria

En la prevención a largo plazo tras infarto, ictus o enfermedad arterial periférica la aspirina es el fármaco más estudiado. En el metaanálisis de *The Antithrombotic Trialists Collaboration* que analizó 16 ensayos clínicos que incluían a más de 17000 participantes se observó que el tratamiento con aspirina reducía el número de eventos cardiovasculares serios con un 6,7% de eventos-año en este grupo frente al 8,2% eventos-año en el grupo control. El riesgo de ictus se redujo de 2,59% anual a 2,08% anual y la tasa de eventos coronarios de 5,3% anual a 4,3% anual. La aspirina se asoció con una reducción de la mortalidad total del 10% con un exceso de sangrados significativos pero los beneficios de dicho tratamiento sobrepasaban en este caso los problemas de sangrado.

En las últimas guías publicadas por la sociedad europea de cardiología de síndrome coronario crónico en el año 2019 que sustituyen a las de cardiopatía isquémica crónica se recomienda como terapia antiagregante a largo plazo la aspirina. Se recomienda utilizar una dosis de 75-100 mg diarios de forma indefinida en pacientes con enfermedad coronaria estable tanto con como sin historia de infarto agudo de miocardio previo. Los efectos secundarios sobre todo gastrointestinales aumentan a partir de dicha dosis por lo que no se recomiendan dosis mayores. Respecto a la resistencia a la aspirina no se recomienda de forma rutinaria realizar tests de función plaquetaria para monitorizar la respuesta al fármaco si el paciente es adherente al tratamiento. Aunque existen antiinflamatorios no esteroideos que pueden inhibir la ciclooxigenasa de forma reversible tales como ibuprofeno por sus efectos adversos en el riesgo cardiovascular no se recomienda su uso como alternativa a la aspirina en los pacientes intolerantes.

### RECUERDA



La aspirina es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa.  
 Produce una inhibición incompleta de su efecto por lo que la respuesta tiene variabilidad interindividual y existe posibilidad de efecto insuficiente.  
 No se recomienda su uso en prevención primaria por mayor riesgo de efectos adversos que de beneficio esperado.  
 Indicación de clase I en prevención secundaria a dosis bajas de forma indefinida.

## 2.2.2. Clopidogrel

El clopidogrel es un profármaco que administrado por vía oral inhibe la activación plaquetaria a través de la inhibición irreversible de un receptor P2Y<sub>12</sub> un quimiorreceptor de ADP -adenosin difosfato-. El bloqueo de este receptor inhibe la agregación plaquetaria por medio del bloqueo de la vía de activación de la glucoproteína IIb/IIIa. El complejo IIb/IIIa funciona como un receptor, principalmente de fibrinogeno y vitronectina pero también lo hace para fibronectina y factor de von Willebrand. La activación de este receptor es la vía final común en la agregación plaquetaria y es importante también en la unión de las plaquetas por medio de la fibrina. Fue aprobado en 1998 y ha tenido un amplísimo uso desde entonces.

El estudio CAPRIE (Clopidogrel vs aspirin in patients at Risk of Ischaemic Events) mostró un beneficio de clopidogrel versus aspirina con un similar perfil de seguridad en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con infarto previo, ictus o enfermedad arterial periférica. El análisis de subgrupos sugirió un beneficio mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica. A pesar de su eficacia antiplaquetaria inferior, el clopidogrel ha demostrado eficacia equivalente en la prevención de eventos cardiovasculares respecto a ticagrelor en pacientes con enfermedad arterial periférica.

La eficacia del clopidogrel está limitada por la variabilidad en su farmacodinámica relacionada con la conversión del profármaco en el metabolito activo parcialmente asociado a variantes genéticas con menor función del gen CYP2C19C que provoca una falta de eficacia en algunos pacientes. Asimismo, los fármacos que inhiben el citocromo P450 tales como el omeprazol pueden reducir la respuesta a clopidogrel, por lo que en las últimas guías de práctica clínica no se recomienda su coadministración.

La indicación actual del uso de clopidogrel en los pacientes con síndrome coronario crónico según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología es de tipo Ib, recomendándose como alternativa a la aspirina en los pacientes intolerantes a la anterior. Se recomienda con una indicación IIb/B en pacientes con historia de ictus o enfermedad arterial periférica.

El uso fundamental del clopidogrel ha sido y continúa siendo la terapia combinada post revascularización coronaria en combinación con aspirina.

El clopidogrel ha sido estudiado de forma extensiva como parte de la doble terapia antiagregante -DAPT en adelante-. El prasugrel y ticagrelor son inhibidores de P2Y<sub>12</sub> de tercera generación introducidos en el mercado en los últimos años para superar el lento efecto y la heterogeneidad interindividual en la respuesta a clopidogrel. En los ensayos clínicos randomizados estos últimos fármacos han demostrado una mayor disminución de eventos trombóticos en relación con clopidogrel pero con un aumento marcado de los sangrados lo que limita su beneficio neto.

En los últimos años se han generado varias preguntas interesantes acerca del uso de inhibidores P2Y<sub>12</sub>. En primer lugar, pese a los estudios mencionados comparando clopidogrel con prasugrel y con ticagrelor tras síndrome coronario agudo, todavía la prescripción de clopidogrel en este contexto es muy elevada. El mayor precio y el mayor riesgo de sangrado, así como los efectos secundarios tales como la disnea asociada a ticagrelor explican en parte este hecho. Ha aparecido en los últimos años un nuevo concepto: *desescalada de tratamiento antiagregante* (es decir, cambio de los nuevos antiagregantes a clopidogrel tras unas primeras semanas o meses de tratamiento intensivo) que se ha afianzado en la práctica clínica y se recoge en las actuales guías de tratamiento. Además, los últimos estudios de vida real no confirman los beneficios de los nuevos antiagregantes respecto a clopidogrel respecto a eficacia y seguridad. Por ejemplo, el estudio CHANGE- DAPT en pacientes post síndrome coronario agudo tratados con intervención coronaria demostró que el tratamiento con ticagrelor en relación con clopidogrel se asoció con mayor riesgo de eventos clínicos y cerebrales de forma inversa a lo que sucedió en el estudio PLATO que demostró superioridad de ticagrelor en este contexto.

En el registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) de pacientes con síndrome coronario agudo se muestra que pese a una correcta prevención secundaria hubo una mortalidad a dos años del 7,1%, una tasa de insuficiencia cardiaca del 6,3% y de reinfarcto del 4,4% en los dos años posteriores al SCA. Por este motivo las guías clínicas actuales tanto europeas como americanas recomiendan el uso de prasugrel y ticagrelor sobre clopidogrel en la fase aguda del infarto por su capacidad de alcanzar de forma más precoz elevadas concentraciones plasmáticas. En los últimos años las complicaciones trombóticas han disminuido con las nuevas generaciones de stents y los antiagregantes más potentes por lo que no se pueden comparar las cifras de los ensayos de las décadas precedentes. Por este motivo actualmente el objetivo de los tratamientos una vez alcanzado un alto poder antitrombótico es disminuir el riesgo de hemorragia. Las guías clínicas inciden cada vez con más insistencia en este concepto de balancear el riesgo trombótico y el hemorrágico y en este contexto se plantea la desescalada como estrategia a medio-largo plazo para pacientes tras SCA que precisen continuar un tratamiento agresivo para el riesgo trombótico pero que bien por fragilidad o por bajo nivel socioeconómico precisen otro tipo de terapias.

#### RECUERDA



El clopidogrel es un PROFÁRMACO que inhibe de forma irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>. Tiene una amplia variabilidad interindividual en su efecto debido a polimorfismos en el receptor P450. No se recomienda su uso en prevención primaria por el elevado riesgo de sangrado. Recomendación de clase I en síndrome coronario crónico como alternativa a la aspirina de forma indefinida en pacientes alérgicos o de preferencia en presencia de arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular. Uso fundamental en doble terapia antiagregante tras síndrome coronario agudo o post-revascularización coronaria en combinación con aspirina.



**Imagen 2.** Determinantes del régimen antitrombótico.

### 2.2.3. Prasugrel

El prasugrel es un fármaco de la familia de las tienopiridinas con una inhibición plaquetaria más potente y de acción más rápida y predecible que el clopidogrel. Fue aprobado para su uso en Europa en 2009 tras la publicación del estudio TRITON-TIMI 38. Este es un estudio fase 3 randomizado, doble ciego multicéntrico que enroló unos 13000 pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronario de medio-alto riesgo. Los pacientes correspondían aproximadamente en un 75% a pacientes con SCASEST y en un 25% con SCACEST. Fueron randomizados a prasugrel dosis de carga de 60 mg seguidos por 10 mg diarios o clopidogrel 300 mg seguidos por 75 mg diarios. El objetivo primario fue el combinado de primer evento cardiovascular (muerte, infarto o ictus). Se observaron reducciones significativas en eventos isquémicos incluyendo nuevo infarto de miocardio, trombosis de stent y revascularización urgente del vaso diana tanto en los primeros tres días como en la fase subaguda. Las tasas de sangrado fueron similares a clopidogrel en los primeros tres días y mayores a partir de este momento. El beneficio clínico neto favoreció a prasugrel tanto en la fase precoz como en la tardía del síndrome coronario agudo.

### 2.2.4. Ticagrelor

El ticagrelor es un inhibidor oral, reversible y de acción directa del receptor P2Y<sub>12</sub> que tiene un inicio de acción más rápido e intenso que clopidogrel.

Su estudio pivotal es el estudio PLATO, un estudio randomizado doble ciego y multicéntrico en el que se comparó ticagrelor (carga de 180 mg y mantenimiento con 90 mg cada 12 horas) con clopidogrel (carga de 300 o 600 mg seguido de 75 mg diarios) para la prevención de eventos cardiovasculares en 18000 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo con o sin elevación de segmento ST. El seguimiento a doce meses objetivó una reducción del objetivo primario (un compuesto de muerte cardiovascular, infarto o ictus) en el grupo ticagrelor (9,8% vs 11,7%) con significación estadística favorable para muerte e infarto aunque no para ictus. No se observaron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor incluyendo intracraneal, aunque sí hubo una mayor tasa de sangrado por cirugía no coronaria en el grupo ticagrelor.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor (IV)
Tipo de droga	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina	Análogo adenosin difosfato
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Requiere activación	Si en dos pasos	Si en un paso	No	No
Inicio de acción	2-6 horas	0,5-4 horas	0,5-2 horas	Inmediata
Fin de acción	3-10 días	5-10 días	3-4 días	30-60 minutos
Retraso para cirugía	5 días	7 días	5 días	Ninguno
Insuficiencia renal leve-mod	No requiere ajuste de dosis			
Insuficiencia renal terminal	Datos limitados			

**Tabla 1.** Comparación de los diferentes inhibidores P2Y12.

## 2.2.5. Comparación Ticagrelor y Prasugrel

Con estos dos estudios mencionados, TRITON TIMI 38 Y PLATO cambió absolutamente el tratamiento antiagregante realizado hasta entonces con aspirina más clopidogrel y al tener de forma disponible dos fármacos antiagregantes potentes disponibles el foco del riesgo trombótico pasó al riesgo hemorrágico y en la última década el objetivo de los nuevos estudios ha sido encontrar la mejor pauta antiagregante para cada paciente para alcanzar la mejor tasa de antiagregación con el menor riesgo de sangrado.

A continuación, vamos a ver algunos de los estudios actuales que tratan de aclarar este punto:

- ▮ El primer estudio comparativo head to head fue el PRAGUE -18. En este estudio se randomizaron 1230 pacientes a recibir ticagrelor o prasugrel en el contexto de infarto agudo de miocardio tratado con intervencionismo coronario. El estudio se suspendió prematuramente por futilidad al encontrarse tasas muy similares de muerte, reinfarto, ictus o sangrado.
- ▮ El estudio ISAR-REACT 5 (2019) que comparó ambos fármacos en pacientes con síndrome coronario agudo en los que se planificó una estrategia invasiva precoz se mostró favorable a los tratados con prasugrel con una disminución del objetivo primario que era un combinado de muerte, infarto o ictus con unas tasas de 6,9% versus 9,3%. La crítica a este estudio es que era abierto y los pacientes fundamentalmente fueron tratados con intervencionismo coronario, con un número muy bajo de pacientes tratados con cirugía o tratamiento médico. No se observaron en este caso un exceso de sangrados en ninguno de los dos grupos.
- ▮ En 2019 se publicó un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados o estudios observacionales que compararan ambos fármacos en pacientes con síndrome coronario agudo a los que se les fuera a realizar intervencionismo coronario. Se analizaron los datos de 14 estudios que incluían más de 40000 pacientes. El análisis no mostró disminución de mortalidad con prasugrel respecto a ticagrelor ni en el corto ni en el largo plazo. En los estudios observacionales sí que se observó una disminución de la mortalidad a largo plazo y de la trombosis del stent a corto plazo con prasugrel. No hubo diferencias significativas en infarto no fatal, ictus, sangrado o necesidad de revascularización repetida entre ambos grupos. Este análisis sugiere que el prasugrel podría tener una mayor eficacia que el ticagrelor en pacientes a los que se va a realizar intervencionismo coronario pero al observarse únicamente en estudios observacionales no se puede descartar que esto se deba a un sesgo de selección.
- ▮ El ensayo clínico POPular- AGE es un estudio abierto randomizado controlado multicéntrico realizado en los Países Bajos y publicado en 2019. Comparó pacientes mayores de 70 años con SCASEST a recibir clopidogrel o ticagrelor/prasugrel además del tratamiento habitual. El endpoint primario fue un

efecto clínico neto que incluía muerte, infarto, ictus y sangrado y se siguió a los pacientes durante doce meses. Se randomizaron 1000 pacientes y en el grupo ticagrelor /prasugrel el 95% recibió ticagrelor. Se observó un abandono precoz del tratamiento en el grupo ticagrelor - 47% versus 22% en el grupo clopidogrel- y un menor número de sangrados en el grupo clopidogrel. El beneficio clínico neto similar en ambos grupos. Los principales motivos para el abandono del tratamiento fueron sangrado, disnea y necesidad de tratamiento anticoagulante. Este estudio pone de manifiesto la importancia de balancear el riesgo /beneficio de la terapia con inhibidores P2Y<sub>12</sub> potentes en la población añosa ya que no se demuestra un beneficio adicional con la misma y el clopidogrel puede seguir siendo una alternativa válida sobre todo cuando el riesgo de sangrado es elevado.

**RECUERDA**

Existe insuficiente evidencia para recomendar un inhibidor potente P2y<sub>12</sub> -prasugrel o ticagrelor- sobre el otro. Los datos de los estudios sugieren preferencia hacia prasugrel tras intervencionismo coronario y hacia ticagrelor tras tratamiento conservador. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de uno de los dos tras síndrome coronario agudo en preferencia a clopidogrel.

## 2.2.6. Cangrelor

El cangrelor es un inhibidor potente P2Y<sub>12</sub> con inicio y final de acción muy rápido. Ha sido evaluado en varios ensayos clínicos en el contexto del intervencionismo coronario tanto en angina estable como en síndrome coronario agudo comparándolo con clopidogrel o placebo demostrando disminución de complicaciones isquémicas periprocedimiento a costa de un mayor número de sangrados. El hecho de que no se haya comparado con los inhibidores potentes como ticagrelor o prasugrel hace que su presencia en las guías de práctica clínica tenga un papel residual. En este momento se recomienda fundamentalmente en los pacientes que no tengan vía oral disponible en el momento del intervencionismo.

## 2.2.7. Inhibidores de la glucoproteína IIB/IIA

Los tratamientos con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa -epifibatide, abciximab y tirofiban- fueron tratamientos muy utilizados en la década anterior. Sus ensayos clínicos fundamentales se realizaron en la era previa a la doble antiagregación con agentes potentes y al tratamiento precoz con dichos fármacos. Actualmente con los tratamientos disponibles se reservan no se recomienda su uso rutinario en las angioplastias y su uso se reserva únicamente para las situaciones de complicaciones de la misma como fenómeno de no reflow. En las últimas guías clínicas no se menciona ninguna preferencia hacia ninguno de los tres agentes aprobados.

## 2.3. Recomendaciones de uso de las guías de la sociedad europea de cardiología

### 2.3.1. Prevención primaria

No se recomienda la terapia antiagregante en pacientes sin enfermedad cardiovascular como prevención primaria debido al aumento de riesgo de sangrado que no supera a los beneficios antitrombóticos salvo en casos seleccionados (diabéticos con alta carga de factores de riesgo cardiovasculares). (Recomendación III/B de las guías de prevención de la Sociedad Europea de Cardiología).

## 2.3.2. Prevención secundaria

### SCAEST tratado de forma percutánea

- ┐ Aspirina para todos los pacientes con carga de 150-300 mg y mantenimiento de 75-100 mg al día de forma crónica. IA.
- ┐ Inhibidor P2Y<sub>12</sub> asociado a la aspirina y mantenido durante doce meses salvo contraindicaciones o alto riesgo de sangrado. IA. Las opciones son:
  - ┐ Prasugrel en pacientes naive (carga de 60 mg) y mantenimiento con 10 mg al día (5 mg si peso < 60 kg o edad superior a 75 años) IB.
  - ┐ Ticagrelor con carga de 180 mg y mantenimiento con 90 mg cada 12 horas. IB.
  - ┐ Clopidogrel con carga de 300-600 mg y posteriormente 75 mg al día solo cuando ticagrelor/prasugrel no no están disponibles, no se toleren o estén contraindicados. IC.
  - ┐ Prasugrel se considera de elección respecto a ticagrelor si se realiza intervencionismo. IIa/B.
  - ┐ Los inhibidores IIB/IIIA pueden ser considerados en caso de complicación tipo fenómeno de no reflow. IIa/C.
  - ┐ Cangrelor se puede considerar en pacientes sometidos a intervencionismo. IIb/A.
  - ┐ El pretratamiento con inhibidores de P2Y<sub>12</sub> se puede considerar en los pacientes en los que no esté planificada una revascularización precoz. IIb/C.
  - ┐ El tratamiento con inhibidores IIb/IIIA no está recomendado sin conocer la anatomía coronaria. IIIA.
  - ┐ No se recomienda el tratamiento de rutina con inhibidores P2Y<sub>12</sub> en pacientes con anatomía coronaria no conocida en los que se planifica estrategia invasiva precoz. IIIA.

## 2.3.3. SCAEST con tratamiento percutáneo

- ┐ Se recomienda el tratamiento con un inhibidor P2Y<sub>12</sub> potente o clopidogrel si están contraindicados antes o desde el momento del intervencionismo y mantenerlos durante doce meses salvo alto riesgo de sangrado. IA.
- ┐ Aspirina oral lo antes posible para todos los pacientes salvo contraindicaciones. IB.
- ┐ Inhibidores GP IIb/IIIA se pueden considerar si existe una complicación trombótica o fenómeno de no reflow. IIa/C.
- ┐ Cangrelor se puede considerar en pacientes que no han recibido inhibidores P2Y<sub>12</sub>. IIb/A

## 2.3.4 Síndrome coronario crónico

### Recomendaciones para pacientes en ritmo sinusal

- ┐ Aspirina 75-100 mg al día de forma indefinida en pacientes con infarto o revascularización previa: IA
- ┐ Clopidogrel 75 mg al día de forma indefinida como alternativa a la aspirina en pacientes intolerantes a la aspirina. IB.
- ┐ Se puede considerar clopidogrel 75 mg al día de forma indefinida como alternativa a la aspirina en pacientes con historia de ictus o accidente isquémico transitorio: IIb/B.
- ┐ Se puede considerar aspirina de forma crónica 75-100 mg al día en pacientes sin historia de infarto o revascularización con evidencia de enfermedad coronaria en las pruebas de imagen: IIb/C.
- ┐ La adición de un segundo antiagregante a la aspirina a largo plazo se puede considerar en pacientes de alto riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado: IIa/A (el alto riesgo trombótico se define como enfermedad coronaria multivaso difusa más diabetes, infarto recurrente, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal con filtrado 15-59 ml/kg/min/1,73m<sup>2</sup>). El alto riesgo hemorrágico se define como antecedente de hemorragia intracraneal o ictus isquémico, historia de patología intracraneal, sangrado gastrointestinal previo o anemia secundaria a pérdidas digestivas u otra patología gastrointestinal que provoque riesgo de sangrado, insuficiencia hepática, diátesis hemorrágica o coagulopatía, edad avanzada, fragilidad o insuficiencia renal con filtrado <15/ml/min/1,73m<sup>2</sup>).
- ┐ La adición de un segundo antiagregante a largo plazo se puede considerar en pacientes con moderado riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado: IIb/A. (El riesgo moderado se define como aparición de al menos uno de los siguientes: enfermedad coronaria difusa o multivaso, diabetes, infarto recurrente, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal con filtrado 15-59 ml/kg/min/1,73m<sup>2</sup>).

### Pacientes con DAPT prolongada

- ┌ Clopidogrel 75 mg en aquellos que lo han tolerado durante un año.
- ┌ Prasugrel 10 mg al día (5 mg al día si edad >75 años o peso <60 kg) tras infarto revascularizado con intervencionismo si ya han tolerado DAPT un año (con precaución en mayores de 75 años).
- ┌ Rivaroxaban 2,5 mg cada 12 horas post IAM o con enfermedad multivaso (con precaución sin insuficiencia renal moderada).
- ┌ Ticagrelor 60 mg cada 12 horas en pacientes post infarto que han tolerado DAPT un año.
- ┌ Se puede considerar acortar la doble terapia en las siguientes situaciones:
- ┌ Tras implante de stent si riesgo muy alto de sangrado a los tres meses se puede suspender el inhibidor P2Y12 IIa/B.
- ┌ Tras implante de stent si riesgo alto de sangrado se puede suspender aspirina entre los 3 y 6 meses. IIa/A.
- ┌ Desescalada de tratamiento con P2Y12 con ticagrelor o prasugrel a clopidogrel se puede valorar en pacientes con alto riesgo para mantener un inhibidor potente. IIb/A.

### Recomendaciones para pacientes en fibrilación auricular

- ┌ Se puede considerar aspirina 75-100 mg al día o clopidogrel 75 mg en pacientes con tratamiento anti-coagulante crónico con historia de infarto y alto riesgo de isquemia recurrente sin alto riesgo de sangrado: IIb/B.

## 3. Anticoagulantes

### 3.1. Los fármacos anticoagulantes: introducción y usos

Los fármacos anticoagulantes son un grupo de fármacos utilizados ampliamente en los pacientes cardiológicos tanto en situación aguda como en el intervencionismo coronario como de forma crónica en los pacientes con arritmias tales como la fibrilación auricular o el flutter auricular, en los pacientes portadores de prótesis mecánicas cardíacas o con miocardiopatía dilatada y severa dilatación ventricular o trombo intraventricular.

De forma clásica se dividirá la lección en anticoagulantes orales utilizados en la prevención de trombos en patología crónica habitualmente y anticoagulantes de uso parenteral para su uso en el contexto agudo.

En los últimos años se ha producido una revolución en este campo con la aparición de los anticoagulantes de acción directa mientras que hasta hace aproximadamente diez años el único fármaco disponible eran los inhibidores de la vitamina K como por ejemplo acenocumarol en España y warfarina en otros países.

La aparición de estos fármacos ha revolucionado el tratamiento y la vida de los pacientes. Al tratarse de fármacos con una acción más predecible es posible prescindir de los controles periódicos de los niveles de anticoagulación y de las restricciones dietéticas que conlleva el tratamiento con los antagonistas de la vitamina K.

### 3.2. Fibrilación auricular: los anticoagulantes orales

En primer lugar ante un paciente con fibrilación o flutter auricular se recomienda implementar la estrategia ABC (Atrial Fibrillation Better Care: A: anticoagulación avoid stroke - evitar ictus; B better symptom management - mejorar sintomatología-, C Cardiovascular and comorbidity optimization - optimización de comorbilidad cardiovascular) que ha demostrado disminuir tanto la mortalidad como los ictus, sangrados, hospitalizaciones y costes para el sistema.

En el capítulo de evitar los ictus se engloban los fármacos anticoagulantes orales.

En primer lugar, se debe valorar el riesgo de ictus individualmente en cada paciente. La fibrilación auricular incrementa el riesgo de ictus en aproximadamente cinco veces aunque este riesgo no es homogéneo y depende de múltiples factores clínicos. La mayor parte de los factores clínicos para ictus se identificaron en los brazos de no anticoagulación de los ensayos clínicos que se llevaron a cabo hace más de veinte años a pesar de que dichos ensayos randomizaron menos del 10% de los pacientes a los que se revisaron inicialmente. Estos datos se han ido enriqueciendo con los extraídos de estudios observacionales más frecuentes que incluían pacientes que no habían sido incluidos en los ensayos clínicos. De este modo actualmente además de los factores clínicos clásicos se conocen como predictores del riesgo de ictus factores analíticos o de imagen. Por otra parte en contra de lo que se pensaba previamente actualmente se sabe que la fibrilación auricular paroxística comporta un riesgo menor que la persistente.

A pesar de esto la escala más utilizada para valorar el riesgo trombótico continúa siendo la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc:

Sigla	Explicación	Puntuación
C	<i>Cardiac Failure</i>	1
H	HTA	1
A	<i>Age</i> ≥75 años	2
D	<i>Diabetes mellitus</i>	1
S	<i>Stroke</i>	2
V	<i>Vascular disease</i>	1
A	<i>Age</i> ≥65 años (<75)	1
S	<i>Sex</i> (mujer)	1

**Tabla 2.** Escala de riesgo embólico CHADS<sub>2</sub>VASc.

La recomendación de anticoagulación se asienta si la puntuación de dicha escala es diferente a 0 en hombres o 1 en mujeres con una recomendación de tipo IIa y de tipo IA.

Otras escalas más complejas que incluyen biomarcadores o técnicas de imagen tales como la escala GARFIELD AF, ATRIA, o ABC stroke risk score mejoran la predicción, pero no están implementadas en la práctica clínica.

A continuación, debe valorarse individualmente el riesgo de sangrado para seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente. Existen factores no modificables tales como la edad o el antecedente de sangrado previo, otros modificables parcialmente como la anemia y otros modificables como la hipertensión mal controlada, el uso concomitante de antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos o biomarcadores como la elevación persistente de troponina o alteraciones de la coagulación tales como el factor Von Willebrand positivo - ver tabla para lista completa de factores de riesgo de sangrado.

Factores clínicos clásicos	Otros factores clínicos	Marcadores de imagen cardiaca	Biomarcadores
Ictus/AIT/Embolismo sistémico	Insuficiencia renal crónica	Dilatación de aurícula izquierda	Troponina
Edad avanzada	Hipertrofia VI	Ecocontraste espontáneo en AI	Péptidos natriuréticos
Diabetes mellitus	Amiloidosis	Bajas velocidades en AI /orejuela	Cistatina C
Enfermedad cardiaca estructural	Síndrome de apnea del sueño	Placa aórtica complicada	Proteinuria
Enfermedad vascular	Hiperlipemia	Enfermedad cerebral de pequeño vaso	Proteína C reactiva
Sexo femenino	Tabaquismo		Interleucina 6
Hipertensión	Malignidad		Factor von Willebrand
Insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular	Síndrome metabólico		Dímero D

**Tabla 3.** Factores de riesgo trombótico en FA.

Aunque se han evaluado múltiples escalas para valorar el riesgo de sangrado la más validada y utilizada es la escala HAS-BLED que utiliza únicamente parámetros clínicos tales como la hipertensión no controlada, la historia de sangrado o de ictus o el uso de fármacos o alcohol. (ver tabla para escala completa).

Sigla	Explicación	Puntuación
H	Hipertensión arterial no controlada (PAS>160 mmHg)	1
A	Alteración función renal o hepática	1 pto cada una
S	Stroke (ictus isquémico o hemorrágico)	1
B	Bleeding (historia de sangrado mayor, anemia o trombopenia)	1
L	Labile INR (INR lábil con TTR<60% en pacientes que toman AVK)	1
E	Elderly (edad avanzada >65 años o fragilidad)	1
D	Drugs (consumo de AINEs o antiagregantes o consumo excesivo de alcohol)	1 pto cada una

**Tabla 4.** Escala HAS BLED.

No modificables	Parcialmente modificable	Modificables	Biomarcadores
Edad >65 años Antecedentes de sangrado Insuficiencia renal severa Insuficiencia hepática severa Malignidad Ictus Factores genéticos Diabetes mellitus Deterioro cognitivo	Fragilidad Riesgo de caídas Anemia Trombopenia Insuficiencia renal no terminal Antagonistas vitamina K	Mal control tensional. Tratamiento concomitante con antiagregantes o AINEs Alcohol Mala adherencia al tratamiento Ocupación de riesgo Terapia puente con heparina Mal control de INR	GDF-15 Cistatina C Troponina Factor von Willebrand

**Tabla 5.** Factores de riesgo de sangrado con anticoagulantes.

Aún en el caso de un riesgo de sangrado significativo no debe descartarse de entrada el tratamiento anticoagulante puesto que el beneficio clínico neto es aún mayor en estos pacientes. A este respecto deben valorarse los factores modificables tal como suspender fármacos de favorezcan el sangrado o tratar la insuficiencia renal y seleccionar fármacos y dosis con mejor perfil riesgo beneficio para este grupo de pacientes. Además la valoración del riesgo debe realizarse de forma dinámica porque la condiciones del paciente pueden cambiar a lo largo del tiempo.

Cabe recordar que las únicas contraindicaciones absolutas para la anticoagulación cuando está indicada es la existencia de un sangrado activo cuando la fuente no puede ser localizada y tratada, anemia o trombopenia severas o sangrado reciente amenazante para la vida tal como una hemorragia intracraneal.

**RECUERDA**

Importancia de utilizar las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC y HAS-BLED en la valoración del riesgo trombótico y hemorrágico de los pacientes para indicar un tratamiento anticoagulante así como su posología.

Contraindicaciones absolutas para la anticoagulación:

- Sangrado activo cuyo origen no pueda ser tratado.
- Anemia o trombopenia severa.
- Sangrado reciente amenazante como hemorragia intracraneal.

### 3.2.1. Antagonistas de la vitamina K(AVK): acenocumarol, warfarina

En comparación con placebo los antagonistas de la vitamina K reducen la incidencia de ictus el 64% y de mortalidad el 26% y aún es el fármaco más utilizado para la trombopprofilaxis en fibrilación auricular en todo el mundo y el único indicado en presencia de prótesis mecánicas o enfermedad mitral moderada o severa.

La utilización de inhibidores de la vitamina K está limitado por su estrecho intervalo terapéutico y necesidad continua de control de los niveles de INR para monitorización y ajuste de la dosis. Con un adecuado tiempo en el rango terapéutico (TTR) por encima del 70% son fármacos efectivos y relativamente seguros. La calidad del control de este fármaco se mide con el índice de Rosendaal (porcentaje de valores de INR en rango). Con un alto porcentaje dentro del rango terapéutico los AVK son fármacos con una efectividad similar a los anticoagulantes de acción directa.

Existen numerosos factores que influyen en la intensidad de la anticoagulación con AVK y estos se pueden evaluar a través de la escala SAME- TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. Esta escala incluye (S: sexo femenino, A age edad >60 años; M medical history de más de dos comorbilidades - hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca, ictus, enfermedad pulmonar, renal o hepática-, T tratamiento con fármacos que interactúan con dicumarínicos, T: uso de tabaco, R : raza no caucásica). Esta escala es útil para seleccionar los pacientes que no son buenos candidatos para el uso de AVK y en caso de que se utilice este fármaco, realizar controles más frecuentes, actividades educativas o uso de aplicaciones para mejorar el control.

### 3.2.2. Anticoagulantes de acción directa (NACOs)

En los cuatro ensayos clínicos pivotaes de los NACOs (RE-LY para dabigatran, ROCKET para rivaroxaban, ARISTOTLE para apixaban y ENGAGE para edoxaban) los cuatro fármacos mostraron no inferioridad respecto a warfarina para la prevención del ictus y embolismo sistémico. En un metaanálisis de los cuatro grandes ensayos se observa una reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico del 19% y una disminución del 51% del ictus hemorrágico y un significativo descenso de la mortalidad global del 10%. Se detecta una reducción no significativa de hemorragias mayores del 14% y una disminución significativa del sangrado intracraneal del 52% pero con aumento del gastrointestinal.

Por este motivo en las actuales guías de práctica clínica de fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en el año 2020 se sientan las siguientes recomendaciones:

- ▮ Se recomienda NACO sobre AVK en pacientes con fibrilación auricular para la prevención de ictus (a excepción de aquellos que tengan prótesis mecánicas o enfermedad mitral más que moderada): IA.
- ▮ Valoración del riesgo de ictus en todos los pacientes con FA con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc y no ofrecer terapia anticoagulante a los que tengan score 0 en hombres o 1 en mujeres: IA.
- ▮ Ofrecer terapia anticoagulante a pacientes con CHADSVASc mayor o igual a 2 en hombres y a 3 en mujeres IA.

- ▮ Valorar el riesgo de sangrado y ajustar los factores modificables en todos los pacientes IB.
- ▮ Considerar anticoagulación en pacientes con puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1 en hombres y 2 en mujeres: IIa/B.
- ▮ Si se utiliza un AVK y el TTR es menor del 70% se recomienda cambiar a un NACO IB.

Otras opciones de tratamiento para la prevención de tromboembolismo que se han estudiado son los antiagregantes plaquetarios. En el estudio AVERROES que comparó aspirina con apixaban en pacientes que no eran adecuados o habían rechazado tratamiento con AVK, apixaban 5 mg dos veces al día redujo significativamente el riesgo de ictus/embolismo sin aumento de los eventos hemorrágicos.

En los estudios de fase IV - postcomercialización se han mostrado consistentes con los pivotaes. Además en los estudios en vida real se observa una mayor adherencia al tratamiento con NACOs que con AVK.

Respecto a la comparación con la doble antiagregación versus warfarina se estudió en el estudio ACTIVE - W, y el tratamiento con aspirina más clopidogrel fue menos eficaz que warfarina para la prevención de ictus, embolismo, infarto de miocardio y muerte vascular con una tasa similar de sangrado mayor. El estudio ACTIVE- A tampoco demostró beneficios por la elevada tasa de sangrado, y la utilidad de aspirina aislada para la prevención de ictus tampoco ha demostrado ser efectiva.

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica a este respecto son muy claras:

- ▮ El tratamiento antiagregante aislado (ni en monoterapia ni la combinación aspirina más clopidogrel) no está recomendado para la prevención del ictus en fibrilación auricular. IIIA.

A continuación se enumeran las particularidades de cada uno de los NACOs comercializados en la actualidad:

## Dabigatran

Es un fármaco anticoagulante oral cuyo mecanismo de acción es la inhibición directa de la trombina. Fue el primer NACO comercializado. Su ensayo clínico pivotal es el RE-LY un ensayo clínico randomizado, ciego y multicéntrico que incluyó más de 18000 pacientes con FA y riesgo trombótico a recibir dabigatran 110 mg cada 12 horas, dabigatran 150 mg cada 12 horas o warfarina con un seguimiento medio de dos años. El objetivo primario fue ictus o embolismo sistémico. Se observó que con el tratamiento con dabigatran 110 las tasas de ictus y embolismo sistémico fueron similares a warfarina con menor riesgo de sangrado. Con la dosis de 150 mg se observaron menores tasas de ictus/embolismo con similar riesgo de sangrado.

Una particularidad de dabigatran respecto a otros fármacos de su categoría es la existencia de un antídoto que revierte su acción anticoagulante en minutos se trata del anticuerpo monoclonal idarucizumab.

Respecto a su uso en pacientes con insuficiencia renal está contraindicado en aquellos que tengan un aclaramiento de creatinina por debajo de 30ml/min.

Se recomienda en general el uso de la dosis de 150 mg cada 12 horas en la mayoría de pacientes y reservar la dosis de 110 mg cada 12 horas para los pacientes mayores de 80 años, insuficiencia renal moderada – aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min, uso concomitante de verapamilo o aquellos con gastritis o riesgo aumentado de hemorragia.

## Rivaroxaban

Es un anticoagulante oral cuyo mecanismo de acción es la inhibición directa del factor X activado de la coagulación con una biodisponibilidad elevada por vía oral y un rápido inicio de acción. Tiene una rápida absorción por vía oral y una variabilidad en su acción moderada por lo que no requiere controles seriados de los niveles de anticoagulación. Fue el primer NACO con posología de una sola vez al día comercializado.

Su estudio pivotal fue el ROCKET, un ensayo clínico randomizado doble ciego multicéntrico en que se estudiaron más de 14000 pacientes con FA no valvular a recibir rivaroxaban 20 mg al día o warfarina; el estudio se diseñó como de no inferioridad. En los resultados destaca que rivaroxaban se mostró no inferior a warfarina para el objetivo primario de ictus/embolismo sistémico sin diferencias significativas en las cifras de sangrado aunque con una menor tasa de eventos de sangrado intracraneal o fatal en el grupo rivaroxaban.

No existe en el momento actual un antídoto directo para revertir la anticoagulación con este agente.

Respecto a la posología se recomienda de forma general el uso de la dosis de 20 mg al día salvo en pacientes con insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina inferior de 15 ml /ml en quienes está contraindicado y con insuficiencia renal moderada (aclaramiento 15-50 ml/min) en quienes se recomienda la dosis de 15 mg al día. No requiere ajuste de dosis por edad ni por peso corporal.

## Apixaban

Es un inhibidor oral directo del factor X activado con una biodisponibilidad oral de alrededor del 50%. Se elimina por vía biliar, renal e intestinal y tiene escasas interacciones farmacológicas. Tiene una rápida absorción vía oral con un pico de acción alrededor de 3-4 horas tras la toma y una vida media de 12 horas.

Su estudio pivotal es el ARISTOTLE TRIAL publicado en 2011. Se trata de un ensayo randomizado, doble ciego multicéntrico internacional en el que se compara apixaban con dosis de 5 mg cada 12 horas con warfarina en pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo adicional para ictus. Se incluyeron más de 18000 pacientes. El objetivo primario fue ictus isquémico o hemorrágico o embolismo sistémico. El ensayo fue diseñado para no inferioridad con objetivos preespecificados de superioridad para sangrado mayor o mortalidad. Tras un seguimiento de 1,8 años apixaban fue superior a warfarina en la prevención del ictus o embolismo sistémico, provocó menores sangrados y disminuyó la mortalidad.

La dosis recomendada de forma general es la utilizada en el ensayo clínico de 5 mg cada 12 horas. No está recomendado su uso en la insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina por debajo de 15 ml/kg/min. Se recomienda utilizar la dosis de 2,5 mg cada 12 horas en pacientes mayores de 80 años, con peso inferior a 60 kg o con creatinina sérica por encima de 1.5 mg/dl (aclaramiento de creatinina 15-30ml/min).

## Edoxaban

Es un fármaco anticoagulante oral que produce una inhibición directa, selectiva y reversible del factor X activado. Su pico plasmático se produce entre una y dos horas después de su administración. Tiene una buena biodisponibilidad oral de alrededor del 62% y su vida media de 10-14 horas permite una única dosis diaria.

Es el último fármaco de este grupo que ha sido aprobado para su comercialización.

El ensayo clínico que condujo a su comercialización es el ENGAGE, estudio randomizado doble ciego con más de 21000 pacientes con riesgo trombotico al menos moderado en fibrilación auricular y con un seguimiento medio de 2,8 años. Se compararon dos posologías de edoxaban con warfarina y el objetivo primario fue ictus o embolismo sistémico y el objetivo de seguridad fue sangrado mayor. Las dos dosis examinadas de edoxaban fueron superiores a warfarina respecto a la prevención del ictus/embolismo respecto a warfarina y ambas dosis también se asociaron con menor tasa de sangrado y menor mortalidad por causas cardiovasculares.

La dosis seleccionada para los pacientes con fibrilación auricular de forma general es 60 mg una vez al día. Está contraindicado su uso en la insuficiencia renal terminal con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min. Se recomienda utilizar la dosis de 30 mg al día en la insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina de 15-50 ml/min, cuando el peso corporal es inferior a 60 o cuando el paciente está en tratamiento concomitantemente con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosis estándar	150 mg cada 12 horas	20 mg al día	5 mg cada 12 horas	60 mg al día
Dosis reducida	110 mg cada 12 horas	15 mg al día	2,5 mg cada 12 horas	30 mg al día
Criterios para reducción de dosis	Edad >80 años Verapamil Alto riesgo de sangrado	C creatinina 15-50 ml/min	Al menos 2/3 criterios: - Peso <60kg - Edad >80 años - Cr >1,5mg/dl	Ccreatinina 15-50 ml/kg/min Peso <60kg Dronedarona Ciclosporina Eritromicina Ketoconazol

**Tabla 6.** Selección de dosis en los anticoagulantes de acción directa.

**RECUERDA**



Los NACOs han demostrado en metaanálisis superioridad respecto a AVK en fibrilación auricular no valvular con una reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico del 19%, de la hemorragia intracraneal del 51% y un descenso de la mortalidad global del 10%.  
Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de NACO sobre AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular con una indicación IA.  
No se recomienda el uso de antiagregantes para la prevención del ictus o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

### 3.2.3. Comparación entre anticoagulantes de acción directa

En el momento actual no existen ensayos clínicos que comparen los diferentes anticoagulantes de acción directa entre sí. Sin embargo se enumeran a continuación varios estudios observacionales de vida real que confirman los resultados de los ensayos pivotaes tanto en seguridad como en efectividad y que confirman la recomendación de las guías de práctica clínica de no recomendar ningún fármaco en concreto sino en general la preferencia de prescripción de NACOs respecto a antagonistas de la vitamina K en la prevención del ictus o embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular.

El registro más extenso publicado hasta la fecha es el realizado en Estados Unidos con los datos de los pacientes de Medicare y Medicaid con más de 434000 pacientes. Se trata del estudio ARISTOPHANES y se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes con fibrilación auricular no valvular que iniciaron tratamiento anticoagulante con apixaban, dabigatran, rivaroxaban o warfarina entre 2013 y 2015. Se realizaron seis cohortes emparejadas que compararon apixaban/warfarina, rivaroxaban/warfarina, dabigatran/warfarina, apixaban/rivaroxaban, dabigatran/rivaroxaban y apixaban/rivaroxaban y se comparó el riesgo de ictus o embolismo sistémico y de sangrado mayor. Los tres anticoagulantes de acción directa mostraron ante warfarina menores tasas de ictus o embolismo. Además apixaban y dabigatran mostraron frente a warfarina menores tasas de sangrado mientras que rivaroxaban mostró una tasa de sangrado ligeramente mayor a warfarina.

Estos datos americanos se confirman en el estudio europeo con más pacientes publicado por Rutherford en 2020. En este estudio se establece una cohorte de población noruega de más de 50000 pacientes con inicio de anticoagulación por fibrilación auricular con anticoagulantes de acción directa- dabigatran, apixaban y rivaroxaban- entre 2013 y 2017 y en práctica clínica habitual. Tras el análisis se observó que no había diferencias significativas en el riesgo de ictus o embolismo sistémico entre los tres fármacos estudiados, pero se encontró un riesgo significativamente inferior de sangrado mayor con dabigatran y apixaban respecto a rivaroxaban.

El estudio francés NAXOS, estudio observacional publicado en 2020 utilizó los datos de 321000 pacientes del sistema público de salud francés para comparar la seguridad, eficacia y mortalidad de los antagonistas de vitamina K y nuevos anticoagulantes en pacientes con inicio de tratamiento anticoagulante con fibrilación auricular no valvular entre 2014 y 2016. En este estudio se observó una superioridad de apixaban tanto en seguridad como en eficacia respecto a AVK con seguridad superior a rivaroxaban y seguridad similar a dabigatran y eficacia similar a dabigatran.

Las discretas diferencias en los registros observacionales - y además retrospectivos - deben confirmarse en ensayos clínicos randomizados para confirmar que no sean debidas a sesgos de selección y por la heterogeneidad en la inclusión entre los diferentes estudios.

### 3.3. Patología valvular

---

Hasta el momento actual los únicos fármacos aprobados para la profilaxis de ictus /embolismo sistémico en pacientes con patología valvular subyacente son los antagonistas de la vitamina K y salvo en la estenosis mitral severa, donde se contempla la posibilidad de anticoagulación en ritmo sinusal, no se recomienda como prevención primaria en otras valvulopatías sin fibrilación auricular asociada.

Con esta previsa, los anticoagulantes de acción directa se plantean como una alternativa a la anticoagulación con anti-vitamina K en pacientes con valvulopatía. En un subanálisis del ARISTOTLE en pacientes con cirugía valvular previa tanto como prótesis biológica como con reparación mitral se observó que la eficacia y seguridad de apixaban fue similar a la de aquellos pacientes sin patología valvular.

Respecto a edoxaban en el ENGAGE - AF TIMI 48 se compararon los resultados en paciente con patología valvular significativa (insuficiencia mitral o aórtica al menos moderada, estenosis aórtica o cirugía valvular previa con prótesis biológica o reparación) y se observó una mayor mortalidad y número de eventos que en pacientes sin patología valvular, pero sin que esto afectara a la eficacia y seguridad de edoxaban frente a warfarina.

#### 3.3.1. Prótesis valvulares

Tras el implante de una prótesis mecánica se recomienda con una indicación de tipo I con nivel de evidencia A la anticoagulación oral de por vida con un antagonista de la vitamina K (AVK). Se recomienda iniciar los AVK en el primer día del postoperatorio en combinación con terapia puente con heparina hasta que se alcance un nivel terapéutico de INR. El objetivo de INR varía en función del tipo de prótesis mecánica implantada, recomendándose para aquellas con baja trombogenicidad un INR de entre 2,5 y 3, para aquellas con trombogenicidad media entre 3-3,5 y para las prótesis de alta trombogenicidad de 3,5 a 4.

Los anticoagulantes de acción directa no tienen un papel actualmente en estos pacientes. Se realizó un ensayo clínico con dabigatran en comparación con placebo en pacientes portadores de válvula mecánica observándose un aumento de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en esta población en comparación con warfarina por lo que se suspendió de forma precoz. Con rivaroxaban existe un pequeño estudio piloto con diez pacientes en el que no se observaron eventos trombóticos pero que debe ser confirmado con estudios mayores.

El riesgo de sangrado aumenta de forma exponencial cuando el INR supera 4,5. En caso de sangrado mayor, amenazante para la vida o necesidad de cirugía mayor urgente se recomienda administrar 10 mg de vitamina K y suspender la administración del AVK. Si el sangrado persiste se puede administrar complejo protrombínico y/o plasma fresco congelado, monitorizando el nivel de INR a los 30 minutos y posteriormente cada 4-6 horas.

La adición de aspirina a baja dosis (75-100 mg/día) al tratamiento con AVK aumenta la protección tromboembólica a costa de aumentar el riesgo de sangrado. Este tratamiento debe reservarse a los pacientes con alto riesgo trombótico o en aquellos que hayan presentado un evento trombótico pese a un correcto tratamiento con AVK.

En los casos en que se vaya a realizar un procedimiento invasivo se debe valorar de forma individualizada el mejor tratamiento puesto que la suspensión del AVK y la terapia puente con heparina puede aumentar el riesgo tanto trombótico como hemorrágico. En general, para los procedimientos con bajo riesgo de sangrado tales como la cirugía de cataratas, los procedimientos dentales o cutáneos no se recomienda suspender la anticoagulación. Para procedimientos con mayor riesgo de sangrado se recomienda terapia puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular mientras el INR esté por debajo de 1,5. No se recomienda la utilización de fondaparinux en este contexto.

En las prótesis biológicas las indicaciones no son tan claras. En los pacientes sin indicación de anticoagulación oral por otro motivo se recomienda con datos de estudios pequeños con poco poder estadístico la utilización de AVK durante los tres primeros meses tras la cirugía en prótesis en posición mitral o tricuspídea y aspirina o AVK si la prótesis está en posición aórtica. Una vez superados los tres primeros meses se contempla la posibilidad de antiagregación simple con aspirina. En las prótesis aórticas implantadas en procedimiento percutáneo se recomienda aspirina en preferencia a doble antiagregación durante los primeros tres meses y en posición mitral existen datos insuficientes para realizar una recomendación clara pero se recomienda basado en opiniones de expertos AVK durante tres meses.

Respecto a los pacientes con prótesis biológica con indicación de anticoagulación oral por fibrilación auricular existe evidencia creciente con anticoagulantes de acción directa pero fundamentalmente a partir del tercer mes del implante por lo que en los primeros tres meses continúan siendo de elección los AVK.

### **3.4. Anticoagulantes en el síndrome coronario agudo.**

#### **Anticoagulantes parenterales**

---

En las últimas guías publicadas de la Sociedad Europea de Cardiología de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en el año 2020 se recomienda en todos los pacientes tratamiento anticoagulante parenteral para inhibir la formación y actividad de trombina durante el intervencionismo coronario añadido al tratamiento antiagregante. EL tratamiento standard es la heparina no fraccionada por su favorable perfil riesgo - beneficio. En general se recomienda no realizar mezcla de anticoagulantes especialmente entre heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular. Los fármacos anticoagulantes deben suspenderse tras el intervencionismo coronario excepto en las situaciones en que exista otra indicación para la misma tal como presencia de aneurisma ventricular con formación de trombo. Un metaanálisis reciente no mostró beneficio adicional de bivalirudina respecto a heparina no fraccionada para eventos isquémicos, por lo que no se recomienda como primera opción. Respecto a los pacientes tratados con una estrategia conservadora precoz se puede considerar el tratamiento con fondaparinux inicialmente, aunque debe añadirse heparina no fraccionada si se finaliza en tratamiento invasivo por el riesgo de formación de trombo en el catéter. La enoxaparina puede considerarse como tratamiento anticoagulante durante el intervencionismo en pacientes pretratados con este fármaco.

No existen grandes diferencias en el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del ST. Se recomienda la anticoagulación parenteral en todos los pacientes durante el intervencionismo coronario siendo el fármaco de elección la heparina no fraccionada. Otras opciones no recomendación de tipo IIa son la enoxaparina o la bivalirudina. La diferencia fundamental es la recomendación de no utilización de fondaparinux en este contexto por los resultados del ensayo clínico OASIS-6 que mostró daño potencial con este fármaco (recomendación tipo III).

En los pacientes tratados con fibrinólisis se recomienda también el tratamiento anticoagulante parenteral hasta la realización del cateterismo, siendo las opciones para la anticoagulación enoxaparina o heparina no fraccionada con recomendación de tipo I o fondaparinux en los pacientes tratados con estreptoquinasa como recomendación de tipo IIa.

## 3.5. Combinación de antiagregantes y anticoagulantes

### 3.5.1. FA y enfermedad coronaria

La incidencia de FA en el síndrome coronario agudo es frecuente, según las series entre el 2 y el 23%, y el riesgo de nueva aparición de fibrilación auricular se incrementa entre 60-75% en los pacientes con infarto agudo de miocardio, además de que la FA per se puede asociarse con un mayor riesgo de infarto de miocardio tanto con como sin elevación del segmento ST. En general alrededor de 10-15% de los pacientes que se someten a angioplastia coronaria tienen fibrilación auricular, por lo que la necesidad de elegir un adecuado tratamiento para estos pacientes es muy habitual. Además, en los estudios observacionales se ha confirmado un tratamiento antitrombótico menos adecuado para estos pacientes con una mayor tasa de eventos adversos que en los pacientes en ritmo sinusal.

Por este motivo en los pacientes en fibrilación auricular que sufran un síndrome coronario agudo o se sometan a intervencionismo coronario deben tenerse en cuenta de forma cuidadosa los riesgos de ictus/embolismo, eventos coronarios y riesgo de sangrado inherente al tratamiento para seleccionar el régimen antitrombótico más adecuado en cada caso. En general la doble terapia antitrombótica con anticoagulante oral - preferiblemente del tipo anticoagulante de acción directa y un inhibidor P2Y12 - preferiblemente clopidogrel - se asocia con menor riesgo de sangrado que la triple terapia., especialmente en aquellos de alto riesgo de eventos isquémicos.

Ciclos cortos de triple terapia (doble antiagregación más anticoagulante oral ) pueden ser seguros en pacientes con fibrilación auricular tras SCA o intervencionismo coronario. Los datos observacionales y el ensayo clínico WOEST con warfarina sugirió mejor seguridad y similar eficacia entre doble y triple terapia.

Respecto a los NACOs hay cuatro ensayos clínicos randomizados comparando la doble terapia con inhibidor P2Y12 - fundamentalmente clopidogrel - con NACO versus la triple terapia con antagonistas de la vitamina K Se trata del RE-DUAL con dabigatran 120 o 150mg cada doce horas, el PIONEER-AF PCI con rivaroxaban 15 mg al día, el AUGUSTUS con apixaban 5 mg al día y el ENTRUST-AF PCI con edoxaban 60 mg al día.

Los estudios son heterogéneos en cuanto a su diseño y el perfil de pacientes incluidos pero en general todos incluyen una baja tasa de pacientes de muy alto riesgo isquémico, mantienen la triple terapia durante el intervencionismo y hasta la randomización y utilizan fundamentalmente clopidogrel como inhibidor P2Y12.

En el metaanálisis de los cuatro se demuestra una reducción de sangrados con la terapia basada en NACO con descenso de la hemorragia intracraneal, con similares tasas de ictus en ambos brazos. Respecto a la eficacia se mostró tasas similares o ligeramente más elevadas de infarto o trombosis del stent sin alcanzar la significación estadística y el resultado respecto a mortalidad fue neutro.



El uso de prasugrel o ticagrelor se ha asociado con mayores tasas de sangrado que clopidogrel en estos pacientes anticoagulados por lo que su uso debe evitarse. Sin embargo, los datos son limitados: en el RE-DUAL PCI el 12% de los pacientes recibieron ticagrelor, mientras que en el PIONEER, AUGUSTUS y ENTRUST el porcentaje fue mínimo.

Las recomendaciones por tanto de las últimas guías de práctica clínica son las siguientes:

- ▮ En paciente con fibrilación auricular candidatos NACO es recomendable su uso respecto a AVK en combinación con tratamiento antiagregante: IA.
- ▮ En pacientes con alto riesgo de sangrado (HAS-BLED>3) rivaroxaban 15 mg se debe recomendar respecto a rivaroxaban 20 mg al día durante la duración de la terapia antiagregante para disminuir el riesgo de sangrado: IIa/B.
- ▮ En pacientes con alto riesgo de sangrado (HAS-BLED>3) dabigatran 110 mg se debe recomendar respecto a dabigatran 150 mg al día durante la duración de la terapia antiagregante para disminuir el riesgo de sangrado IIa-B.
- ▮ En pacientes en fibrilación auricular con indicación de AVK en combinación con tratamiento antiagregante la dosis de AVK debe controlarse frecuentemente para un INR objetivo de 2-2,5 y un TTR >70%. IIa-B.
- ▮ En pacientes con fibrilación auricular con SCA tras angioplastia no complicada se recomienda suspensión precoz (en la primera semana) de aspirina y continuación con terapia dual con anticoagulante oral más inhibidor P2Y12- preferentemente clopidogrel- durante doce meses si el riesgo de trombosis del stent es bajo o si el riesgo de sangrado es elevado independientemente del tipo de stent utilizado: IA.
- ▮ La triple terapia con aspirina, clopidogrel y anticoagulante oral durante más de una semana se puede considerar cuando el riesgo de trombosis supere al riesgo hemorrágico con una duración de la triple terapia inferior a un mes y con informe de alta que explique de forma clara la duración del tratamiento: IIa-C.
- ▮ En pacientes con fibrilación auricular e intervencionismo coronario fuera del síndrome coronario agudo se recomienda suspender aspirina en la primera semana y continuar con tratamiento con anticoagulante oral más clopidogrel durante seis meses si el riesgo de trombosis del stent es bajo y el riesgo de sangrado elevado independientemente del tipo de stent utilizado: IA.
- ▮ En pacientes con fibrilación auricular e intervencionismo coronario fuera del síndrome coronario agudo la triple terapia con aspirina, clopidogrel y anticoagulante oral durante más de una semana se puede considerar cuando el riesgo de trombosis supere al riesgo hemorrágico con una duración de la triple terapia inferior a un mes y con informe de alta que explique de forma clara la duración del tratamiento. IIa-C.

### 3.5.2. NACO en síndrome coronario crónico

Como se ha visto previamente los fármacos anticoagulantes inhiben la acción o formación de trombina que juega un papel central tanto en la coagulación como en la activación plaquetaria. Por este motivo los fármacos anticoagulantes disminuyen el riesgo de eventos trombóticos arteriales. La superior eficacia y seguridad de la doble terapia antiagregante comparada con aspirina más anticoagulante para la prevención de trombosis del stent condujo a la estrategia actual de terapia standard con doble antiagregación tras revascularización coronaria. La combinación de antiagregantes con las dosis standard de warfarina o apixaban para prevención secundaria tras síndrome coronario agudo se asoció con unos peores resultados tanto en eficacia como en seguridad. Sin embargo, recientemente se han publicado estudios con bajas dosis de rivaroxaban que han renovado el interés en la combinación de antiagregantes con bajas dosis de anticoagulantes. Este fármaco se ha estudiado a dosis de 2,5 mg cada 12 horas en diferentes poblaciones en ritmo sinusal y comparado con placebo ha demostrado reducir el objetivo compuesto de infarto, ictus o muerte cardiovascular en pacientes estables tratados con aspirina más clopidogrel tras síndrome coronario agudo (con un aumento de sangrado pero disminución de la mortalidad). En el estudio COMPASS se observó un beneficio mayor en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, fumadores o con insuficiencia renal crónica.

Por otro lado en el GEMINI-ACS en el que se comparó en pacientes que ya tomaban clopidogrel o ticagrelor aspirina versus rivaroxaban 2,5 cada 12 horas se demostró una eficacia similar entre ambos fármacos pero en el momento actual se requieren más estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

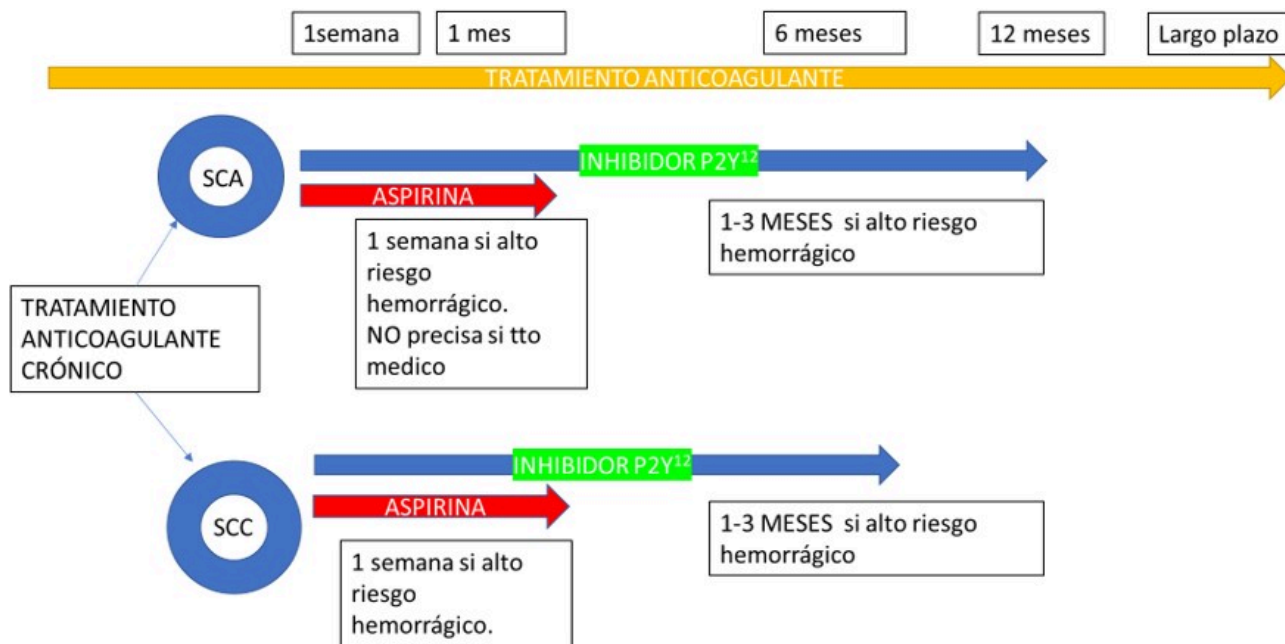


Imagen 3. Algoritmo duración de tratamiento combinado antiagregante y anticoagulante.

## 4. Bibliografía

1. Jolanta Hybiak, Izabela Broniarek, Gerard Kiryczyński, Laura.D. Los, Jakub Rosik, Filip Machaj, Hubert Sławiński, Kornelia Jankowska, Elżbieta Uraśńska. Aspirin and its pleiotropic application, *European Journal of Pharmacology*, Volume 866,2020,172-762,
2. Grinshtein YI, Savchenko AA, Kosinova AA, Goncharov MD. Resistance to Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease Is the Result of Metabolic Activity of Platelets. *Pharmaceuticals*. 2020; 13(8):178.
3. Sean L Zheng, Alistair J Roddick. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. A systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2019; 321(3): 277-287
4. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L Catapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corrà, Bernard Cosyns, Christi Deaton, Ian Graham, Michael Stephen Hall, F D Richard Hobbs, Maja-Lisa Løchen, Herbert Löllgen, Pedro Marques-Vidal, Joep Perk, Eva Prescott, Josep Redon, Dimitrios J Richter, Naveed Sattar, Yvo Smulders, Monica Tiberi, H Bart van der Worp, Ineke van Dis, W M Monique Verschuren, Simone Binno, ESC Scientific Document Group, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81-106.

7. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b4531.
8. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset, Stefan Agewall, Kenneth Dickstein, Thor Edvardsen, Javier Escaned, Bernard J Gersh, Pavel Svitol, Martine Gilard, David Haidai, Robert Hatala, Felix Mahfoud, Josep Masip, Claudio Muneretto, Marco Valgimigli, Stephan Achenbach, Jeroen J Bax, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477.
9. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930–942.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329–1339.
11. P. Zocca, L. van der Heijden, M. Kok et al., “Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT” *EuroIntervention*, vol. 13, no. 10, pp. 1168–1176, 2017.
12. W. R. Hiatt, F. G. R. Fowkes, G. Heizer et al., “Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease” *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 1, pp. 32–40, 2017.
13. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L; PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011 Aug 2;124(5):544–54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21709065.
14. Khan MS, Memon MM, Usman MS, Alnaimat S, Khan SU, Khan AR, Yamani N, Fugar S, Mookadam F, Krasuski RA, Doukky R. Prasugrel vs. Ticagrelor for Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019 Oct;19(5):465–476. doi: 10.1007/s40256-019-00337-5. PMID: 30828769.
15. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, Knot J, Jarkovsky J, Kala P, Rokyta R, Tousek F, Kramarikova P, Majtan B, Simek S, Branny M, Mrozek J, Cervinka P, Ostransky J, Widimsky P; PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):1603–1612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27576777.
16. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Pan X, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Deitelzweig S. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):42–52. doi: 10.1111/joim.13140. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32602228.
17. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Apr 1;6(2):75–85. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz086. PMID: 31942972; PMCID: PMC7073510.
18. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, Dalon F, Lefevre C, Cotté FE, Gollety S, Falissard B, Belhassen M, Steg PG. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2066–2075. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028825. Epub 2020 Jun 16. Erratum in: *Stroke*. 2020 Sep;51(9):e271. PMID: 32539675; PMCID: PMC7306262.
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of

the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):541-543. PMID: 32860505.

20. Monreal-Bosch M, Soulard S, Crespo C, Brand S, Kansal A. Comparison of the cost-utility of direct oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in Spain. *Rev Neurol.* 2017; 646:247-56.