



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Avaluació de l'efectivitat i la seguretat dels anticoagulants orals d'acció directa en pacients amb fibril·lació auricular sotmesos a intervencionisme coronari percutani amb implantació d'stent

Núria Casamira i Ruiz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT I LA SEGURETAT
DELS ANTICOAGULANTS ORALS D'ACCIÓ DIRECTA EN PACIENTS
AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR SOTMESOS A INTERVENCIÓ
CORONARI PERCUTANI AMB IMPLANTACIÓ D'STENT**

NÚRIA CASAMIRA I RUIZ
2020

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL
DE MEDICAMENTS

**AVALUACIÓ DE L'EFFECTIVITAT I LA SEGURETAT
DELS ANTICOAGULANTS ORALS D'ACCIÓ DIRECTA EN PACIENTS
AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR SOTMESOS A INTERVENCIÓ
CORONARI PERCUTANI AMB IMPLANTACIÓ D'STENT**

Memòria presentada per Núria Casamira i Ruiz per optar al títol de doctor per la
Universitat de Barcelona



Dr. José Bruno Montoro Ronsano

Directors:



Dra. Antònia Sambola Ayala

Doctoranda:

Núria Casamira i Ruiz



Tutor:

Dr. Josep Maria Suñé Negre



NÚRIA CASAMIRA I RUIZ
2020

“-Aprovecha la vida, Chuch.
Mientras tengas sueños en el corazón,
procura conservarlos.”
José Mauro de Vasconcelos

AGRAÏMENTS

No pensava que plasmar per escrit les emocions associades a cadascuna de les múltiples persones que m'han recolzat durant aquest camí i han fet possible la realització d'aquesta tesi fos una tasca difícil. A totes elles, els agraeixo de tot cor la seva contribució en aquest treball.

En primer lloc, un agraïment molt especial als meus directors de tesi, el Dr. José Bruno Montoro i la Dra. Antònia Sambola, i al tutor, el Dr. Josep Maria Suñé.

Al Bruno, per adoptar-me des del primer moment com la seva pupil·la, per instruir-me en l'art de la investigació, per confiar sempre en les meves capacitats i seguir-me empenyent per continuar fins al final. El seu suport constant i la seva qualitat humana i intel·lectual han fet possible que aquest vaixell hagi arribat a bon port.

A l'Antònia, per la seva guia, per pensar en gran i minimitzar els obstacles, pels seus missatges de felicitacions per cada petit èxit i per acollir-me des del principi en el seu despatx a la Unitat de cures coronàries.

Al Josep Maria, padrí de la meva promoció i primer responsable que trobés el meu lloc en la recerca quan vaig acudir a ell i no sabia ni per on començar. Pel seu coneixement i la seva orientació, per l'admiració que desperta als que treballen al seu voltant i per haver respòs amb pulcritud cadascun dels meus dubtes.

En segon lloc, al Serveis de Farmàcia i de Cardiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, per haver-me obert les seves portes i haver-me *proporcionat* els seus pacients.

Als meus pares, per tot el temps que m'han regalat durant la vida, gràcies. Al meu pare, per educar-me en els valors de l'esforç, la constància i la resiliència i impregnar-me de la seva passió per l'aprenentatge i el coneixement. A la meva mare, per haver-me fet sempre de fada madrina, en l'adversitat i en la felicitat, de forma silent però constant.

A la meva germana Meritxell, a qui inspiro i qui m'inspira. Per haver estat persistent en l'elecció de camins que no eren els més fàcils d'explorar i despertar-me en escoltar els passos que ens guia el cor.

A la tieta, la tieta que de vegades fa d'àvia i de vegades també de mare. Per preguntar-me sempre com anaven les coses a Vall d'Hebron. Per patir cadascun dels meus patiments i alegrar-se amb cadascuna de les meves alegries.

També a tots aquells que van confiar en mi a l'inici d'aquesta travessia i aquells que ho han fet fins al final del viatge.

Als amics, als companys, a la meva família, als que hi són i als que ja no hi són, als principis i als finals.

A tots, moltes gràcies.

RESUM

La triple teràpia antitrombòtica (TT), consistent en un anticoagulant oral i la doble antiagregació plaquetària (DAPT), és el tractament recomanat en els pacients amb fibril·lació auricular (FA) sotmesos a un intervencionisme coronari percutani (ICP) amb implantació d'stent. Les recomanacions per a l'ús dels anticoagulants orals d'acció directa (ACODs) són similars a les dels pacients en tractament amb AVKs, atès que han demostrat ser, com a mínim, igual d'eficaços i segurs per la prevenció de l'ictus isquèmic i els esdeveniments tromboembòlics en la FA, i es recomana l'administració de la TT amb AVK o amb ACOD com a tractament inicial. No obstant això, en la pràctica clínica real no existeixen dades concloents sobre el perfil d'efectivitat i la seguretat dels ACODs associats a la DAPT en pacients amb FA sotmesos a ICP.

L'objectiu d'aquesta tesi és avaluar l'efectivitat i la seguretat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs en pacients amb FA no valvular sotmesos a ICP després de 12 mesos de seguiment. S'ha dissenyat un estudi observacional retrospectiu en dos hospitals de tercer nivell de l'àmbit espanyol i s'han inclòs tots els pacients adults que van rebre tractament amb TT amb ACODs o AVKs durant els anys 2013 - 2016.

Es va partir d'un registre inicial de 5269 pacients sotmesos a ICP, en el qual es van identificar 187 pacients amb FA que van rebre TT: 85 pacients van rebre un ACOD i 102 van rebre un AVK. En la variable principal de seguretat, es va trobar que la taxa d'esdeveniments hemorràgics totals als 12 mesos va ser significativament menor en el grup de pacients tractats amb ACODs en comparació amb els pacients tractats amb AVKs (12,9% en ACODs vs 31,4% en AVKs; HR ajustada, 0,39; IC del 95%, 0,19 - 0,83, $p=0,014$). En la variable principal d'efectivitat, la incidència d'esdeveniments adversos cardíacs majors *MACE* (trombosis de l'stent, IAM, nova TVR, ictus o embolisme sistèmic i mort cardiovascular) va ser del 16,5% dels pacients tractats amb ACOD i el 22,5% dels pacients tractats amb AVK, sense trobar-se diferències estadísticament significatives entre grups (HR ajustada, 0,67; IC del 95%, 0,33-1,37, $p= 0,273$).

El present estudi és el primer amb una població de vida real que ha comparat l'eficàcia i la seguretat de l'ús de la TT antitrombòtica amb ACODs o AVKs després de l'ICP amb implantació d'stent en pacients amb FA, mostrant taxes d'hemorràgies més baixes en els pacients tractats amb ACODs, i un perfil d'eficàcia comparable entre els dos tipus d'anticoagulants orals. Aquest treball pretén aportar llum en aquest camp proporcionant dades comparatives de món real entre l'anticoagulació amb ACODs i AVKs.

ABSTRACT

Evaluation of the Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Stent Implantation

Triple antithrombotic therapy (TT) is recommended for patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). However, there is a lack of comparative data in a real-world clinical setting between patients receiving TT with direct oral anticoagulants (DOAC) and patients receiving TT with Vitamin K antagonists (VKA).

The aim of this thesis was to compare the safety and efficacy of TT with DOAC or VKA after PCI in patients with AF at 1-year of follow-up. We designed an observational retrospective study in two tertiary care hospitals during 2013-2016. A total number of 187 consecutive with an indication for anticoagulation due to AF from an initial registry of 5,269 patients undergoing PCI were identified: 85 were discharged on TT with NOAC and 102 were discharged on TT with VKA.

The primary safety endpoint was the occurrence of total bleeding events at 12 months, which was found to be significantly lower in the DOAC group compared with the VKA group (12.9% in DOAC vs 31.4% in VKA, adjusted HR, 0.39; 95% CI, 0.19 – 0.83, P = 0.014). The primary efficacy endpoint was the rate of major adverse cardiovascular events (MACE) which occurred in 16.5% of patients treated with DOAC and 22.5% of patients treated with VKA, with no significant differences between groups (adjusted HR, 0.67; 95% CI, 0.33–1.37, P = 0.273).

This is the first study in a real-world population comparing the efficacy and safety of the use of TT with either DOAC or AVK in patients with AF undergoing PCI. The results provide signal of lower bleeding rates and similar efficacy of DOACs as compared to VKA, shedding light into this field by providing real-world comparison data of DOAC vs VKA.

ÍNDIX

ABREVIATURES	9
1. INTRODUCCIÓ	13
1.1. Fibril·lació auricular	15
1.1.1. Epidemiologia	15
1.1.1.1. Incidència i prevalença.....	15
1.1.1.2. Morbiditat i càrrega pel sistema de salut.....	16
1.1.1.3. Diferències entre gèneres	17
1.1.1.4. Predisposició genètica	17
1.1.2. Mecanismes que condueixen a la fibril·lació auricular	17
1.1.3. Classificació de la fibril·lació auricular	18
1.1.4. Generalitats del tractament de la fibril·lació auricular.....	19
1.1.5. Risc embòlic i risc hemorràgic.....	20
1.1.5.1. Estratificació del risc tromboembòlic.....	20
1.1.5.1.1. Escala CHADS ₂	20
1.1.5.1.2. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	21
1.1.5.2. Estratificació del risc hemorràgic	23
1.1.5.3. Classificació d'hemorràgies	25
1.1.6. Prevenció de complicacions tromboembòliques en pacients amb fibril·lació auricular.....	27
1.1.7. Teràpia anticoagulant en la fibril·lació auricular	29
1.1.7.1. Anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K.....	29
1.1.7.1.1. Mecanisme d'acció i propietats farmacocinètiques dels antagonistes de la vitamina K	29
1.1.7.1.2. Ús clínic dels antagonistes de la vitamina K.....	31
1.1.7.2. Anticoagulants orals d'acció directa	33

1.1.7.2.1. Mecanisme d'acció i propietats farmacocinètiques dels anticoagulants orals d'acció directa	34
1.1.7.2.1.1. Dabigatran	37
1.1.7.2.1.2. Rivaroxaban	39
1.1.7.2.1.3. Apixaban.....	40
1.1.7.2.1.4. Edoxaban	42
1.1.7.2.2. Ús clínic dels anticoagulants orals d'acció directa.....	43
1.1.7.2.3. Dades d'ús en vida real dels anticoagulants orals d'acció directa en pacients amb fibril·lació auricular	46
1.1.8. Tractament antiagregant com alternativa a l'anticoagulació oral	47
1.2. Fibril·lació auricular i intervencionisme coronari percutani.....	49
1.2.1. Intervencionisme coronari percutani.....	49
1.2.2. Intervencionisme coronari percutani i doble antiagregació plaquetària.....	50
1.2.3. Intervencionisme coronari percutani i anticoagulació oral.....	52
1.2.4. Intervencionisme coronari percutani en pacients amb fibril·lació auricular ..	54
1.2.4.1. Assajos clínics aleatoritzats en pacients amb fibril·lació auricular sotmesos a intervencionisme coronari percutani.....	55
1.2.4.2. Principals recomanacions d'organismes internacionals.....	64
1.2.4.3. Consideracions en la pràctica clínica real.....	66
2. HIPÒTESI.....	69
3. OBJECTIUS	75
4. MATERIALS I MÈTODES.....	79
4.1. Disseny de l'estudi	81
4.2. Població d'estudi	81
4.3. Recollida de dades.....	84
4.4. Variables clíniques avaluades.....	88
4.5. Anàlisi estadística.....	90
4.5.1. Anàlisi descriptiva.....	90
4.5.2. Anàlisi inferencial.....	90

5.	RESULTATS	93
5.1.	Resultats intermitjors	95
5.1.1.	Eficàcia i seguretat del tractament amb TT en pacients amb FA sotmesos a ICP en comparació amb la DAPT.....	95
5.1.2.	Ús i resultats de la TT amb AVKs en comparació amb ACODs en pacients amb FA sotmesos a ICP: 140 pacients	98
5.1.3.	Ús i resultats de la TT amb AVKs en comparació amb ACODs en pacients amb FA sotmesos a ICP: 171 pacients	100
5.2.	Resultats de la cohort definitiva	104
5.2.1.	Descripció de la població.....	104
5.2.2.	Resultats de les variables clíniques	111
5.2.2.1.	Seguretat.....	111
5.2.2.2.	Efectivitat.....	117
5.2.2.3.	Benefici clínic net	117
5.2.2.4.	Mortalitat	117
5.2.2.5.	Anàlisi de riscos competitiu	119
5.2.2.6.	Anàlisi de confusió	119
5.2.3.	Subanàlisi del risc d'hemorràgia en pacients amb FA sotmesos a ICP i tractats amb TT i insuficiència renal.....	120
6.	DISCUSSIÓ.....	123
7.	CONCLUSIONS	137
8.	BIBLIOGRAFIA	141
9.	ANNEXES	163
9.1.	Notificació de Resolució de classificació d'estudi clínic o epidemiològic de l'AEMPS.....	165
9.2.	Informe del Comitè Ètic d'Investigació Clínica	171
9.3.	Article	175
9.4.	Editorial de l'article	189
9.5.	Resultats de l'Anàlisi Estadística.....	193

9.5.1. Anàlisi estadístiques de la descripció de la població.....	195
9.5.2. Anàlisi estadístiques dels resultats clínics.....	224

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Morbimortalitat cardiovascular associada a la fibril·lació auricular	16
Taula 2. Patrons clínics de FA	19
Taula 3. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc per l'avaluació del risc d'ictus en pacients amb FA candidats a tractament anticoagulant oral	21
Taula 4. Principals escales de risc tromboembòlic i taxa anual d'ictus segons la puntuació	22
Taula 5. Escala HAS-BLED per avaluar el risc d'hemorràgia en pacients amb fibril·lació auricular candidats a tractament anticoagulant oral	24
Taula 6. Escala de sagnat del Bleeding Academic Research Consortium (BARC)	26
Taula 7. Dades a Espanya de la prevalença del mal control de l'anticoagulació en pacients en tractament amb AVK	32
Taula 8. Característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques dels anticoagulants orals d'acció directa (ACOD) disponibles i condicions d'autorització a Espanya en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular	35
Taula 9. Característiques farmacocinètiques i dosis recomanades dels inhibidors del receptor plaquetari P2Y ₁₂	51
Taula 10. Característiques dels assajos clínics aleatoritzats que comparen els anticoagulants orals d'acció directa (ACOD) amb els antagonistes de la vitamina K (AVK) en pacients amb FA sotmesos a ICP	61
Taula 11. Característiques basals dels pacients amb FA sotmesos a ICP classificats pel tractament amb DAPT, TT i totals	96
Taula 12. Taxes de complicacions en els pacients tractats amb DAPT, TT i totals, respectivament	96
Taula 13. Característiques basals de la població preliminar d'estudi de 140 pacients segons el grup de tractament	98
Taula 14. Característiques basals de la població de 171 pacients segons el grup de tractament	100
Taula 15. Resultats clínics al cap d'un any de seguiment de la població de 171 pacients segons el grup de tractament	101
Taula 16. Característiques basals de la població total d'estudi de 187 pacients	106

Taula 17. Característiques basals de la població d'estudi segons el grup de tractament	107
Taula 18. Característiques del procediment d'ICP segons el grup de tractament.	109
Taula 19. Detalls del règim antitrombòtic segons el grup de tractament	110
Taula 20. Resultats clínics al cap d'un any de seguiment segons el grup de tractament	112
Taula 21. Descripció detallada de les hemorràgies majors detectades en tots els pacients durant els 12 mesos de seguiment.	114
Taula 24. Descripció detallada de les causes individuals de mortalitat de causa no cardiovascular i dates de l'esdeveniment extretes dels informes d'èxits i notes d'històries clíniques per a tota la cohort.	118
Taula 25. Valor de l'efecte observat (HR) en l'anàlisi de supervivència pur, sense considerar les variables de confusió, i valors màxim i mínim de l'efecte observat en l'anàlisi de supervivència considerant les diferents variables potencials de confusió.	119

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Estructura química del dabigatran etexilat i el dabigatran	37
Figura 2. Estructura química del rivaroxaban	39
Figura 3. Estructura química de l'apixaban.....	41
Figura 4. Estructura química de l'edoxaban	42
Figura 5. Taxa d'ictus o embolisme sistèmic en els assajos clínics aleatoritzats que comparen els ACODs amb els AVKs	45
Figura 6. Taxa d'hemorràgies majors en els assajos clínics aleatoritzats que comparen els ACODs amb els AVKS.....	45
Figura 7. Objectius d'eficàcia i seguretat en l'abordatge dels pacients sotmesos a ICP que reben anticoagulació oral crònica	53
Figura 8. Incidència d'hemorràgies majors, esdeveniments MACE i MAE de la població de 140 pacients segons el grup de tractament	99
Figura 9. Supervivència acumulada d'hemorràgies majors en la població de 171 pacients fins a 12 mesos de seguiment.....	102
Figura 10. Supervivència acumulada d'esdeveniments MACE en la població de 171 pacients fins a 12 mesos de seguiment.....	103
Figura 11. Diagrama de flux de la selecció de pacients de l'estudi	105
Figura 12. Incidència acumulada d'hemorràgies totals fins a 12 mesos de seguiment	111
Figura 13. Incidència acumulada d'hemorràgies majors fins a 12 mesos de seguiment	113
Figura 14. Incidència acumulada d'esdeveniments MAE fins a 12 mesos de seguiment	116
Figura 15. Corba de supervivència per hemorràgies totals en pacients amb o sense IR tractats amb TT amb ACODs	120

ABREVIATURES

AAS: àcid acetilsalicíc

ACC/AHA: *American College of Cardiology / American Heart Association*

ACCA: *European Association of Acute Cardiac Care*

ACCP: *American College of Chest Physicians*

ACOD: anticoagulant oral d'acció directa

ACr: aclariment de creatinina

AIT: atac isquèmic transitori

AUC: àrea sota la corba

AVC: accident vascular cerebral

AEMPS: *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*

AHA: *American Heart Association*

AVK: antagonista de la vitamina K

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*

BPC: Bones Pràctiques Clíniques

C_{màx}: concentració plasmàtica màxima

CABG: *bypass* coronari

CEIC: Comitè Ètic d'Investigació Clínica

DAPT: doble antiagregació plaquetària

DE: desviació estàndard

DM: diabetis mellitus

EAPCI: *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*

EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*

EHRA: *European Heart Rhythm Association*

EPA-OD: estudi post-autorització amb altres dissenys diferents al de seguiment prospectiu

ESC: *European Society of Cardiology*

FA: fibril·lació auricular

FANV: fibril·lació auricular no valvular

FE: fracció d'ejecció

GLP: glicoproteïna-P

HR: hazard ratio

HRS: *Heart Rhythm Society*

HTA: hipertensió arterial

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

HUMV: Hospital Universitari Marquès de Valdecilla

IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST

IAMSEST: infart agut de miocardi sense elevació del segment ST

IC del 95%: interval de confiança del 95%

ICC: insuficiència cardíaca congestiva

ICH: *International Council for Harmonisation*

ICP: intervencionisme coronari percutani

INR: Quocient Normalitzat Internacional

iP2Y₁₂: inhibidor del receptor plaquetari P2Y₁₂

IR: insuficiència renal

ISTH: *International Society on Thrombosis and Hemostasis*

MACE: esdeveniments cardíacs adversos majors (de l'anglès, *Major Adverse Cardiac Events*)

MAE: esdeveniments adversos majors (de l'anglès, *Major Adverse Events*)

MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OR: *Odds ratio*

p. ex.: per exemple

RMN: ressonància magnètica nuclear

RR: risc relatiu

SCA: síndrome coronària aguda

SCASEST: síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST

SFA: stent farmacoactiu

SM: stent metàl·lic

TEV: tromboembolisme venós

TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

TRT: temps en rang terapèutic

TT: triple teràpia antitrombòtica

TVR: nova revascularització del vas diana tractat (de l'anglès, *Target Vessel Revascularization*)

VE: ventricle esquerre

Xa: factor X activat de la coagulació

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

La fibril·lació auricular (FA) és l'arrítmia cardíaca més prevalent en la població general, afectant 33,5 milions de persones a tot el món l'any 2010 (1). Aquesta arrítmia és una de les causes principals d'ictus, insuficiència cardíaca, mort sobtada i morbiditat cardiovascular (2). La presència de FA s'associa a un deteriorament de la classe funcional i amb un augment de fins a 5 vegades del risc d'ictus i esdeveniments tromboembòlics (3).

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA

1.1.1.1. Incidència i prevalença

El 2010, el nombre estimat d'homes i dones amb FA a tot el món era de 20,9 milions i 12,6 milions, respectivament, amb taxes d'incidència i prevalença més elevades als països més desenvolupats (1,2,4). S'estima una prevalença d'aproximadament el 3% en adults amb 20 anys o més, amb major prevalença en persones grans i en pacients amb hipertensió arterial (HTA), insuficiència cardíaca, malaltia arterial coronària, cardiopatia valvular, obesitat, diabetis mellitus (DM) o malaltia renal crònica (1,2,5–7).

A Espanya, la prevalença se situa en el 4,4% de la població major de 40 anys, i augmenta fortament per sobre dels 60 anys d'edat (8,5-10,5%), segons les dades de l'estudi OFRECE de 2014 (8). Es calcula que hi ha més d'1 milió de persones amb FA a la població espanyola, de les quals més de 90.000 no estarien diagnosticades (8).

En les últimes dècades s'ha produït un increment de la prevalença d'aquesta arrítmia (9). S'estima que, al 2030, hi haurà entre 14 i 17 milions de pacients amb FA només a la Unió Europea, amb 120.000–215.000 nous diagnòstics a l'any (4,5,10). L'augment de la prevalença de la FA es pot atribuir tant a una millor detecció de la FA silent, com l'augment de l'esperança de vida i factors predisposants de FA (2,11).

1.1.1.2. Morbilitat i càrrega pel sistema de salut

La FA s'associa a un increment d'entre 1,5 i 2 cops el risc de mortalitat (2). La mort per accident vascular cerebral (AVC) es pot reduir en gran mesura mitjançant l'anticoagulació, mentre que altres morts cardiovasculars, com per exemple les causades per insuficiència cardíaca o la mort sobtada, segueixen sent freqüents malgrat rebre tractament (2,12).

La FA també s'associa a un augment de morbiditats com la IC i l'AVC (**taula 1**) (13). Estudis recents mostren que un 20-30% dels pacients amb ictus isquèmic tenen un diagnòstic de FA abans, durant o després de l'esdeveniment inicial (14,15). Les lesions de substància blanca, els trastorns cognitius, la reducció de la qualitat de vida i els estats depressius són comuns en els pacients amb FA (2,16,17). A més, un 10-40% dels pacients són hospitalitzats cada any (12,18).

Taula 1. Morbimortalitat cardiovascular associada a la fibril·lació auricular. Extret de: *Kirchhof i cols* 2016 (2).

ESDEVENIMENT CLÍNIC	ASSOCIACIÓ AMB LA FA
Mort	Augment de la mortalitat, especialment de la mortalitat cardiovascular deguda a mort sobtada, insuficiència cardíaca i accident vascular cerebral.
Accident vascular cerebral (AVC)	El 20-30% de tots els AVC es deuen a la FA. Es diagnostica FA paroxística "silent" a un nombre cada vegada major de pacients amb AVC.
Hospitalitzacions	Cada any s'hospitalitza el 10-40% dels pacients amb FA.
Qualitat de vida	La qualitat de vida dels pacients amb FA es troba disminuïda independentment d'altres entitats cardiovasculars.
Disfunció del ventricle esquerre i insuficiència cardíaca	Es troba disfunció del ventricle esquerre (VE) en un 20-30% dels pacients amb FA. La FA causa o empitjora la disfunció del VE de molts pacients amb FA, mentre que altres mantenen la funció del VE tot i la presència de FA de llarga durada.
Deteriorament cognitiu i demència vascular	El deteriorament cognitiu i la demència vascular poden aparèixer inclús en pacients amb FA anticoagulats. Les lesions de la substància blanca cerebral són més comuns en pacients amb FA que en pacients sense FA.

Els costos directes de la FA deriven fonamentalment de les complicacions relacionades amb la patologia (com l'AVC) i dels costos de tractament (com les hospitalitzacions) (2). La despesa per la FA segueix augmentant amb els anys, tant per l'envelliment de la

població com per una alta prevalença de comorbiditats, i seguirà augmentant si no es prenen mesures adequades i efectives per la seva prevenció i tractament (2).

1.1.1.3. Diferències entre gèneres

La incidència i la prevalença de la FA ajustades per edat són més baixes en les dones, però el risc de mortalitat de les dones amb FA és similar o major que el dels homes (1,13,19,20). A Espanya, les dades de prevalença no mostren diferències entre sexes (8).

Les dones amb FA i factors de risc d'AVC addicionals, especialment l'edat avançada, també tenen major risc de patir un AVC que els homes (2,21).

1.1.1.4. Predisposició genètica

La FA, especialment la que s'inicia aviat, té un fort component hereditari que és independent d'altres entitats cardiovasculars concomitants (22,23). Alguns pacients joves pateixen miocardiopaties o canalopaties hereditàries mediades per mutacions que causen la malaltia. Aquestes malalties monogèniques també comporten un risc de mort sobtada. Fins un terç dels pacients amb FA són portadors de variants genètiques que predisposen a la FA, tot i que aquestes comporten un risc afegit relativament baix. Les variants més importants es troben properes al gen Pitx2 que codifica pel factor de transcripció PITX2, localitzat en el cromosoma 4q25 (24–26). Aquestes variants modifiquen el risc de FA fins a 7 vegades (2,27).

1.1.2. MECANISMES QUE CONDUEIXEN A LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

Després de més de 100 anys des de la seva descripció inicial, encara no es coneix el mecanisme últim de la FA. El desconeixement del mecanisme de la FA fa que el diagnòstic d'aquesta arrítmia segueixi sent bàsicament electrocardiogràfic. A més, limita el desenvolupament de noves teràpies farmacològiques i invasives més dirigides i mesures preventives que l'evitin o la retardin (28).

Existeixen factors etiològics com la diabetis, la hipertensió, l'obesitat, la malaltia arterial coronària, la insuficiència cardíaca, l'envelliment i la predisposició genètica que indueixen una sèrie de canvis fisiopatològics en les aurícules, causant un procés lent

però progressiu de remodelat estructural de les aurícules. L'activació de fibroblasts, l'augment dels dipòsits del teixit connectiu i la fibrosi són els elements més importants d'aquest procés. Aquests canvis afavoreixen l'ectòpia i les alteracions de la conducció, que predisposen al desenvolupament o la perpetuació de la FA. Al mateix temps, algunes d'aquestes alteracions promouen l'aparició de l'estat d'hipercoagulabilitat associat a la FA, és a dir, contribueixen a la creació d'un entorn trombogènic en les aurícules dels pacients amb FA (2,28). La FA per si sola pot agreujar molts d'aquests mecanismes, la qual cosa explicaria la naturalesa progressiva de l'arrítmia.

El remodelat estructural produeix una dissociació elèctrica entre els feixos musculars i heterogeneïtat de la conducció local que afavoreix el fenomen de reentrada i la perpetuació de l'arrítmia. En molts pacients, el procés de remodelat estructural passa abans de l'aparició de la FA (2,29).

D'altra banda, els episodis de FA, fins i tot els breus, produeixen un dany al miocardi auricular i l'expressió de factors protrombòtics a la superfície endotelial auricular, a més de l'activació de plaquetes i cèl·lules inflamatòries, que contribueixen a un estat protrombòtic generalitzat (30). L'activació auricular i sistèmica del sistema de la coagulació podria explicar parcialment per què els episodis curts de FA comporten un risc a llarg termini d'AVC (2).

1.1.3. CLASSIFICACIÓ DE LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

La FA es diagnostica o classifica bàsicament per la seva condició clínica associada i la seva durada. Per la seva condició clínica associada, s'ha de distingir entre la FA «valvular» i «no valvular». S'accepta com a FA valvular únicament la que es produeix en pacients amb valvulopatia mitral reumàtica o pròtesis valvular, a més de reparacions de la vàlvula mitral. En els pacients amb estenosis aòrtica o insuficiència mitral no reumàtica, la FA es considera no valvular, i té importants implicacions per la monitorització de l'anticoagulació (28).

D'acord amb la classificació de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2016, es distingeixen 5 tipus clínics o patrons de FA, basats en la forma de presentació i la duració de l'arrítmia (**Taula 2**) (2).

L'altre tipus de FA és la denominada silent, que cursa amb episodis habitualment paroxístmics, de manera asimptomàtica sense que el pacient en sigui conscient, i que està darrere de molts AVC criptogènics, amb la qual cosa la seva detecció és important per

iniciar el tractament anticoagulant. En aquest sentit, recentment s'ha demostrat el valor diagnòstic dels registradors d'esdeveniments i els Holter implantables (28,31,32).

Taula 2. Patrons clínics de FA (2).

TIPUS DE FA	DEFINICIÓ
FA de primer diagnòstic	Tot pacient que presenta una FA per primera vegada es considera FA de primer diagnòstic. Aquest tipus és independent de la possible durada de l'arrítmia, o de la presència o severitat dels símptomes derivats de l'arrítmia.
FA paroxística	La FA paroxística per definició és autolimitada, usualment dins les primeres 48 hores. No obstant això, els episodis que reverteixen en els 7 primers dies es consideren paroxístics.
FA persistent	La FA persistent es defineix com aquella on l'episodi es perllonga més enllà de 7 dies. S'inclouen episodis que requereixen intervenció per revertir-la, mitjançant cardioversió farmacològica o elèctrica, després de 7 dies o més.
FA persistent de llarga durada	Es considera FA persistent de llarga durada, aquella de més d'un any, després d'adoptar l'estratègia de control del ritme cardíac.
FA permanent	Es considera una FA permanent quan ja s'accepta que no s'intenta un control del ritme. En el cas que s'apliquin mesures per al control del ritme, la FA es reclassificaria com a FA persistent de llarga durada.

1.1.4. GENERALITATS DEL TRACTAMENT DE LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

El tractament de la FA comprèn dues estratègies complementàries. La primera d'elles té com a objectiu recuperar i mantenir el ritme sinusal (control del ritme) mitjançant la cardioversió elèctrica o farmacològica, sovint és seguida pel tractament antiarrítmic de manteniment (FA paroxística recurrent o FA persistent). En segon lloc, en fases més evolucionades o situacions on el control del ritme no és una opció possible o s'ha desestimat (FA permanent o crònica), el tractament es dirigeix al control de la freqüència cardíaca, minimitzant així la repercussió clínica de la FA.

Atès que la complicació més important de la FA per la seva freqüència i impacte en la mortalitat prematura i en la discapacitat és l'ictus, un dels objectius principals del tractament de la FA és la prevenció de les complicacions, que acompanya les estratègies anteriors. La prevenció de les complicacions tromboembòliques es basa en

el tractament anticoagulant oral a llarg termini, ja que s'ha demostrat que redueix el risc d'ictus, embòlia sistèmica i mortalitat (2).

1.1.5. RISC EMBÒLIC I RISC HEMORRÀGIC

La decisió d'iniciar el tractament antitrombòtic s'ha de prendre de forma individualitzada a partir de l'avaluació de risc trombòtic i hemorràgic de cada pacient. La presència de FA augmenta el risc que es produeixin fenòmens tromboembòlics (3), que s'aborda mitjançant el tractament antitrombòtic, el qual ha mostrat reduccions en les taxes d'ictus i de la mortalitat del 64% i 26%, respectivament, en comparació amb placebo (33).

Malgrat que està àmpliament demostrat que el tractament antitrombòtic amb anticoagulants orals s'associa a un marcat descens del risc d'esdeveniments tromboembòlics, a la vegada, pot ocasionar un increment significatiu del risc de complicacions hemorràgiques, d'entre les quals destaca l'hemorràgia intracranial (34). (35).

Per aquest motiu, abans d'indicar el tractament anticoagulant en un pacient amb FA, és fonamental fer una adequada valoració del balanç benefici-risc del tractament, utilitzant els mètodes d'estratificació de risc d'embolisme (CHA₂DS₂-VASc) i de sagnat (HAS-BLED) segons les recomanacions de l'ESC (2,35–37).

1.1.5.1. **Estratificació del risc tromboembòlic**

El risc tromboembòlic no és homogeni en tots els pacients amb FA. S'han identificat una sèrie de factors associats que s'han utilitzat per generar escales d'estratificació del risc de manera individualitzada, amb l'objectiu d'identificar els pacients amb risc tromboembòlic elevat candidats a iniciar tractament anticoagulant (38,39).

1.1.5.1.1. **Escala CHADS₂**

L'escala de risc CHADS₂ (de l'anglès, *C*ardiac failure, *H*ypertension, *A*ge, *D*iabetes, *S*troke (*D*oubled)) és una de les més senzilles i s'ha utilitzat clàssicament de forma habitual per guiar el tractament antitrombòtic des que va ser proposada i validada l'any 2001 (40).

Aquesta escala assigna 1 punt si el pacient té insuficiència cardíaca, HTA, edat igual o major a 75 anys o DM, i 2 punts si té antecedent d'ictus (41). Permet classificar el risc trombòtic en risc baix (CHADS₂ = 0), risc moderat (CHADS₂ = 1) i risc alt (CHADS₂ ≥ 2).

L'escala CHADS₂ presenta algunes limitacions: classifica bé els pacients d'alt risc però genera un gran grup de risc intermedi (>60%), i la puntuació CHADS₂ = 0 no identifica realment als pacients que tenen un verdader baix risc trombòtic, ja que es va observar que aquests pacients presentaven una taxa anual de risc trombòtic >3,2% (42). A més, aquesta escala no inclou altres factors de risc que també afavoreixen l'aparició d'esdeveniments trombòtics, motiu pel qual, es va crear una nova escala, l'escala CHA₂DS₂-VASc (43).

1.1.5.1.2. Escala CHA₂DS₂ -VASc

L'escala de risc CHA₂DS₂-VASc (de l'anglès, *Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female)*) va ser proposada el 2009 i és una modificació de l'escala CHADS₂ que pretén millorar la predicció del risc d'ictus en pacients amb FA (43,44). Incorpora 3 factors de risc addicionals a l'escala CHADS₂: major importància de l'edat -assignant 2 punts als pacients amb FA i edat ≥ 75 anys i 1 punt si l'edat està compresa entre 65 i 74 anys-; 1 punt a la presència de malaltia vascular (IAM, malaltia arterial perifèrica o placa aòrtica complicada) i un altre punt si el sexe és femení (43). Té una puntuació màxima de 9 punts (**taula 3**):

Taula 3. Escala CHA₂DS₂-VASc per l'avaluació del risc d'ictus en pacients amb FA candidats a tractament anticoagulant oral (43).

C = Insuficiència cardíaca congestiva (*Congestive heart failure*), 1 punt;
 H = Hipertensió arterial, 1 punt;
 A = edat (*Age*) 2 punts si ≥75 anys;
 D = Diabetis, 1 punt;
 S = antecedent d'ictus/crisi isquèmica transitòria (*Stroke*), 2 punts;
 V = presència de malaltia Vascular (antecedent d'IAM, arteriopatia perifèrica o placa aòrtica), 1 punt;
 A = edat (*Age*) de 65-75 anys, 1 punt, i
 S = Sexe femení, 1 punt.

El resultat, d'1 a 9 punts, determina el tipus i la taxa de risc de presentar un AVC per any (**taula 4**). El risc d'ictus anual es considera baix amb un valor de CHA₂DS₂-VASc de 0, moderat amb un valor d'1, i moderat o alt amb un valor de 2 o superior.

L'ús de la puntuació CHA₂DS₂-VASc ha demostrat ser millor en la classificació dels pacients amb FA amb *veritable* risc baix o intermedi d'ictus, en comparació amb l'escala CHADS₂, identificant millor els pacients que no es beneficiarien d'iniciar tractament anticoagulant (**taula 4**) (45,46).

En una anàlisi destinada a avaluar la capacitat discriminatòria de l'escala CHA₂DS₂-VASc en pacients per als quals les recomanacions sobre tractament antitrombòtic eren incerts, l'escala CHA₂DS₂-VASc va permetre reclassificar 4670 pacients amb CHADS₂=1. Un 26% d'aquests pacients presentaven una puntuació CHA₂DS₂-VASc =1, amb un risc anual d'ictus del 0,9% i el 74% restant dels pacients amb CHADS₂=1 va ser reclassificat en una puntuació CHA₂DS₂-VASc ≥2, amb un risc anual d'ictus o embolisme sistèmic del 2,2% (44).

Taula 4. Principals escales de risc tromboembòlic i taxa anual d'ictus segons la puntuació (34).

Escala CHADS ₂					Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc				
Puntuació			Taxa d'ictus (%) / any		Puntuació			Taxa d'ictus (%) / any	
C	Insuficiència cardíaca	1	0	1,9	C	Insuficiència cardíaca	1	0	0
H	Hipertensió arterial	1	1	2,8	H	Hipertensió arterial	1	1	1,3
A	Edat ≥75 anys	1	2	4,0	A	Edat ≥75 anys	2	2	2,2
D	Diabetis	1	3	5,9	D	Diabetis	1	3	3,2
S	Ictus	2	4	8,5	S	Ictus	2	4	4,0
			5	12,5	V	Malaltia vascular	1	5	6,7
Puntuació màxima		6	6	18,2	A	Edat 65-75 anys	1	6	9,8
					Sc	Sexe femení	1	7	9,6
								8	6,7
					Puntuació màxima		9	9	15,2

Aquesta escala ha estat adoptada per la societat europea ESC (2,37), la societat americana *American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC/AHA) (47) i la guia del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (48), entre d'altres, que recomanen utilitzar l'esquema CHA₂DS₂-VASc en l'avaluació del risc embòlic en els pacients amb FA no valvular.

1.1.5.2. Estratificació del risc hemorràgic

Existeixen nombrosos factors de risc que predisposen al sagnat associat al tractament amb anticoagulants orals, el qual incrementa el risc d'hemorràgia (34). El risc hemorràgic depèn de les comorbiditats, el tractament antitrombòtic prescrit i l'adherència al tractament, altres fàrmacs concomitants i factors associats a l'estil de vida (p. ex. ingesta d'alcohol).

Com que l'hemorràgia és l'efecte secundari més important i freqüent de l'anticoagulació oral i té un impacte pronòstic rellevant, s'hauria de valorar el risc hemorràgic individual del pacient, juntament amb el risc de tromboembolisme, abans d'iniciar el tractament antitrombòtic.

Alguns factors de risc hemorràgic no són modificables (p. ex. l'edat) però d'altres sí, de manera que la guia europea de l'ESC fa una distinció entre els factors de risc modificables i no modificables, fent èmfasi en una avaluació dinàmica i contínua del risc d'hemorràgic i en la correcció o eliminació dels factors que puguin minimitzar-lo (2).

L'*American College of Chest Physicians* (ACCP) recomanava el 2018 corregir el control de la pressió arterial, limitar el consum d'alcohol, evitar activitats físiques que incrementin el risc de traumatismes i una adequada elecció del fàrmac anticoagulant (49). En aquest sentit, l'ús d'AVK també és un factor de risc segons la guia europea de l'ESC, que en recomana un temps en rang terapèutic (TRT) $\geq 70\%$ i, si no és així, s'ha de plantejar el canvi a un ACOD o implementar mesures que incrementin aquest temps, com l'augment en la freqüència de controls o analitzar la medicació concomitant i la dieta (2,49).

Aquests factors s'incorporen en les escales per avaluar i estratificar el risc d'hemorràgia, que permeten identificar els pacients amb més risc d'hemorràgia major durant el tractament amb ACO.

Les guies de pràctica clínica de l'ESC i de la Societat Canadenca de Cardiologia (37,50) proposen la utilització de l'escala HAS-BLED (*de l'anglès, Hypertension, Abnormal renal/liver function, prior Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (≥ 65 years), concomitant Drugs/alcohol) (Taula 5) (51). Aquesta escala es va establir a partir d'una cohort de vida real de la EuroHeart Survey formada per 3.978 pacients europeus, i de seguida es va incorporar en les guies de pràctica clínica de l'ESC el 2010 en considerar-se una nova i senzilla puntuació de risc hemorràgic. Una puntuació de 3 o més indica un alt risc de sagnat (36).*

Taula 5. Escala HAS-BLED per avaluar el risc d'hemorràgia en pacients amb fibril·lació auricular candidats a tractament anticoagulant oral (51).

El risc de sagnat per anticoagulants orals es mesura amb l'escala HAS-BLED, en la qual s'assigna 1 punt a cadascun dels següents 9 factors de risc:

- Hipertensió arterial, 1 punt;
- Funció renal alterada, 1 punt;
- Funció hepàtica anormal, 1 punt;
- Antecedent d'ictus, 1 punt;
- Antecedent d'hemorràgia o predisposició a sagnar, 1 punt;
- Antecedent d'INR làbil, 1 punt;
- 65 anys d'edat o més, 1 punt;
- Ús Concomitant d'àcid acetilsalicílic (AAS) o un AINE, 1 punt; i
- Consum considerable d'alcohol, 1 punt.

Ara bé, la utilització de l'escala HAS-BLED presenta diverses limitacions. D'una banda, és difícil diferenciar el risc embòlic de l'hemorràgic, ja que alguns factors de risc hemorràgic també són factors de risc embòlic. D'altra banda, de l'avaluació del risc hemorràgic per l'escala HAS-BLED no se'n deriven recomanacions terapèutiques més enllà de realitzar un seguiment més estret en pacients amb alt risc hemorràgic (37).

La guia de pràctica clínica de l'ESC de 2016 recomana l'avaluació del risc hemorràgic dels pacients tractats amb anticoagulants orals per identificar els factors de risc d'hemorràgia major modificables (2,34). Malgrat això, no es menciona explícitament una escala de risc hemorràgic concreta.

1.1.5.3. Classificació d'hemorràgies

Existeixen múltiples definicions de sagnat, la qual cosa fa que la incidència d'esdeveniments hemorràgics en una mateixa sèrie pugui variar en funció de la definició emprada (52).

Una de les definicions més acceptades, encara que no l'única, és la procedent de la classificació proposada pel *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) (**taula 6**) (53). En aquest document de consens, creat el 2010, hi van participar diverses autoritats sanitàries (FDA, NICE) així com acadèmics i organitzacions d'estudis clínics, en resposta a la necessitat de desenvolupar i estandarditzar les definicions de sagnat per a estudis clínics cardiovasculars per als pacients que rebien tractament antitrombòtic.

Es van definir 5 tipus de sagnat, de l'1 al 5, on 1 és una hemorràgia que no requereix atenció mèdica i 5 és una hemorràgia fatal que porta a la mort, a més del tipus 0 que equival a l'absència d'hemorràgia. Aquesta classificació aporta una combinació de paràmetres clínics, de laboratori, la causa de l'hemorràgia, la localització, la gravetat, el pronòstic, el diagnòstic i el tractament (53).

Taula 6. Escala de sagnat del Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (53).

Tipus 0	Sense sagnat.
Tipus 1	Sagnat no significatiu, no requereix estudis o consulta a un servei mèdic, hospitalització o monitorització per un professional de la salut. Pot incloure la suspensió voluntària de la medicació antitrombòtica per part del pacient.
Tipus 2	Qualsevol signe d'hemorràgia, que no compleixi criteris per a tipus 3, 4 o 5, però que requereixi com a mínim un dels següents punts: Intervenció mèdica no quirúrgica Hospitalització o augment del nivell de cuidats Avaluació ràpida amb exàmens com: hemograma, uroanàlisis, proves de coagulació, endoscòpia i tomografia.
Tipus 3a	Sagnat amb descens de l'hemoglobina de ≥ 3 a <5 g/dl (relacionat amb el sagnat). Qualsevol necessitat de transfusió per sagnat evident.
Tipus 3b	Descens en l'hemoglobina ≥ 5 g/dl (relacionat amb el sagnat). Taponament cardíac. Sagnat que requereixi intervenció quirúrgica per al seu control (excloent nasal, dental, pell, hemorroides). Sagnat que requereixi l'ús d'agents vasoactius.
Tipus 3c	Hemorràgia intracranial (no inclou microhemorràgies o transformació hemorràgica. Inclou sagnat intraespinal). Subcategories confirmades per autòpsies o imatges o punció lumbar. Sagnat intraocular amb compromís de la visió.
Tipus 4	Sagnat associat a revascularització miocàrdica: Sagnat intracranial perioperatori dins de les 48 hores. Reoperació després de tancament de esternotomia amb propòsit de controlar sagnat. Transfusió de ≥ 5 unitats de glòbuls vermells, dins d'un període de 48 hores. Despesa de tub a tòrax ≥ 2 litres en 24 hores.
Tipus 5	Sagnat fatal: Tipus 5 a: Sagnat fatal probable: amb sospita clínica però no comprovat per autòpsia o imatge. Tipus 5 b: Sagnat fatal definitiu: confirmat per imatge o autòpsia. El sagnat s'especifica com: intracranial, gastrointestinal, pulmonar, pericàrdic, genitourinari o un altre.

1.1.6. PREVENCIÓ DE COMPLICACIONS TROMBOEMBÒLIQUES EN PACIENTS AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

Un dels objectius principals del tractament de la FA és la prevenció de les complicacions, principalment les tromboembòliques com l'ictus, i alleujar-ne els símptomes (2). Les societats mèdiques més importants a nivell mundial recomanen la prevenció de les complicacions tromboembòliques en pacients amb FA mitjançant el tractament anticoagulant oral a llarg termini (2,48,54).

La guia de pràctica clínica de l'ESC de 2016 recomana utilitzar anticoagulants orals en la majoria de pacients amb FA, atès que poden prevenir la majoria d'AVC isquèmics i prolongar-los la vida (2). Malgrat això, aquest document senyala que segueix sent freqüent la infrautilització o la interrupció prematura dels anticoagulants orals. Entre les raons més comunes per interrompre'ls o no prescriure'ls es troben les complicacions hemorràgiques, l'alt risc "percebut" de sagnat amb els anticoagulants orals i els esforços requerits per la monitorització de la dosis dels AVKs. Per altra banda, el tractament amb anticoagulants orals és superior a l'absència de tractament o al tractament amb àcid acetilsalicílic (AAS) per pacients amb diferents perfils de risc d'AVC i, la combinació d'anticoagulants orals i antiagregants s'ha d'evitar en pacients amb FA que no tenen indicació per la inhibició plaquetària per l'augment del risc de sagnat (2).

Per estimar el risc tromboembòlic dels pacients amb FA no valvular, es recomana l'ús de l'escala de CHA₂DS₂-VASc (amb nivell d'evidència científica obtinguda a partir de meta-anàlisis d'assaigs clínics aleatoritzats) (2). Es recomana el tractament anticoagulant per la prevenció de tromboembolisme en pacients amb FA i CHA₂DS₂-VASc ≥ 2. En el cas dels pacients de sexe masculí amb puntuació CHA₂DS₂-VASc=1, i pacients de sexe femení amb puntuació 2, s'indica que s'hauria de considerar l'anticoagulació oral, tenint en compte les característiques individuals i les preferències del pacient. Els pacients sense factors clínics de risc d'AVC (CHA₂DS₂-VASc=0), no necessiten tractament antitrombòtic (2).

L'actualització de 2016 de la guia ESC incorpora per primer cop la recomanació que quan s'inicia el tractament anticoagulant oral en un pacient amb FA candidat a tractament amb ACOD (apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban), aquest tractament és preferible a un AVK (2). En pacients amb FA i AVC previ, es recomana el tractament amb ACOD, enlloc de AVK o AAS (2).

En quant al tractament amb AVKs, remarca la importància d'una bona qualitat en el control de l'anticoagulació, estimat pel TRT, el qual s'ha de monitoritzar regularment. La qualitat del control de l'anticoagulació, estretament relacionada amb l'eficàcia i la seguretat de l'anticoagulació amb AVK, que es reflecteix amb el percentatge mitjà del TRT (55). Quan no s'aconsegueix un adequat control del TRT malgrat una bona adherència al tractament o si el pacient ho prefereix, els pacients que reben tractament amb AVKs podrien ser considerats per al tractament amb ACODs, sempre que no hi hagi cap contraindicació per aquests (2).

Arribas i cols van assenyalar el 2017, en referència a les recomanacions sobre l'ús dels ACODs, les limitacions a l'hora de poder-les aplicar a Espanya, fonamentalment per la falta de finançament públic (56). També *López-Sendón i cols* van indicar el 2015, que una gran dificultat a Espanya per a l'ús d'ACODs era que el seu finançament públic estava limitat a casos especials (57).

1.1.7. TERÀPIA ANTICOAGULANT EN LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

Les principals guies de pràctica clínica de FA recomanen administrar tractament anticoagulant en els pacients amb FA que presenten major risc tromboembòlic. Una acurada elecció del fàrmac, la dosis adequada i el control dels factors de risc hemorràgic són fonamentals per assegurar l'eficàcia i la seguretat dels anticoagulants orals (2,48,54).

1.1.7.1. Anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K

Els anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K (AVK) s'anomenen així perquè impedeixen que es completi el cicle de la vitamina K i provenen de la cumarina (toxina d'origen vegetal). A Espanya, es comercialitzen l'acenocumarol (Sintrom®) i la warfarina (Aldocumar®) (58,59). Tot i que l'acenocumarol és el més comú en el nostre país, la warfarina és el fàrmac més utilitzat en els països anglosaxons, i la majoria dels estudis clínics fan referència a la warfarina (60).

1.1.7.1.1. *Mecanisme d'acció i propietats farmacocinètiques dels antagonistes de la vitamina K*

L'acenocumarol i la warfarina són fàrmacs anticoagulants derivats de la cumarina que actuen com a antagonistes de la vitamina K. Inhibeixen la vitamina K epòxid-reductasa (VKORC1), enzim implicat en la gamma-carboxilació d'una sèrie de residus d'àcid glutàmic localitzats en punts terminals dels factors de coagulació II (protrombina), VII, IX i X i de les proteïnes C i S, reacció en la qual la vitamina K actua com a cofactor (58). La inhibició de la gamma-carboxilació de les proteïnes precursors mediada per la vitamina K impedeix la formació en el fetge dels factors actius de la coagulació II, VII, IX i X i, en conseqüència, la coagulació sanguínia no es pot iniciar (58,59). Per tant, l'acenocumarol i la warfarina són antagonistes competitiu de la vitamina K que s'utilitzen com a anticoagulants orals.

Els pacients amb la variant A del gen VKORC1 presenten una menor funció de la VKORC1 i poden necessitar dosis menors d'acenocumarol, mentre que els pacients amb la variant G del gen VKORC1 presenten una major funció de l'enzim vitamina K epòxid reductasa i poden necessitar dosis majors d'acenocumarol (58).

L'acenocumarol, després de l'administració oral, s'absorbeix ràpidament amb una disponibilitat sistèmica mínima del 60%. La seva concentració plasmàtica màxima ($C_{m\grave{a}x}$) s'assoleix al cap d'1 a 3 hores després d'una dosi única de 10 mg. Les variacions interindividuals impedeixen que es pugui establir una correlació entre la dosi, la concentració plasmàtica d'acenocumarol i l'efecte anticoagulant.

La major part d'acenocumarol administrat es distribueix en el plasma, presentant una unió a proteïnes del 98,7%, principalment a l'albumina (58). Aquest fàrmac es metabolitza intensivament, mitjançant reaccions d'hidroxilació pel citocrom CYP2C9, formant quatre metabòlits. Altres enzims implicats en el metabolisme de l'acenocumarol són el CYP1A2 i CYP2C19. La variabilitat genètica de CYP2C9 justifica el 14% de la variabilitat interindividual observada en la resposta farmacodinàmica a l'acenocumarol. Presenta una semivida plasmàtica de 8-11 hores i s'excreta majoritàriament en orina (60%) però també per la femta (29%).

L'ús de l'acenocumarol està contraindicat en pacients amb insuficiència renal (IR) greu, sempre que el risc hemorràgic excedeixi el risc trombòtic, i s'ha de tenir precaució en els casos d'IR lleu a moderada. Atès que l'acenocumarol es metabolitza extensament en el fetge, l'ús d'acenocumarol està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica greu, i s'ha de tenir precaució en insuficiència hepàtica lleu i moderada (58).

La warfarina administrada per via oral s'absorbeix ràpida i completament i s'assoleix la $C_{m\grave{a}x}$ al cap d'1 a 9 hores. El seu volum de distribució s'aproxima a l'espai albuminar i més del 97% es troba unit a proteïnes plasmàtiques, sent actiu només el fàrmac lliure. L'eliminació de la warfarina per produeix gairebé de forma exclusiva mitjançant metabolisme hepàtic a través del sistema citocrom P450, i els seus metabòlits presenten una feble activitat anticoagulant.

La resposta als AVK depèn de les característiques del pacient (edat, sexe, pes o índex de massa corporal), els fàrmacs concomitants, la dieta i determinats polimorfismes genètics (situats en els gens que codifiquen el CYP2C9 i la VKORC1) (60). A nivell clínic, es tradueix en un estret marge terapèutic i obliga a un estricte control biològic mitjançant un test de coagulació, el Quocient Normalitzat Internacional (INR). La utilització terapèutica dels AVK requereix d'un acurat equilibri entre evitar una administració de dosi de fàrmac massa escassa, la qual no evitaria la coagulació no desitjada, o una dosi excessiva, la qual ocasionaria hemorràgies. Actualment s'accepta que el rang adequat pels pacients amb FA és un INR de 2,0-3,0: per sota de 2, el pacient veuria incrementat el risc trombòtic i, per sobre de 3, el risc hemorràgic (60,61).

Les persones d'edat avançada tenen una major sensibilitat a l'efecte anticoagulant dels AVK, cosa que es manifesta en una disminució de la dosi necessària per mantenir una INR terapèutica i, per tant, s'ha de començar el tractament anticoagulant amb dosis menors (62).

1.1.7.1.2. Ús clínic dels antagonistes de la vitamina K

L'acenocumarol i la warfarina estan indicats en la profilaxi i/o tractament de les complicacions tromboembòliques associades a la FA (58,59). Històricament, els AVKs eren l'única classe d'anticoagulants orals disponibles per a ús clínic. Són múltiples els assajos clínics publicats que han demostrat la gran efectivitat dels AVK en la prevenció del tromboembolisme associat a FA.

Una metaanàlisi de *Hart i cols*, que va incloure 6 estudis de comparació entre tractament amb AVK i placebo en pacients amb FA, va demostrar una reducció del risc d'ictus del 64% (IC del 95%: 49 - 74%) i una reducció de la mortalitat per qualsevol causa del 26% (IC del 95%: 3 - 43%) en els pacients que van rebre AVK (33). Des de llavors, s'han empleat extensament en aquest tipus de pacients.

Tot i que els AVKs són medicaments altament efectius per la prevenció de l'ictus, s'associen a diverses limitacions. El seu ús és complicat a causa d'una finestra terapèutica estreta, l'inici d'acció lent de l'efecte terapèutic, l'existència de variacions interindividuals en el seu efecte, i múltiples interaccions amb fàrmacs i aliments (63–65). Aquestes característiques obliguen a individualitzar la dosi d'AVK administrada en funció del seu variable efecte anticoagulant en el pacient, per al qual es realitzen controls periòdics del l'INR, que encareixen el procés assistencial i tenen un impacte negatiu en la qualitat dels pacients (66).

Diversos estudis demostren que un alt percentatge dels pacients amb FA anticoagulats amb AVK poden tenir INR fora de rang terapèutic en una important proporció del temps, la qual cosa els posaria en risc de patir esdeveniments tromboembòlics i/o hemorràgics (66,67).

Les dades de vida real d'ús d'anticoagulants orals en població espanyola, procedents de diversos registres retrospectius, també demostren un control inadequat de l'anticoagulació en el 40% dels pacients amb AVK (68–70). L'observació més important

és la incapacitat reiterada de mantenir un rang terapèutic adequat: en l'estudi ANFAGAL realitzat a Galícia el 41,5% dels pacients no van arribar al mínim TRT per beneficiar-se del tractament, que es va definir com un mínim del 60% dels controls en rang terapèutic (68), amb un TRT <65% en el 42,7% dels pacients. Aquests resultats són consistents amb els resultats d'altres estudis nacionals amb més població com el CALIFA i PAULA, on el 47,3% i el 39,4% dels pacients, respectivament, estaven fora del rang terapèutic durant més del 65% del temps (TRT <65%) (**Taula 7**) (69,70). Més recentment, en el registre nacional prospectiu FANTASIIA, es va estimar una prevalença d'un mal control de l'anticoagulació (TRT<70%) en els pacients tractats amb AVK del 59,1% (55).

Taula 7. Dades a Espanya de la prevalença del mal control de l'anticoagulació en pacients en tractament amb AVK.

Registre	Referència	Àrea geogràfica	Pacients, n	Proporció de pacients amb mal control de l'anticoagulació (TRT < 65%)
ANFAGAL	Cinza-Sanjurjo S, i cols 2015 (68)	Galícia	1542	42,7%
CALIFA	Anguita-Sánchez M, i cols 2015 (69)	Espanya	511	47,3%
PAULA	Barrios V, i cols 2015 (70)	Espanya	1524	39,4%
FANTASIIA	Esteve-Pastor MA, i cols 2018 (55)	Espanya	1470	59,1%*

TRT: temps en rang terapèutic. *TTR < 70%

Totes aquests registres mostren que la prevalença del mal control de l'anticoagulació amb AVK a Espanya és alta, amb dades que indiquen que entre el 39,4% i el 59,1% dels pacients anticoagulants amb AVK no arriben al mínim TRT per beneficiar-se del tractament. Això suposa que en pràcticament la meitat dels pacients amb FA i elevat risc embòlic, teòricament protegits dels riscos de patir fenòmens tromboembòlics per estar rebent tractament anticoagulant, persisteix una probabilitat elevada de patir aquestes complicacions (69). A més, en la pràctica clínica no es calcula habitualment el TRT de cada pacient: és una dada que no forma part de la història clínica habitual (57).

El mal control del grau d'anticoagulació és un dels factors predictors independents més potents de complicacions tromboembòliques i hemorràgiques (71–73). La dificultat en realitzar una correcta monitorització dels pacients juntament amb la resta de limitacions s'han traduït en una adherència variable del pacient, considerada generalment baixa en

la pràctica clínica, i en una infrautilització global per a la prevenció d'ictus, que podria ser millorada moderadament amb els anticoagulants orals d'acció directa (74,75).

Si es té en compte que, d'una banda, dels pacients anticoagulats a Espanya, aproximadament el 70-75% d'ells ho estan amb AVK, i d'aquests, fins al 59,1% dels pacients tenen un mal control habitual de l'INR, i de l'altra que el mal control de l'INR justifica el canvi dels AVK als ACOD a Espanya segons un informe de posicionament terapèutic del Ministeri de Sanitat, tenint en compte les alternatives terapèutiques actuals, resulta evident que a Espanya hi ha una infrautilització dels ACODs (76,77).

1.1.7.2. Anticoagulants orals d'acció directa

En els últims anys, s'han desenvolupat els anticoagulants orals d'acció directa (ACODs), denominats anteriorment *NACOs* (Nous AntiCoagulants Orals), que inclouen l'inhibidor directe de la trombina dabigatran etexilat (Pradaxa®), i els inhibidors directes del factor X activat (Xa) rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) i l'edoxaban (Lixiana®) (78–81).

Aquests fàrmacs van ser dissenyats de forma posterior als AVK amb la intenció d'afrontar els reptes de mantenir l'anticoagulació terapèutica en una àmplia gamma de pacients amb FA (82). Tots ells han demostrat un benefici-risc favorable en la prevenció de l'ictus i l'embolisme sistèmic en pacients amb FA no valvular (77).

La utilització dels ACODs s'associa a beneficis i inconvenients respecte l'ús d'AVK que han estat matèria d'àmplia discussió en les avaluacions de les agències reguladores (77). En comparació amb els AVK tradicionals, els ACODs es caracteritzen per un inici d'acció ràpid, la baixa propensió a les interaccions alimentàries i farmacològiques i vides mitjanes curtes en comparació amb la warfarina, de manera que, en cas d'excés d'activitat anticoagulant, l'abandonament del medicament sol ser suficient. Les seves propietats farmacològiques favorables, junt amb l'efecte anticoagulant previsible després de l'administració de dosis fixes, sustenten l'ús dels ACODs en esquemes de dosificació fixes, sense necessitat d'un control rutinari de la coagulació com passa amb la warfarina (83).

Actualment, a Espanya es comercialitzen quatre ACODs, que van ser autoritzats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) el 2008

(dabigatran i rivaroxaban), 2011 (apixaban) i 2015 (edoxaban), i comercialitzats posteriorment (84).

1.1.7.2.1. Mecanisme d'acció i propietats farmacocinètiques dels anticoagulants orals d'acció directa

Els ACODs funcionen mitjançant la inhibició dosis-depenent d'un únic factor de coagulació: el dabigatran té acció antitrombina i els altres 3 -rivaroxaban, apixaban i edoxaban- tenen acció antagonista del factor Xa (anti-Xa) (**Taula 8**). A continuació es detallen les característiques farmacocinètiques i el mecanisme d'acció dels 4 ACOD. A l'inici d'aquesta tesi només 3 es trobaven comercialitzats per la prevenció del tromboembolisme en pacients amb FA no valvular: el dabigatran, el rivaroxaban i l'apixaban.

Taula 8. Característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques dels anticoagulants orals d'acció directa (ACOD) disponibles i condicions d'autorització a Espanya en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular (2,77–82).

MOLÈCULA	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOxabAN
Mecanisme d'acció	Inhibidor directe de la trombina	Inhibidor directe del factor Xa	Inhibidor directe del factor Xa	Inhibidor directe del factor Xa
Profàrmac	Sí	No	No	No
Biodisponibilitat (%)	6	80	50	62
Pic màxim (T _{màx} , h)	0,5 - 2	2 - 4	3	1 - 2
Temps de semivida (h)	12-17	5-13	9-14	10-14
Unió a proteïnes plasmàtiques (%)	35	92-95	87	55
Excreció renal (%)	80	33	27	50
Interaccions farmacològiques principals	Inhibidors de la GLP	Inhibidors de la GLP Inhibidors CYP3A4	Inhibidors de la GLP Inhibidors CYP3A4	Inhibidors de la GLP
Indicació	Prevenió de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular, amb un o més factors de risc, com ara ictus o atac isquèmic transitori previs; edat ≥ 75 anys; insuficiència cardíaca (≥ classe II escala New York Heart Association (NYHA)); DM; hipertensió.	Prevenió de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular, amb un o més factors de risc, com per exemple, insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat ≥ 75 anys, DM, ictus o atac isquèmic transitori previs.	Prevenió de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular, amb un o més factors de risc, com ara, ictus o atac isquèmic transitori previs, edat ≥ 75 anys hipertensió, DM, insuficiència cardíaca congestiva.	Prevenió de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular amb un o més factors de risc com ara insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat ≥ 75 anys, DM, ictus o atac isquèmic transitori previ
Posologia habitual	150 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	60 mg OD
Ajustament de dosis	110 mg BID si: - Edat ≥ 80 anys. - IR moderada (ACr: 30-49 ml/min) i / o edat 75-79 anys quan el risc hemorràgic és alt (ex. pes <50 kg, AAS, AINE, clopidogrel, etc.) - Tractament amb verapamil	15 mg OD si: - IR moderada (ACr: 30-49 ml/min). - IR greu (ACr: 15-29 ml/min).	2,5 mg BID en: Pacients amb un mínim de 2 dels 3 següents criteris: - Edat ≥ 80 anys. - Pes corporal ≤ 60 kg. - Creatinina sèrica ≥1,5 mg/dl (133 micromol/l) - IR greu (ACr: 15-29 ml/min)	30 mg OD en: Pacients amb un mínim d'1 dels 3 següents criteris: - IR moderada o greu (ACr: 15-50 ml/min). - Pes corporal ≤ 60 kg. - Tractament amb inhibidors de la GLP: ciclosporina, dronedarona,

				eritromicina, ketoconazol
Contraindicacions	<ul style="list-style-type: none"> - Al·lèrgia al p.a. actiu o excipients. - IR greu (ACr <30 ml/min). - Hemorràgia activa clínicament significativa. - Lesió o malaltia amb risc significatiu d'hemorràgia major.* - Tractament concomitant amb qualsevol altre fàrmac anticoagulant, excepte sota circumstàncies de canvi de teràpia des de / cap a dabigatran, o quan la HNF es dóna a dosis necessàries per mantenir la permeabilitat d'un catèter arterial o venós central. - Insuficiència o malaltia hepàtica que pugui afectar la supervivència. - Administració concomitant amb ketoconazol per via sistèmica, ciclosporina, itraconazol, i dronedarona. - Pacients amb pròtesis valvulars cardíacues. - Embaràs i lactància. 	<ul style="list-style-type: none"> - Al·lèrgia al p.a. o excipients (lactosa monohidrat). - Hemorràgia activa clínicament significativa. - Lesió o malaltia amb risc significatiu d'hemorràgia major.* - Tractament concomitant amb qualsevol altre fàrmac anticoagulant, excepte sota circumstàncies de canvi de teràpia des de / cap a rivaroxaban, o quan la HNF es dóna a dosis necessàries per mantenir la permeabilitat d'un catèter arterial o venós central. - Hepatopatia associada a coagulopatia i amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia, inclosos els pacients cirròtics amb Child Pugh B i C. - Embaràs i lactància. 	<ul style="list-style-type: none"> - Al·lèrgia al p.a. o excipients (lactosa monohidrat). - Hemorràgia activa clínicament significativa. - Lesió o malaltia amb risc significatiu d'hemorràgia major.* - Hepatopatia associada a coagulopatia i amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia. - Tractament concomitant amb qualsevol altre fàrmac anticoagulant excepte sota circumstàncies de canvi de teràpia des de / cap a apixaban, o quan la HNF es dóna a dosis necessàries per mantenir la permeabilitat d'un catèter arterial o venós central. 	<ul style="list-style-type: none"> - Al·lèrgia al p.a. o excipients. - Hemorràgia activa clínicament significativa. - Lesió o malaltia amb risc significatiu d'hemorràgia major.* - Hepatopatia associada a coagulopatia i amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia. - Tractament concomitant amb qualsevol altre anticoagulant, excepte sota les circumstàncies concretes de canvi de tractament anticoagulant oral o quan s'administri HNF a les dosis necessàries per mantenir un catèter venós o arterial central permeable. - Hipertensió greu no controlada. - Embaràs i lactància.
Assaig clínic de fase III en la prevenció d'ictus i embolisme sistèmic en pacients amb FA	RE-LY (86)	ROCKET-AF (87)	ARISTOTLE (88) AVERROES (89)	ENGAGE-AF (90)

ACr: aclariment de creatinina; BID: dos cops al dia (1 cop cada 12 hores); DM: diabetis mellitus; FA: fibril·lació auricular; GLP: glicoproteïna-P; HNF: heparina no fraccionada; IR: insuficiència renal; OD: un cop al dia; p.a.: principi actiu

*Lesions o malalties amb risc significatiu d'hemorràgia major: úlceres gastrointestinals actuals o recents, presència de neoplàsies malignes amb alt risc de sagnat, lesió espinal o cerebral recent, cirurgia espinal o ocular, hemorràgia intracranial recent, varius esofàgiques conegudes o sospitades, malformacions arteriovenoses, aneurismes vasculars o anomalies vasculars intraespinals o intracerebrals importants.

1.1.7.2.1.1. Dabigatran

El dabigatran etexilat és un profàrmac que no mostra activitat farmacològica. L'estructura química del dabigatran etexilat (N-[2-[4-[N-(Hexiloxycarbonil)amidino]fenilaminometil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-ilcarbonil]-N-(2-piridil)-beta-alanin etil ester) es mostra a la **figura 1** (91,92).

Després de l'administració per via oral, el dabigatran etexilat s'absorbeix ràpidament i es transforma en el metabòlit actiu dabigatran mitjançant una hidròlisi catalitzada per esterasa en plasma i al fetge (78). La biodisponibilitat absoluta del dabigatran després de l'administració oral de dabigatran etexilat és del 6,5 % aproximadament (78).

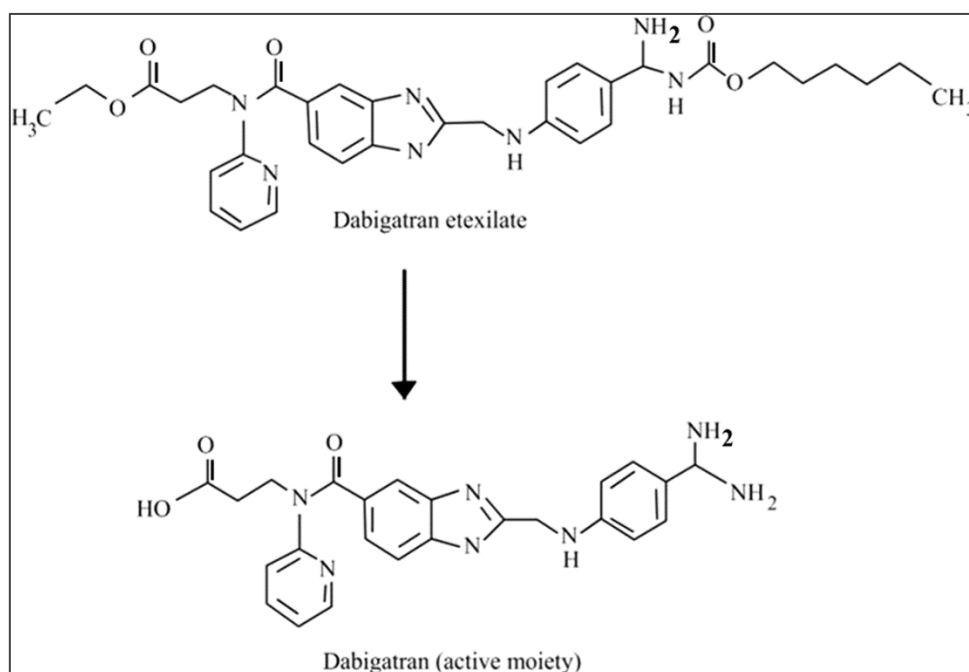


Figura 1. Estructura química del dabigatran etexilat i el dabigatran

El dabigatran és un inhibidor directe de la trombina (factor II activat de la cascada de coagulació humana o factor IIa), competitiu i reversible i constitueix el principal principi actiu en plasma. És un inhibidor peptidomimètic de la trombina: imita part de l'estructura molecular del fibrinogen, especialment a la zona on interaccionen trombina i fibrinogen i fa possible la conversió a fibrina. La trombina té un paper central en la regulació del sistema de coagulació activant els factors V, XI i el propi fibrinogen (factor I). Atès que la trombina (serina proteasa) permet la conversió de fibrinogen a fibrina en la cascada de coagulació, la seva inhibició impedeix la formació del coàgul. Així, el dabigatran inhibeix el paper clau de la trombina en l'hemostàsia humana (91). Més concretament,

el dabigatran inhibeix la trombina lliure, la trombina unida a fibrina (coàgul) i l'agregació plaquetària induïda per la trombina (78,91).

El dabigatran presenta una relació lineal dosis-efecte i un descens previsible de l'efecte anticoagulant. En base als estudis clínics en humans, hi ha una clara correlació entre la concentració plasmàtica de dabigatran i el grau d'efecte anticoagulant. Després de l'administració oral en voluntaris sans, el perfil farmacocinètic del dabigatran en plasma es caracteritza per un increment ràpid de les concentracions plasmàtiques, assolint-se la $C_{m\grave{a}x}$ entre les 0,5 i 2,0 hores posteriors a l'administració. Els aliments no afecten la biodisponibilitat del dabigatran etexilat, però incrementen en 2 hores el temps requerit per assolir les $C_{m\grave{a}x}$. La unió de dabigatran a proteïnes plasmàtiques és baixa (34-35%), independentment de la concentració (78).

El metabolisme i l'excreció del dabigatran es van estudiar després d'administrar una dosi única intravenosa de dabigatran marcat radioactivament en homes sans. Després d'administrar una dosi intravenosa, la radioactivitat derivada de dabigatran es va eliminar sobretot per l'orina (85%) i l'eliminació per via fecal va constituir el 6% de la dosi administrada. És a dir, el dabigatran s'elimina principalment de forma inalterada per l'orina, amb una taxa d'aproximadament 100 ml/min que es correspon amb la taxa de filtració glomerular (78).

En pacients amb deteriorament de la funció renal, l'eliminació de dabigatran pot tardar més temps. En pacients amb IR moderada, cal administrar-lo amb precaució per la prolongació de la semi-vida plasmàtica del dabigatran (a aproximadament 18 hores) i, en conseqüència, l'exposició prolongada a l'efecte anticoagulant. Per aquest motiu, es recomana una reducció de la dosi. En pacients amb IR greu ($ACr < 30$ ml/min), el tractament amb dabigatran es troba contraindicat.

Si bé el dabigatran etexilat no es metabolitza pel citocrom hepàtic i, per tant, no s'espera cap interacció amb fàrmacs relacionats, és substrat de la proteïna transportadora glicoproteïna-P (GLP), una bomba que facilita la sortida del fàrmac de la cèl·lula en diferents teixits (enteròcits, hepatòcits, cèl·lules renals), redueix la seva absorció i accelera la seva eliminació intestinal, biliar o renal. Per aquest motiu, s'ha de tenir especial precaució amb els inhibidors potents de la GLP (p. ex. itraconazol, ketoconazol), perquè augmenten les concentracions plasmàtiques de dabigatran. L'augment de la seva biodisponibilitat potencia l'aparició d'efectes adversos, entre ells l'augment del risc d'hemorràgies. En cas d'ús d'inhibidors lleus o moderats de la GLP

(com l'amiodarona, la quinidina o el verapamil), es recomana reduir la dosi de dabigatran (78).

1.1.7.2.1.2. Rivaroxaban

El rivaroxaban és un inhibidor directe del factor Xa, un factor de coagulació en un punt crític de la cascada de coagulació sanguínia que condueix a la generació de trombina i la formació de coàguls. La seva estructura química (5-cloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofè-2-carboxamida) es mostra en la **figura 2** (93,94). El rivaroxaban és selectiu pel factor humà Xa, el qual inhibeix de forma dosis-dependent i reversible.

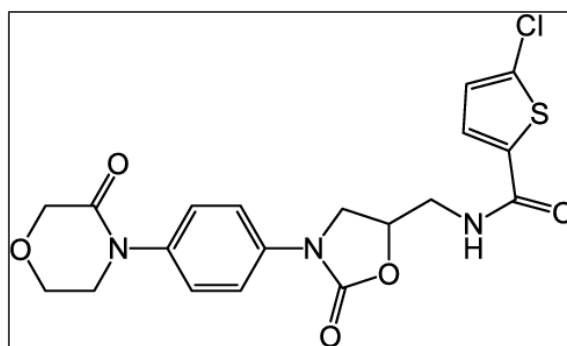


Figura 2. Estructura química del rivaroxaban (94)

El factor Xa ocupa l'encreuament entre les vies intrínseques i extrínseques en el procés de coagulació i és responsable de convertir la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). La inhibició del factor Xa interromp les vies intrínseques i extrínseques de la cascada de la coagulació, inhibint tant la formació de trombina com la formació de trombes (95). A diferència del dabigatran, com que el rivaroxaban no inhibeix la trombina directament, el rivaroxaban no afecta la funció hemostàtica de les molècules preexistents de trombina. Els estudis clínics han demostrat un efecte anticoagulant previsible i han confirmat efectes proporcionals a la dosi de rivaroxaban en humans (95).

El rivaroxaban s'absorbeix ràpidament i assoleix la $C_{m\grave{a}x}$ de 2 a 4 hores després d'administrar el comprimit per via oral. L'absorció oral és casi completa i la biodisponibilitat oral és elevada (del 80 al 100%), de forma independent de les condicions de dejú o presència d'aliments. La ingesta d'aliments amb rivaroxaban (a la dosi de 2,5 mg o 10 mg) no afecta l'àrea sota la corba (AUC) o la $C_{m\grave{a}x}$ (79).

La unió a proteïnes plasmàtiques humanes és alta, del 92% al 95% aproximadament, i l'albumina sèrica és el principal component d'unió. El seu volum de distribució és de 50

litres, aproximadament. De la dosi administrada de rivaroxaban, dues terceres parts són metabolitzades al fetge, i la tercera part restant s'elimina de forma inalterada per via renal, principalment mitjançant secreció renal activa. Rivaroxaban es metabolitza mitjançant el CYP3A4, el CYP2J2 i mecanismes independents de citocrom. El rivaroxaban en forma inalterada és el compost més abundant en el plasma humà sense presència de metabòlits majors o metabòlits actius circulants. Segons investigacions *in vitro*, aquest fàrmac és un substrat de la GLP (79).

Després de l'administració per via intravenosa d'una dosi d'1 mg, la semivida d'eliminació és d'aproximadament 4,5 hores. Després de l'administració per via oral, l'eliminació es veu limitada per la taxa d'absorció. En persones joves, l'eliminació de rivaroxaban del plasma es produeix amb una semivida d'eliminació de 5 a 9 hores i en persones d'edat avançada, amb una semivida d'eliminació de 11 a 13 hores (79).

En pacients amb IR, les concentracions plasmàtiques de rivaroxaban poden augmentar de forma significativa, la qual cosa comportaria un augment del risc d'hemorràgia. En pacients amb un ACr de 15 a 29 ml/min, s'ha d'utilitzar en precaució i no es recomana el seu ús en pacients amb un ACr <15 ml/min (79).

No es recomana l'ús de rivaroxaban en pacients que reben tractament sistèmic concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 i de la GLP, perquè poden augmentar les concentracions plasmàtiques de rivaroxaban fins a un nivell clínicament rellevant, que pot portar a un augment de risc d'hemorràgia. Entre ells es troben antimicòtics azòlics (p. ex., ketoconazol, itraconazol, voriconazol i posaconazol) o inhibidors de la proteasa de VIH (p. ex., ritonavir) (79).

1.1.7.2.1.3. Apixaban

L'apixaban és un inhibidor directe, potent i altament selectiu del factor Xa, que inhibeix el factor Xa lliure i el Xa lligat a coàgul i l'activitat protrombinasa (80). De la mateixa manera que el rivaroxaban, l'apixaban no inhibeix de forma directa la trombina i no té efecte directe en la funció plaquetària. En models animals de trombosis venosa, l'apixaban va demostrar efecte antitrombòtic potent en dosis que preservaven l'hemostàsia (96).

L'estructura química de l'apixaban (1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidropirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida) es mostra en la **figura 3** (94).

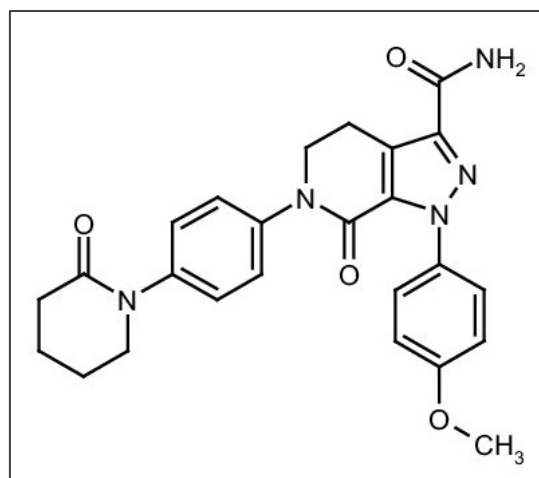


Figura 3. Estructura química de l'apixaban (94)

Després de l'administració oral, s'absorbeix ràpidament i assoleix la $C_{m\grave{a}x}$ a les 3 hores. La ingesta d'aliments no afecta l'AUC ni la $C_{m\grave{a}x}$ a dosis de 10 mg. L'apixaban es pot prendre amb o sense aliments. La seva biodisponibilitat absoluta és d'aproximadament el 50% per dosis de fins a 10 mg i mostra una farmacocinètica lineal amb increments proporcionals a la dosis quan s'administra a dosis orals de fins a 10 mg. En dosis de ≥ 25 mg, l'apixaban presenta una absorció limitada, amb biodisponibilitat reduïda (80,96).

La unió a proteïnes plasmàtiques humanes és d'aproximadament el 87%. El seu volum de distribució és de 21 litres, aproximadament. La seva semivida és de 12 hores aproximadament i pot oscil·lar de 9 a 14 hores (80).

La principal via metabòlica de l'apixaban és l'hepàtica, principalment pels CYP3A4 i CYP3A5 i en menor mesura pels CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, i 2J2. S'elimina per múltiples vies: l'excreció renal suposa el 27% de l'aclariment total, mentre que la resta apareix en la femta. L'apixaban en forma inalterada és el compost més important relacionat amb el fàrmac en el plasma humà i no hi ha presència de metabòlits actius circulants (80).

De la mateixa manera que el rivaroxaban, l'apixaban és un substrat de la proteïna transportadora GLP. Les concentracions plasmàtiques del fàrmac i la seva relació amb el risc de sagnat estan afectades en presència d'inhibidors potents del CYP3A4 i CYP3A5 i/o de la GLP (80).

Una funció renal reduïda s'associa a un increment de lleu a moderat de les concentracions plasmàtiques d'apixaban en comparació amb persones amb aclariment de creatinina normal. Es recomana una reducció de la dosi a 2,5 mg dos cops al dia en pacients amb IR greu (ACr de 15-29 ml/min) i pacients amb creatinina sèrica $\geq 1,5$ mg/dl, associada a edat ≥ 80 anys o pes corporal ≤ 60 kg, en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FANV (80).

1.1.7.2.1.4. Edoxaban

L'edoxaban és un inhibidor directe, altament selectiu i reversible del factor Xa, la serina proteasa que es troba en l'última via comuna de la cascada de coagulació (81). La seva estructura química (N'-(5-cloropiridin-2-il)-N-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carbonil)amino]ciclohexil]oxamida) es mostra en la **figura 4**.

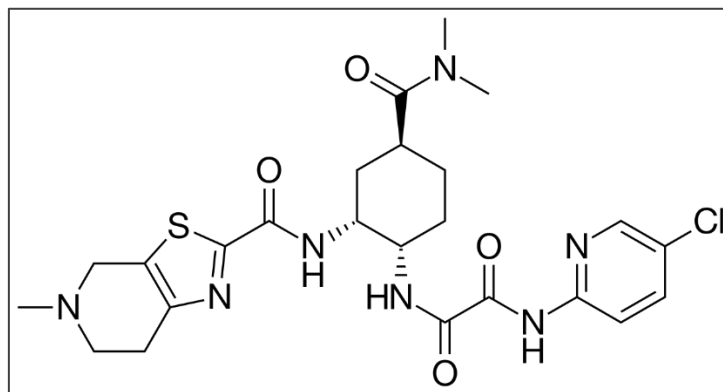


Figura 4. Estructura química de l'edoxaban (94)

L'edoxaban inhibeix el factor Xa lliure i l'activitat de la protrombinasa. La seva afinitat pel factor Xa és unes 10.000 vegades més gran que per altres serinaproteasas, com la trombina o la plasmina. Com a conseqüència, l'edoxaban redueix la generació de trombina i la formació del trombe de manera dependent de la dosi. En voluntaris sans, l'edoxaban (60 mg/dia) inhibeix la generació de trombina durant 24 h, la qual cosa avala l'administració del fàrmac un cop al dia (81,97).

L'edoxaban presenta una farmacocinètica lineal després de l'administració de dosis úniques (15-150 mg/dia) o repetides (60-120 mg/dia) en voluntaris sans. Per via oral, l'absorció és ràpida, amb una $C_{m\grave{a}x}$ al cap d'1-2 hores i presenta una biodisponibilitat del 62% aproximadament. Les característiques farmacocinètiques no es modifiquen en presència d'aliments.

La unió a proteïnes plasmàtiques és del 55%, percentatge molt inferior al de l'apixaban (87%) i el rixaroxaban (92%) i el seu volum de distribució és de 107 litres. La forma predominant en plasma és l'edoxaban sense alterar. Només una petita proporció del fàrmac administrat (<10%) és metabolitzat pel CYP3A4 o CYP3A5 al fetge, amb la qual cosa els fàrmacs inductors/inhibidors d'aquests citocroms pràcticament no interaccionen amb l'edoxaban. L'edoxaban s'elimina en un 50% per l'orina sense biotransformació i l'altre 50% per via biliar/fecal. La seva vida mitjana és de 10-14 hores (81).

In vitro, l'edoxaban, com els altres inhibidors directes del factor Xa, és un substrat de la GLP. En conseqüència, els inhibidors potents de la GLP (amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamil) augmenten l'exposició a l'edoxaban ($C_{m\grave{a}x}$ i AUC de les concentracions plasmàtiques). Com que la meitat de l'edoxaban s'elimina per via renal, la seva concentració plasmàtica augmenta en pacients amb IR. No es recomana l'ús d'edoxaban en pacients amb malaltia renal terminal o en diàlisi (81).

1.1.7.2.2. Ús clínic dels anticoagulants orals d'acció directa

Els ACODs van ser inicialment aprovats per les agències regulatòries europees per a la prevenció del tromboembolisme venós (TEV) en pacients sotmesos a cirurgia electiva de reemplaçament de maluc o genoll. Amb posterioritat, aquests medicaments han estat desenvolupats per a la prevenció de complicacions tromboembòliques en pacients amb FA i en altres indicacions (p. ex. tractament del TEV i síndrome coronària aguda) (77).

La seva indicació terapèutica per la FA segons els textos individuals de les Fitxes Tècniques vigents és la prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular amb un o més factors de risc com ara ictus o atac isquèmic transitori (AIT) previs, edat ≥ 75 anys, insuficiència cardíaca congestiva (ICC), HTA o DM (veure taula 7 per més detalls) (78–81).

Cadascun d'aquests fàrmacs va ser validat individualment en assajos clínics aleatoritzats de fase 3, que van comparar l'eficàcia i la seguretat dels ACODs amb la warfarina per la prevenció de l'ictus en pacients amb FA. Es tracta dels estudis RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy*) per dabigatran (86), ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral DirectFactor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) per rivaroxaban (87), ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) per apixaban (88), i ENGAGE AF-TIMI 48

per edoxaban (90). Els pacients inclosos en aquests estudis van ser aleatoritzats a rebre una dosi fixa d'ACOD o una dosi ajustada de warfarina amb un INR objectiu de 2,0-3,0. També es van fer ajustaments de dosi per cadascun dels inhibidors Xa basats en la funció renal, però no pel dabigatran. Es van incloure pacients amb FA amb una gran varietat de comorbiditats, incloent pacients amb DM, IR i amb antecedents d'ictus (o AVC), atac isquèmic transitori o IAM (86–88,90).

Individualment, els ACODs van demostrar ser almenys tan segurs i efectius com la warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embolisme sistèmic en pacients amb FA (86–88,90). El rivaroxaban 20 mg administrat un cop al dia, el dabigatran 110 mg dos cops al dia i l'edoxaban 30 mg un cop al dia, van demostrar ser, en els seus respectius estudis, no inferiors a la warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embolisme sistèmic.

Per altra banda, l'apixaban 5 mg dos cops al dia, el dabigatran 150 mg dos cops al dia i l'edoxaban 60 mg un cop al dia, respectivament, van ser estadísticament superiors a la warfarina (82). Les taxes d'hemorràgia intracranial van ser notablement més baixes en els pacients tractats amb ACOD en els quatre estudis (risc relatiu agrupat [RR] 0,48; IC del 95%: 0,39–0,59; $p < 0,0001$) (98).

Ruff i cols van realitzar la primera metaanàlisi que va incloure aquests 4 assajos clínics de fase 3. De forma consistent, l'aparició d'ictus i embolisme sistèmic es va reduir significativament en els pacients que van rebre ACODs (80). Aquesta metaanàlisi va incloure els 71.683 participants dels mencionats assajos clínics, dels quals, globalment, 42.411 van rebre tractament amb ACOD i 29.272 van rebre warfarina.

Els ACODs van mostrar un perfil benefici-risc favorable, amb reduccions significatives en la taxa d'ictus i embolisme sistèmic (RR 0,81; IC del 95%, 0,73–0,91, $p < 0,0001$), hemorràgia intracranial (RR 0,48; IC del 95%, 0,39–0,59, $p < 0,0001$) i mortalitat (RR 0,90; IC del 95%, 0,85–0,95, $p = 0,0003$) en comparació amb la warfarina. El benefici en la reducció del risc d'ictus o embòlies sistèmiques del 19% en comparació amb la warfarina (**figura 5**), va ser principalment impulsada per una protecció substancial contra l'ictus hemorràgic, que es va reduir a la meitat (RR 0,49; IC del 95%, 0,38–0,64, $p < 0,0001$) (98).

1.1.7.2.3. Dades d'ús en vida real dels anticoagulants orals d'acció directa en pacients amb fibril·lació auricular

Les dades d'ús real d'anticoagulants orals en la FA indiquen que els ACODs han estat altament adoptats en la pràctica clínica i, fins i tot en alguns països, ara es prescriuen amb més freqüència que els AVK en pacients amb FA recentment diagnosticats a Europa i Amèrica del Nord (99). Així ho demostren les dades del registre internacional GLORIA-AF en el qual van participar 44 països, i s'hi van incloure 7108 pacients europeus amb FA de nou diagnòstic, dels quals el 52,3% va rebre tractament amb ACOD, el 37,8% amb AVK i el 6,0% teràpia antiplaquetària (el 3,8% restant no va rebre tractament antitrombòtic) (100). Malgrat això, no és el cas d'Espanya on es calcula que aproximadament el 70-75% dels pacients anticoagulats ho estan amb AVK (76).

Les troballes dels grans assajos clínics aleatoritzats que demostren un perfil d'eficàcia similar dels ACODs a la warfarina i un perfil de seguretat superior, principalment impulsat per una reducció substancial del risc associat d'hemorràgia intracranial, han estat també confirmades en diversos estudis observacionals de cohorts basats en dades procedents de la pràctica clínica (101).

Un estudi nacional danès realitzat per *Larsen i cols* (102) entre 2011 i 2015 va incloure 61.678 pacients amb FANV, dels 35.436 (57%) van rebre warfarina, 12.701 (21%) dabigatran 150 mg, 7.192 (12%) rivaroxaban 20 mg i 6.349 (10%) apixaban 5 mg. Es van observar 1702 esdeveniments de la variable principal d'eficàcia composta per ictus isquèmics o embolisme sistèmic, sense diferències significatives entre ACODs i warfarina en la variable principal d'eficàcia ictus isquèmic, tot i que el rivaroxaban sí que es va associar a taxes més baixes en comparació amb la warfarina (resultats al cap d'un any dels ACODs en comparació amb la warfarina; apixaban: HR ajustada, 1,08; IC del 95%, 0,91-1,27; dabigatran: HR ajustada, 1,17; IC del 95%, 0,89-1,54; rivaroxaban: HR ajustada, 0,83; IC del 95%, 0,69-0,99).

En les variables de seguretat, es van trobar taxes d'hemorràgies comparables per la warfarina i rivaroxaban, que van ser sensiblement superiors a les d'apixaban i dabigatran. Les regressions de Cox van mostrar HRs significativament més baixes en referència a la warfarina per a l'apixaban (HR ajustada, 0,53; IC del 95%, 0,53-0,76) i el dabigatran (HR ajustada, 0,61; IC del 95%, 0,51-0,74). Es van observar hemorràgies intracranials amb una taxa ponderada a un any de 0,6 per cada 100 persones per warfarina i tots els ACODs van presentar taxes més baixes que la warfarina. L'anàlisi principal va mostrar taxes més baixes per dabigatran (HR ajustada, 0,40; IC del 95%,

0,25 a 0,65) i per rivaroxaban (HR ajustada, 0,56; IC del 95%, 0,34 a 0,90) en un seguiment d'un any.

Larsen i cols també van publicar un estudi comparatiu de la warfarina amb el dabigatran en una població de pacients amb FA que no havien rebut tractament previ amb anticoagulants orals, poc després de l'aprovació d'aquest fàrmac a Dinamarca (103). El nombre de pacients tractats amb dabigatran i warfarina va ser de 4.978 i 8.936, respectivament (proporció 1:2).

Es van observar taxes d'ictus i embolisme sistèmic similars entre els pacients tractats amb dabigatran (en les dues dosis aprovades per la Fitxa Tècnica: 150 mg dos cops al dia o 110 mg dos cops el dia) i la warfarina. Les taxes de mortalitat, hemorràgia intracranial i IAM van ser menors amb dabigatran, en comparació amb la warfarina (mortalitat: dabigatran 110 mg, HR ajustada, 0,79, IC del 95%: 0,65-0,95; dabigatran 150 mg, HR ajustada, 0,57, IC del 95%, 0,40- 0,80, en comparació amb warfarina; hemorràgia intracranial: 110 mg, HR ajustada, 0,24, IC del 95%: 0,08- 0,56; 150 mg, HR ajustada, 0,08, IC del 95%: 0,01-0,40); IAM: dabigatran 110 mg: HR ajustada, 0,30, IC del 95%: 0,18- 0,49; 150 mg, HR ajustada, 0,40, IC del 95%: 0,21- 0,70).

Coleman i cols van estudiar de forma retrospectiva l'efectivitat del rivaroxaban o els AVK en 2078 pacients amb FANV atesos per atenció primària a Alemanya (estudi RELIEF), i van trobar que el tractament amb rivaroxaban s'associa amb una reducció significativa de la variable composta per ictus isquèmic, AIT, hemorràgia intracerebral, hemorràgia intracranial no traumàtica, IAM, durant un any de seguiment (taxa d'incidència de 1,97 per 100 pacients-any per rivaroxaban vs 3,68 per warfarina; HR 0.536, IC del 95%, 0,311–0,923, $p=0,0245$) (104).

1.1.8. TRACTAMENT ANTIAGREGANT COM ALTERNATIVA A L'ANTICOAGULACIÓ ORAL

Els antiagregants no es consideren una alternativa als anticoagulants en la prevenció d'ictus i esdeveniments tromboembòlics en la FA. El tractament antiagregant, ja sigui amb AAS en monoteràpia o combinat amb un altre antiagregant, té una eficàcia inferior en la reducció del risc d'ictus, embòlia sistèmica, IAM i mortalitat vascular que s'assoleix amb el tractament anticoagulant (risc anual del 5,6% amb AAS i clopidogrel enfront el 3,9% amb AVK) (105).

Per això, la prevenció de les complicacions tromboembòliques cal basar-la en el tractament anticoagulant a llarg termini, ja que s'ha demostrat superior per la prevenció d'aquests esdeveniments (2,105). D'acord amb els assajos clínics anomenats prèviament, les guies de pràctica clínica de l'ESC ratifiquen que els antiagregants no són una alternativa als anticoagulants orals en la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en pacients amb FA (2).

1.2. FIBRIL·LACIÓ AURICULAR I INTERVENCIONISME CORONARI PERCUTANI

Aproximadament un 20-30% dels pacients diagnosticats de FA presenten malaltia arterial coronària concomitant (106). La presència de FA en pacients amb malaltia coronària s'ha relacionat amb un pitjor pronòstic (107). S'estima que al voltant d'1 a 2 milions de pacients que reben teràpia anticoagulant oral a Europa com als Estats Units poden requerir una revascularització coronària, principalment en forma d'intervencionisme coronari percutani (ICP) (108,109). Es calcula que, aproximadament, entre un 5 i 10% dels pacients sotmesos a ICP tenen FA concomitant i indicació per l'anticoagulació oral (110).

1.2.1. INTERVENCIONISME CORONARI PERCUTANI

L'ICP és una opció terapèutica fonamental en pacients amb malaltia coronària: la revascularització de les artèries coronàries afectades, de forma percutània i/o quirúrgica, és un dels pilars del tractament de la malaltia coronària (111).

La revascularització percutània de la malaltia coronària, actualment coneguda com a intervencionisme coronari percutani o *ICP*, va sorgir com a complement a la revascularització quirúrgica. Es tracta d'un procediment no quirúrgic pel qual l'òstium de l'artèria coronària es canula mitjançant un catèter en una artèria perifèrica important, femoral o radial, per dilatar el globus de l'artèria coronària des de dins, de forma transluminal.

La primera angioplàstia coronària es va realitzar el 1977 i, des de llavors, l'avanç tècnic, el perfeccionament en l'execució i el desenvolupament del material dirigit a tractar percutàniament la malaltia coronària han suposat que l'ICP s'hagi estès enormement, fins al punt que en la pràctica clínica contemporània, l'angioplàstia coronària transluminal percutània és una de les intervencions que es realitzen amb més freqüència en el tractament de la malaltia coronària (112).

La implantació d'stents en artèries coronàries és el tractament d'elecció per la malaltia coronària (113). Els stents coronaris es van desenvolupar per evitar la retracció arterial aguda i la reestenosis mecànica després d'una dilatació amb globus simple (angioplàstia de globus antic simple). Aquests dispositius han anat evolucionant amb el temps. Existeixen dues grans famílies, els stents metàl·lics (SM) i els stents farmacoactius (SFA). Aquests últims, tenen una estructura més complexa que generalment disposa

d'una coberta d'un polímer que conté un fàrmac antiproliferatiu al voltant dels *struts* o puntals de l'stent. El polímer pot ser durador o bioabsorbible, i alguns stents més recents alliberen el fàrmac directament. El sirolimus i el paclitaxel van ser els dos fàrmacs antiproliferatius utilitzats inicialment en els SFA de primera generació. En els SFA de segona generació s'utilitzen fàrmacs com el zotarolimus, everolimus i novolimus (113). Actualment, els SFA de segona generació són el tractament d'elecció pels pacients que requereixen una angioplàstia coronària, mentre que els SM convencionals, àmpliament utilitzats abans de l'aparició dels SFA, continuen sent una opció en pacients seleccionats. L'any 2010 es van implantar a Espanya stents intracoronaris en el 96,5% dels ICP (114).

Amb una invasivitat limitada, l'ICP és capaç de millorar els símptomes d'angina en pacients amb cardiopatia isquèmica estable i reduir l'aparició d'esdeveniments adversos cardíacs majors en pacients amb síndrome coronària aguda (SCA) (83). Per garantir aquests resultats, és necessari un tractament antitrombòtic agressiu, que a la vegada augmenta el risc de complicacions hemorràgiques (83). Amb la finalitat de limitar i equilibrar el risc d'esdeveniments adversos cardíacs majors i la trombosi d'stent amb el risc d'hemorràgia associada a l'ICP, cal abordar adequadament diversos aspectes peri- i post-procediment. L'abordatge farmacològic i una tècnica òptims són necessaris per evitar hemorràgies peri-procediments, i la durada i monitorització òptimes amb teràpia antiagregant plaquetària són necessàries per evitar la trombosis de l'stent post-procediment (83).

1.2.2. INTERVENCIONISME CORONARI PERCUTANI I DOBLE ANTIAGREGACIÓ PLAQUETÀRIA

La doble antiagregació plaquetària (DAPT), que consisteix en la combinació d'àcid acetilsalicílic (AAS) i un inhibidor del receptor plaquetari P2Y₁₂ (iP2Y₁₂) (Taula 8), és considerada l'*standard-of-care* en pacients sotmesos a ICP amb implantació d'stent (115).

La DAPT inclou una dosi de càrrega d'AAS (de 150-300 mg per via oral o 80-150 mg per via intravenosa) seguida de 75-100 mg/dia per via oral més una dosi de càrrega de l'iP2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) seguida d'una dosi diària (**taula 9**) (111,116). L'AAS actua mitjançant la inhibició irreversible de la ciclooxigenasa-1 de plaquetes (COX-1), que normalment es fa efectiva amb una dosi crònica de ≥75 mg/dia (111).

Taula 9. Característiques farmacocinètiques i dosis recomanades dels inhibidors del receptor plaquetari P2Y₁₂ (117–120).

Fàrmac	Inhibició receptor P2Y ₁₂	Via d'administració	Metabolisme hepàtic	Dosis de càrrega	Dosis de manteniment	Inici de l'efecte
Clopidogrel	Irreversible	Oral	Sí (profàrmac)	300-600 mg	75 mg/24h	2-6 h
Prasugrel	Irreversible	Oral	Sí (profàrmac)	60 mg	10mg/24h	30 min-4 h
Ticagrelor	Reversible	Oral	No (acció directa)	180 mg	90 mg/12 h	30 min-2 h
Cangrelor	Reversible	Intravenosa	No (acció directa)	30 µg/kg	4 µg/kg/min	2 min

L'elecció, l'inici, la combinació i la durada de l'estratègia antitrombòtica per a la revascularització miocàrdica depenen del context clínic del pacient (malaltia arterial coronària estable, SCA sense elevació de l'interval ST, infart agut de miocardi (IAM) amb elevació del segment ST) i de la urgència i el tipus d'intervenció (ICP o cirurgia de revascularització de l'artèria coronària amb bypass) (111). Per maximitzar l'eficàcia de la teràpia i reduir el risc de sagnat, s'haurien d'avaluar de forma individual els riscos isquèmic i de sagnat (111).

La trombosi d'stent és una de les complicacions més greus que pot produir-se després de la implantació d'un stent coronari (115,121). Està fortament associada amb la mortalitat i l'IAM post-procediment i pot produir-se en qualsevol moment, des d'immediatament després de la col·locació de l'stent fins a diversos anys després (122). L'evidència actual suggereix que la DAPT mitiga el risc de trombosi d'stent, bé siguin trombosis agudes (primeres 24 hores) fins a tardanes (més d'1 any) (115).

Un objectiu fonamental del tractament de la malaltia coronària estable és la prevenció del primer esdeveniment isquèmic coronari o d'episodis recorrents, inclòs l'IAM o la mortalitat relacionada (115). El risc d'IAM és més elevat durant la fase aguda després de la SCA (del 5% durant 30 dies) i disminueix amb el temps (123), però tot i així es manté un risc constant d'IAM espontani en els pacients amb malaltia coronària estable (risc de IAM recurrent de 5 a 7% anual entre els 30 dies i 12 mesos posteriors en pacients tractats només amb AAS) (115). L'addició d'un iP2Y₁₂ s'associa a un risc significativament menor d'IAM en ambdós períodes de temps. Tanmateix, el tractament amb DAPT més enllà d'un any després de l'IAM o de l'ICP, exerceix la major part del

seu benefici reduint la taxa d'IAM espontani, que s'associa a taxes de mortalitat del 15% (124,125).

No obstant això, com que la teràpia antiplaquetària continuada també s'associa amb augment del risc d'hemorràgia, cal ponderar aquest risc davant del benefici potencial. Les evidències actuals suggereixen que el risc de sagnat en pacients en tractament amb DAPT està proporcionalment relacionat amb la durada del tractament (115).

L'actualització més recent de les recomanacions de l'ESC, centrada en la DAPT en malaltia de l'artèria coronària, desenvolupada en col·laboració amb la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) és del 2017 (115). En pacients amb malaltia coronària estable tractats amb implantació d'stent coronari, la DAPT consistent en clopidogrel i AAS està indicada generalment durant 6 mesos, independentment del tipus d'stent (115), però en els pacients amb malaltia coronària estable considerats amb elevat risc d'hemorràgia, s'hauria de considerar la DAPT durant 3 mesos (115).

La durada de la DAPT després de l'ICP en pacients amb SCA és diferent: es recomana DAPT amb un iP2Y₁₂ a més de l'aspirina durant 12 mesos, tret que hi hagi contraindicacions, com ara un risc excessiu de sagnat. En pacients amb SCA i ICP que presenten un risc elevat de sagnat, s'hauria de considerar la interrupció de la teràpia inhibidora de P2Y₁₂ després de 6 mesos (115).

En tots dos perfils de pacients sotmesos a ICP, tant aquells amb malaltia coronària estable com els que han patit una SCA, en cas que hagin tolerat la DAPT sense complicacions hemorràgiques i tinguin un baix risc de sagnat però elevat risc trombòtic, es pot considerar continuar la DAPT durant més temps: > 6 mesos i fins a ≤ 30 mesos en aquells amb malaltia coronària estable (IIb, A) i més de 12 mesos en els pacients amb SCA (IIb, A) (115).

1.2.3. INTERVENCIONISME CORONARI PERCUTANI I ANTICOAGULACIÓ ORAL

Mentre que el tractament antitrombòtic redueix de forma efectiva les complicacions isquèmiques, també s'associa a un increment del risc de sagnat, el qual s'amplifica, a més, en pacients amb indicació d'anticoagulació oral (83).

Aproximadament entre el 5 i el 10% dels pacients sotmesos a ICP tenen una indicació per a l'anticoagulació a llarg termini a causa de diverses afeccions com ara la FA,

vàlvules cardíques mecàniques o TEV, essent la FA la causa més freqüent, que suposa pràcticament un 60% d'aquestes indicacions (115).

La DAPT és necessària per prevenir la trombosi de l'stent després de l'ICP (115), però no suficient per prevenir l'ictus, i viceversa: l'anticoagulació oral prevé l'ictus, però no l'aparició d'esdeveniments isquèmics en la fase aguda i subaguda (108,126,127). Al mateix temps, en comparació amb la teràpia anticoagulant sola, l'addició de la DAPT a l'anticoagulació oral suposa un augment de les complicacions hemorràgiques d'un mínim de dos a tres vegades (85,115,128–130).

És a dir, quan el tractament anticoagulant oral també està indicat, l'abordatge de la teràpia antitrombòtica és desafiant, degut a la necessitat d'equilibrar el risc de sagnat amb el risc de tromboembolisme (ictus o embolisme sistèmic, embolisme pulmonar), trombosi de l'stent i els esdeveniments cardíacs adversos majors (MACE) (mort, IAM, revascularització del vas tractat) (**figura 7**), tant durant el propi procediment com a mitjà-llarg termini (83).

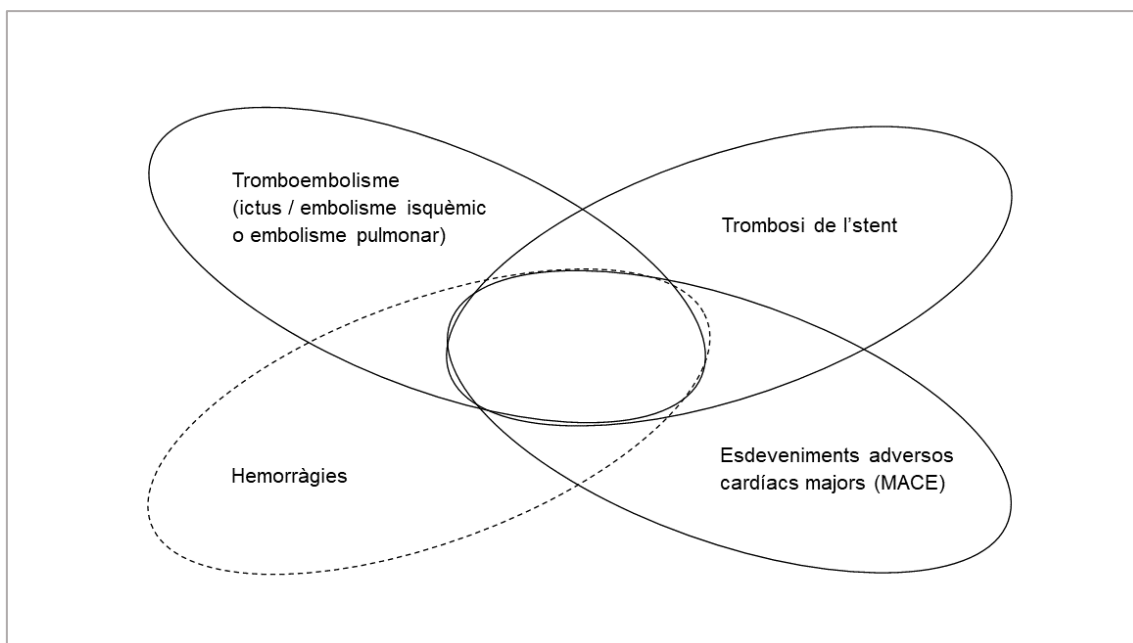


Figura 7. Objectius d'eficàcia i seguretat en l'abordatge dels pacients sotmesos a ICP que reben anticoagulació oral crònica

S'ha de considerar que aquests pacients tenen un alt risc de sagnat. En conseqüència, s'hauria de valorar la indicació de l'anticoagulació oral i continuar el tractament només si existeix una indicació convincent (com seria el cas dels malalts amb FA paroxística, persistent o permanent amb puntuació CHA₂DS₂-VASc puntuació ≥ 1 en homes i ≥ 2 en dones) (115). Per contra, s'hauria d'intentar al màxim generar esforços per implementar

estratègies de minimització de les complicacions relacionades amb l'ICP en aquests pacients, en particular, limitant la durada de la teràpia combinada amb DAPT i l'anticoagulació oral, tenint en compte els mencionats riscos d'isquèmia i hemorràgies (115).

En resum, els pacients amb indicació d'anticoagulació oral crònica sotmesos a revascularització percutània mitjançant ICP constitueixen una població amb alt risc i gran comorbiditat (131). El seu tractament antitrombòtic òptim ha estat i segueix sent motiu de discussió i ha portat en els últims anys a estudiar la millor combinació antitrombòtica tant en intensitat com en durada (131).

1.2.4. INTERVENCIONISME CORONARI PERCUTANI EN PACIENTS AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

Entre el 5 i 10% dels pacients sotmesos a ICP són usuaris a llarg termini d'anticoagulació oral per la FA (107,115,132). El maneig òptim de la teràpia antitrombòtica després de l'ICP amb implantació d'stent en pacients amb FA no valvular planteja un dilema: el risc d'hemorràgia ha d'equilibrar-se adequadament amb el risc de complicacions tromboembòliques (108). La DAPT està indicada en pacients que han estat sotmesos a un ICP, mentre que l'ACO està indicada en pacients amb FA (2,115).

En conseqüència, la triple teràpia antitrombòtica (TT), és a dir, la combinació d'un anticoagulant oral més la DAPT composta per l'AAS i un iP2Y₁₂, ha estat reconeguda com "teòricament" necessària i "empíricament" recomanada per als pacients amb FA sotmesos a un ICP (133). Tanmateix, la majoria de les dades de seguretat i eficàcia de la TT es deriven principalment d'estudis observacionals amb AVK, aspirina i clopidogrel (134). No obstant, la TT està associada a un augment d'esdeveniments hemorràgics en comparació amb la DAPT sola (108,115,133,135,136).

Els resultats clínics dels pacients amb SCA difereixen notablement dels pacients estables amb FA i malaltia coronària (per exemple, en el risc de reinfart o l'incidència d'hemorràgia al punt d'accés de punció o periprocediment). Aquests esdeveniments adversos poden estar relacionats amb l'activació de cascades de senyalització inflamatòria i protrombòtica que poden diferir entre els pacients amb SCA i els pacients estables (108).

La població de pacients que necessita teràpia optimitzada no és despreciable i les taxes d'esdeveniments semblen prou altes perquè la comunitat científica cardiovascular hagi

fet d'aquesta situació clínica un dels principals focus d'atenció en els darrers anys (108). Trobar el tractament òptim per la teràpia antitrombòtica continua sent un repte en pacients amb FA i SCA i/o ICP. L'objectiu és trobar un règim antitrombòtic òptim que combini els fàrmacs adequats a les dosis adequades amb la mínima duració en aquest tipus de pacients que garanteixi la prevenció d'esdeveniments isquèmics amb el menor risc de sagnat (137).

L'aparició dels ACODs ha permès una nova alternativa terapèutica per a la prevenció de l'ictus en pacients amb FA més enllà dels coneguts AVKs. Cada cop hi ha més reconeixement que la qualitat del control de la INR (reflectit mitjançant el TRT individual) en un pacient tractat amb AVK està estretament relacionada amb els resultats d'eficàcia i seguretat: un TRT baix (mal control de l'anticoagulació) està associat a un alt risc d'embolisme i sagnat greu, mentre que un TRT elevat està associat a taxes baixes d'esdeveniments adversos baixos (108).

Per la seva banda, la major part de les recomanacions actuals sobre la teràpia antitrombòtica dels ACODs han estat basades, en gran mesura, en l'opinió d'experts més que en evidència, atès que són almenys tan efectius com la warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embolisme sistèmic i presentar menys complicacions hemorràgiques en els pacients amb FA (86–88,90), però en el context dels pacients amb FA sotmesos a un ICP, els assajos clínics aleatoritzats són molt recents i, encara ara, es necessiten dades d'estudis en pacients de vida real per guiar la pràctica clínica i millorar-ne els resultats (130).

1.2.4.1. Assajos clínics aleatoritzats en pacients amb fibril·lació auricular sotmesos a intervencionisme coronari percutani

Durant els darrers anys, s'han realitzat assajos clínics aleatoritzats per guiar estratègies per reduir el sagnat associat a la TT. El primer estudi aleatoritzat va ser l'estudi WOEST (138). Aquest, no va estudiar cap estratègia basada en ACODs però va comparar una estratègia de doble teràpia composta per un AVK i clopidogrel amb la TT composta per AVK, clopidogrel i aspirina (138).

Posteriorment, 4 assajos clínics han estudiat diferents estratègies de tractament basades en ACODs en comparació amb la TT basada en AVKs en pacients en aquest entorn clínic (**Taula 10**) (139–142). A l'inici d'aquesta tesis, no es disposava de resultats de cap dels estudis que han estudiat la intervenció amb ACODs en aquesta població.

El primer d'ells en finalitzar i publicar-se va ser el PIONEER AF-PCI, amb rivaroxaban, l'any 2016, seguit de l'estudi RE-DUAL PCI amb dabigatran el 2017 (139,140). Aquests dos estudis van demostrar que les estratègies basades en els ACODs són més segures i proporcionen una alternativa atractiva a la TT tradicional basada en AVK pels pacients amb FA sotmesos a ICP. L'any 2019, els estudis AUGUSTUS amb apixaban i ENTRUST-AF PCI amb edoxaban, que també tenien com a objectiu establir la millor estratègia de tractament en aquests pacients, van aportar dades addicionals de l'ús dels ACODs en comparació amb els AVK en aquest entorn (141,142).

1. Estudi WOEST

L'assaig clínic WOEST (*What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting*) és en realitat un estudi anterior als assajos clínics aleatoritzats realitzats amb ACODs, de 2013 (138). Destaca perquè va ser el primer gran assaig clínic en provar el concepte d'abandonar l'AAS després de l'ICP i utilitzar una combinació de clopidogrel i warfarina sols, cosa que va suggerir que aquest enfocament també podia ser una alternativa eficaç i segur en termes d'esdeveniments trombòtics i reducció del risc d'hemorràgies.

Es va comparar la TT amb warfarina, clopidogrel i aspirina enfront una estratègia de doble teràpia amb warfarina i clopidogrel, establint un precedent de tractament amb anticoagulant oral i iP2Y₁₂ amb l'omissió de l'aspirina en el qual s'han basat alguns dels braços de tractament dels assajos amb ACODs, com al PIONEER AF-PCI.

L'estudi WOEST va ser un assaig clínic prospectiu, aleatoritzat i controlat de *Dewilde i cols* va incloure 573 pacients que rebien anticoagulació oral de forma crònica i van ser sotmesos a ICP. Ara bé, només el 69% dels participants que van rebre TT estàndard tenia FA.

Després d'un any de seguiment, es van observar episodis de sagnat en el 19,4% pacients que van rebre doble teràpia en comparació amb el 44,4% dels pacients tractats amb TT (HR 0,36; IC del 95%: 0,26–0,50, $p < 0,0001$). És a dir, en aquest estudi, l'omissió de l'AAS del tradicional règim amb TT es va associar a una reducció significativa de les complicacions hemorràgiques al cap d'un any (138). Tot i així, l'estudi va tenir algunes crítiques perquè la diferència en els resultats de l'objectiu principal va ser conduïda principalment per l'aparició d'hemorràgies menors, i la taxa d'esdeveniments va ser bastant alta a causa de la llarga durada de la TT, de 12 mesos, la qual és poc habitual en la pràctica clínica actual (133).

2. Estudi PIONEER AF-PCI

La seguretat del rivaroxaban en pacients amb FA sotmesos a ICP amb implantació d'stent va ser avaluada a l'estudi PIONEER AF-PCI (139), un assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, obert i controlat que va explorar 3 estratègies de tractament antitrombòtic: dues d'elles amb rivaroxaban i una amb AVK (**Taula 10**). 2.124 participants amb FANV sotmesos a ICP amb implantació d'stent van ser assignats aleatòriament per rebre, en una proporció 1:1:1, rivaroxaban a dosis baixa (15 mg/dia) més un iP2Y₁₂ (grup 1), rivaroxaban a dosis molt baixa (2,5 mg/12 h) més AAS i iP2Y₁₂ (grup 2), o TT "estàndard" amb AVK ajustat a la dosi (INR objectiu 2,0-3,0) més AAS i clopidogrel (grup 3) (139).

L'objectiu principal de l'estudi va ser el sagnat clínicament significatiu (una variable composta per hemorràgies majors o menors segons la classificació del *Thrombolysis in Myocardial Infarction* [TIMI] o hemorràgies que requereixen atenció mèdica). El sagnat clínicament significatiu es va reduir de forma significativa en els grups que van rebre dosis baixa o dosis molt baixa de rivaroxaban en comparació amb la TT amb AVK (16,8% en el grup 1, 18,0% en el grup 2 i 26,7% en el grup 3; grup 1 en comparació amb grup 3: HR, 0,59; IC del 95%, 0,47-0,76; p <0,001; grup 2 enfront el grup 3: HR, 0,63; IC del 95%, 0,50-0,80; p<0,001).

No es van observar diferències estadísticament significatives entre grups en les taxes d'esdeveniments isquèmics (mort cardiovascular, IAM o ictus) (estimacions de Kaplan-Meier del 6,5% en el grup 1, 5,6% en el grup 2 i 6,0% en el grup 3; amb valors de p no significatius per a totes les comparacions), tot i que l'estudi no tenia la potència estadística adequada per avaluar diferències en els objectius d'eficàcia (139).

La principal crítica que va rebre aquest assaig és la utilització de dosis de rivaroxaban que no són les avaluades i aprovades per la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en pacients amb FANV (posologia recomanada de 20 mg/dia d'acord amb l'assaig de fase 3 ROCKET-AF (87) i 15 de mg/dia en pacients amb IR moderada o greu que requereixen una reducció de dosis). Si bé és cert que es pot afirmar que les combinacions de rivaroxaban 15 mg/dia + clopidogrel i rivaroxaban 2,5 mg/12 h + clopidogrel + AAS són més segures que la TT amb AVK + clopidogrel + AAS, es desconeix si aquestes dues dosis de rivaroxaban són suficients en la prevenció de l'ictus en la FA, en comparació amb els AVK, tenint en compte que la dosis de rivaroxaban anteriorment estudiada en pacients amb funció renal normal és de 20 mg/dia. Tot i així, aquest va ser el primer assaig clínic en avaluar la utilització d'un ACOD com a alternativa a la TT clàssica amb AVK en aquest escenari clínic.

3. Estudi RE-DUAL PCI

L'estratègia de teràpia doble de dabigatran en comparació amb la TT estàndard amb warfarina va ser avaluada a l'estudi RE-DUAL PCI (*Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) (140). En aquest assaig clínic obert, 2.725 pacients amb FA que havien estat sotmesos a PCI van ser aleatoritzats a rebre la teràpia doble amb dabigatran 110 mg/12h o 150 mg/12h més un iP2Y₁₂ (clopidogrel o ticagrelor) o bé TT amb warfarina (**Taula 10**).

La variable de valoració principal va ser l'hemorràgia major o hemorràgia no major clínicament rellevant durant el període de seguiment (segons la classificació de la *International Society on Thrombosis and Hemostasis* [ISTH]). El temps de seguiment mitjà va ser de 14 mesos. La incidència de la variable principal va ser del 15,4% amb el règim dabigatran 110 mg/12h enfront el 26,9% amb la TT amb warfarina (HR, 0,52; IC del 95%, 0,42-0,63; $p < 0,001$ per a no inferioritat i superioritat), i del 20,7% amb dabigatran 150 mg/12h enfront el 25,7% amb la TT (HR, 0,72; IC del 95%, 0,58-0,88; $p < 0,001$ per a no inferioritat i $p = 0,002$ per a superioritat) (140).

Inicialment s'havia planificat incloure una mostra de 8.520 pacients per obtenir una potència estadística suficient per trobar diferències en eficàcia, avaluada segons la incidència d'una variable composta d'eficàcia d'esdeveniments tromboembòlics (IAM, ictus o embolisme sistèmic), mort o revascularització no planificada. Malgrat això, la inclusió de pacients es va produir a un ritme insuficient i la mida mostral es va veure reduïda, amb la qual cosa aquest objectiu va quedar com a secundari.

La incidència d'esdeveniments tromboembòlics va ser similar en els 3 braços (13,7% en els dos braços de dabigatran i 13,4% en el grup de TT amb warfarina; HR, 1,04; IC del 95%, 0,84-1,29; $p = 0,005$ per a no inferioritat) (140).

Els autors conclouen que, pels pacients amb FA sotmesos a ICP, el risc hemorràgic va ser inferior en els dos grups de dabigatran en comparació amb la TT amb warfarina, sense diferències en eficàcia.

Un tret rellevant d'aquest estudi és que va ser el primer assaig clínic aleatoritzat en avaluar, en pacients sotmesos a ICP, l'ús de dosis d'ACOD amb eficàcia comprovada (les utilitzades a l'assaig clínic RE-LY (86)) enlloc de dosis reduïdes, per la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en la FA. A més, la major seguretat que aporta el

dabigatran, amb reduccions del 48% en l'hemorràgia dels pacients tractats amb dabigatran 110 mg/12h i del 24% en els tractats amb dabigatran 150 mg/12h, ha permès considerar amb força aquesta opció terapèutica en els pacients amb FA tractats amb un stent.

Malgrat la rellevància de disposar d'aquests dos estudis clínics i els resultats favorables per a la utilització dels ACODs en aquest perfil de pacients, la major crítica als estudis PIONEER AF-PCI i RE-DUAL PCI és que no comparen estratègies idèntiques de tractament entre TT amb ACOD i TT amb AVK, bé sigui per no utilitzar les dosis adequades per la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en la FA en l'estudi del rivaroxaban, o per utilitzar una doble teràpia enlloc de la triple teràpia en l'estudi del dabigatran.

En conseqüència, això ha generat dubtes sobre de si la superioritat en termes de reducció d'hemorràgies en els pacients tractats amb ACOD va ser deguda a un millor perfil de seguretat del rivaroxaban i el dabigatran enfront la warfarina, a la reducció del nombre de fàrmacs antitrombòtics perquè a l'estudi RE-DUAL els pacients tractats amb dabigatran no van rebre AAS, o bé una combinació de tots aquests aspectes.

4. Estudi AUGUSTUS

L'estudi AUGUSTUS és un assaig clínic controlat, aleatoritzat i amb un disseny factorial 2 x 2 per avaluar la seguretat i l'eficàcia de l'apixaban de dosi estàndard en comparació amb un AVK en aquest context clínic (141). Per un cantó, va comparar la pauta d'apixaban 5 mg/12 hores enfront AVK i, per l'altra, una estratègia de doble teràpia antitrombòtica (placebo + iP2Y₁₂ + ACO) amb la TT (AAS + iP2Y₁₂ + ACO) durant 6 mesos. Es van incloure 4614 pacients amb FANV i SCA o sotmesos a ICP (**taula 10**).

L'objectiu principal de l'estudi va ser l'hemorràgia major o hemorràgia no major clínicament rellevant (segons la classificació ISTH) durant 6 mesos. Es va observar una reducció significativa en la variable principal en els pacients que van rebre apixaban respecte els que van rebre AVK, amb una incidència del 10,5% en el grup d'apixaban en comparació amb el 14,7% del grup AVK (HR, 0,69; IC del 95%, 0,58-0,81; p<0,001 per no inferioritat i superioritat). En la comparació del règim antiagregant (AAS vs placebo en la TT), la incidència va ser del 16,1% en els pacients que prenién AAS enfront al 9% dels que van rebre placebo (HR, 1,89; IC del 95%, 1,59-2,24; p<0,001).

Els objectius secundaris de l'estudi van ser la mortalitat per qualsevol causa, l'hospitalització i una variable composta de mortalitat i esdeveniments isquèmics (ictus, IAM, trombosis de l'stent clara o probable i revascularització urgent). Els pacients del grup apixaban van tenir una menor incidència de mort o hospitalització que els del grup AVK (23,5% vs 27,4%; HR, 0,83; IC del 95%, 0,74-0,93; $p=0,002$) i una incidència similar en el combinat de mortalitat i esdeveniments isquèmics (6,7% pel grup apixaban vs 7,1% pel grup AVK, HR 0,93; IC del 95%, 0,75–1,16; p no significativa). En la comparació dels règims antiplaquetaris, el 6,5% de pacients que van rebre aspirina van morir o van patir algun esdeveniment isquèmic, en comparació amb el 7,3% assignats al grup amb placebo (HR, 0,89; IC del 95%, 0,71–1,11; p no disponible).

Dels resultats d'eficàcia també en destaca un increment estadísticament no significatiu en el nombre d'esdeveniments isquèmics coronaris en els pacients que van rebre doble teràpia en comparació amb la TT (incidència de IAM: 3,6% sense AAS vs 2,9% amb AAS; HR, 0,81; IC del 95%, 0,59–1,12; p no disponible; incidència de trombosis d'stent: 0,9% vs 0,5%; HR, 0,52; IC del 95%, 0,25–1,08; p no disponible; incidència de revascularització urgent: 2,0% vs 1,6%; HR, 0,79; IC del 95%, 0,51-1,21; p no disponible) (141). Aquesta tendència va ser observada malgrat tractar-se d'un assaig sense potència estadística suficient per trobar diferències en eficàcia.

Els autors de l'estudi, *López i cols*, van concloure que, en pacients amb FA i una SCA recent o ICP tractada amb un iP2Y₁₂, el règim antitrombòtic que incloïa apixaban, sense aspirina, va donar lloc a menys hemorràgies i menys hospitalitzacions sense diferències significatives en la incidència d'esdeveniments isquèmics que els règims que incloïen un AVK, aspirina o tots dos (141).

Taula 10. Característiques dels assajos clínics aleatoritzats que comparen els anticoagulants orals d'acció directa (ACOD) amb els antagonistes de la vitamina K (AVK) en pacients amb FA sotmesos a ICP.

Assaig clínic	Referència	Pacients, n	Grups de tractament amb ACOD	Grups de tractament amb AVK	Variable principal de seguretat	Resultat principal de seguretat	Variable principal d'eficàcia	Resultats d'eficàcia
PIONEER AF-PCI	Gibson CM, i cols <i>NEJM</i> 2016 (139)	2124	Rivaroxaban a dosis baixa (15 mg/dia) + iP2Y ₁₂ Rivaroxaban a dosis molt baixa (2,5 mg/12 h) + iP2Y ₁₂ + AAS	Warfarina + iP2Y ₁₂ + AAS	Hemorràgia clínicament significativa (hemorràgia major o menor segons la classificació TIMI i hemorràgia que requereix atenció mèdica) durant 12 mesos	Taxa menor en els 2 grups amb dosis baixa o molt baixa de rivaroxaban en comparació amb el d'AVK. Grup doble teràpia rivaroxaban 15 mg vs TT AVK: 16,8% vs 26,7% (HR, 0,59; IC 95%, 0,47-0,76; p <0,001) Grup triple teràpia rivaroxaban 2,5 mg/12h vs TT AVK: 18,0% vs 26,7% (HR, 0,63; IC 95%, 0,50-0,80; p <0,001)	Mort cardiovascular, IAM o ictus als 12 mesos.	Sense diferències estadísticament significatives entre grups. Taxes grup doble teràpia rivaroxaban 15 mg, rivaroxaban 2,5 mg/12h i TT AVK: 6,5%, 5,6% i 6,0%, respectivament; amb valors de p n.s. per a totes les comparacions
RE-DUAL PCI	Cannon CP, i cols <i>NEJM</i> 2017 (140)	2725	Dabigatran 110 mg/12h + iP2Y ₁₂ Dabigatran 150 mg/12h + iP2Y ₁₂	Warfarina + iP2Y ₁₂ + AAS	Hemorràgia major o no major clínicament rellevant (classificació ISTH) durant el seguiment (mitjana 14 mesos)	Taxes menor en els 2 grups de dabigatran: Grup dabigatran 110 mg/12h vs TT warfarina: 15,4% vs 26,9% (HR, 0,52; IC 95%, 0,42-0,63; p<0,001 Grup dabigatran 150 mg/12h vs TT warfarina: 20,7% vs 25,7% (HR, 0,72; IC 95%, 0,58-0,88; p=0,002)	Mort, esdeveniments tromboembòlics (IAM, ictus o embolisme sistèmic), o revascularització no programada en el seguiment.	No inferior. Grup dabigatran 110 mg/12 h vs TT AVK: 15,2 vs 13,4% (HR, 1,13; IC 95%, 0,90-1,43; p=0,30) Grup dabigatran 150 mg/12h vs TT AVK: 11,8 vs 12,8% (HR, 0,89; IC 95%, 0,67-1,19; p=0,44)

AUGUSTUS	López RD, i cols <i>NEJM</i> 2019 (141)	4614	Apixaban 2,5 o 5 mg/12h + iP2Y ₁₂ + AAS Apixaban 2,5 o 5 mg/12h + iP2Y ₁₂ + placebo	Warfarina + iP2Y ₁₂ + AAS Warfarina + iP2Y ₁₂ + placebo	Hemorragia major o no major clínicament rellevant (classificació ISTH) durant 6 mesos	TT superior a la doble teràpia antitrombòtica: 16,1% en els pacients amb AAS vs 9% amb placebo (HR, 1,89; IC 95%, 1,59-2,24; p<0,001). Menor taxa d'hemorràgies amb grup apixaban vs warfarina: 10,5% vs 14,7% (HR, 0,69; IC 95%, 0,58-0,81; p<0,001), i amb placebo vs AAS: 9,0% vs 16,1% (HR, 1,89; IC 95%, 1,59-2,24; p<0,001).	Mortalitat per qualsevol causa o esdeveniment isquèmic (ictus, IAM, trombosis de l'stent definitiva o probable, o revascularització urgent) als 6 mesos	Menor incidència de mort o hospitalització per qualsevol causa en grup apixaban vs AVK: 23,5% vs 27,4%; HR, 0,83; IC 95%, 0,74-0,93; p=0,002 Incidència similar en el combinat de mortalitat i esdeveniments isquèmic: 6,7% pel grup apixaban vs 7,1% pel grup AVK, HR 0,93; IC 95%, 0,75-1,16; p n.s.).
ENTRUST-AF PCI	Vranckx P, i cols <i>Lancet</i> 2019 (142)	1506	Edoxaban 60 mg/24 h* + iP2Y ₁₂ *Dosis ajustada a 30 mg/dia si presència de factors	AVK + iP2Y ₁₂ + AAS	Hemorragia major o no major clínicament rellevant (classificació ISTH) durant 12 mesos	Doble teràpia amb edoxaban 60 mg/dia + iP2Y ₁₂ no inferior a la TT amb AVK: 17% vs el 20%, dels pacients dels grups edoxaban i AVK, respectivament (HR 0,83; IC 95% 0,65-1,05, p=0,001 per a no inferioritat i p=0,1154 per a superioritat).	Mortalitat cardiovascular, ictus, esdeveniments embòlics sistèmics, IAM i trombosi d'stent definida als 12 mesos.	Incidència similar entre el grup edoxaban (7%) i el grup AVK (6%): HR, 1,06; IC 95%: 0,71-1,69.

iP2Y₁₂: inhibidor del receptor P2Y₁₂; ISTH: *International Society on Thrombosis and Hemostasis*; n.s.: no significatiu; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

5. Estudi ENTRUST-AF PCI

Més recentment, l'assaig ENTRUST-AF PCI ha comparat una estratègia de doble teràpia amb edoxaban 60 mg/dia i un iP2Y₁₂ amb la TT estàndard amb AVK en pacients amb FA sotmesos a ICP (**taula 10**) (142). La dosi d'edoxaban es va ajustar a 30 mg/dia en els pacients si presentaven un o més factors (ACr: 15-50 ml/min, pes corporal ≤ 60 kg, tractament amb inhibidors de la GLP).

Aquest assaig clínic aleatoritzat de fase 3b, multicèntric, obert, de no inferioritat, tenia com a objectiu principal una variable composta d'hemorràgies majors o no majors clínicament rellevants (segons la classificació ISTH) durant 12 mesos. S'hi van incloure 1.506 pacients. Els resultats es van donar a conèixer l'últim trimestre de 2019. Al cap d'1 any, es van produir esdeveniments hemorràgics majors o clínicament rellevants en el 17% i el 20% dels pacients dels grups edoxaban i AVK, respectivament (HR 0,83; IC del 95%, 0,65–1,05, p=0,001 per a no inferioritat i p=0,1154 per a superioritat) (142).

La variable principal d'eficàcia va ser composta per la mortalitat cardiovascular, ictus, esdeveniments embòlics sistèmics, IAM i trombosi d'stent definida. Als 12 mesos, la incidència de la variable principal d'eficàcia va ser del 7% en els pacients del grup edoxaban i del 6% en els pacients del grup AVK (HR, 1,06; IC del 95%: 0,71-1,69). Les taxes de cadascun dels components de la variable principal d'eficàcia van ser similars entre els dos grups.

Vranckx i cols van concloure que la teràpia doble amb edoxaban més un iP2Y₁₂ és no inferior a la teràpia triple amb AVK pel risc de sagnat en pacients amb FA sotmesos a ICP, sense diferències significatives en esdeveniments isquèmics (142).

Tot i les limitacions dels assajos clínics realitzats (139–142), aquest context en el qual el risc hemorràgic és particularment alt, sembla especialment favorable la utilització d'ACODs pel potencial benefici d'aquests fàrmacs en comparació amb els AVKs en quant a la reducció d'esdeveniments hemorràgics.

No obstant això, en aquests assaigs no s'ha avaluat l'efecte d'una estratègia de TT basada en ACODs amb dosis plenes i, a més, hi ha una manca d'evidència en un entorn de població de pacients del món real.

1.2.4.2. Principals recomanacions d'organismes internacionals

El 2010, per primer cop, un document de consens de l'ESC i l'EHRA va recomanar la TT, consistent en un AVK, AAS i clopidogrel, per prevenir la trombosi d'stent i el tromboembolisme, en pacients amb FA sotmesos a ICP durant el menor període de temps possible (143). Aquesta recomanació estava basada en opinions d'expert i no en dades d'assajos clínics aleatoritzats, i la durada recomanada de la TT era variable en funció del risc de sagnat del pacient i del context clínic pel qual es realitza l'ICP en el pacient (electiu o SCA). Així, en pacients amb risc hemorràgic baix a mitjà, la TT s'hauria d'utilitzar a curt termini (3-6 mesos), seguida d'una teràpia més a llarg termini (fins a 12 mesos) amb anticoagulant oral més clopidogrel 75 mg diaris, o alternativament, AAS 75-100 mg diaris (més protecció gàstrica amb inhibidors de la bomba de protons) (143).

En canvi, es recomanava evitar la TT a mitjà-llarg termini en pacients amb risc hemorràgic elevat: en cas d'ICP electiu, la TT s'hauria d'utilitzar de 2 a 4 setmanes seguida de la monoteràpia amb l'anticoagulació oral, i durant 4 setmanes en els pacients amb SCA, seguit de la combinació de warfarina i clopidogrel 75 mg/dia (o AAS 100 mg/dia) fins a 12 mesos i continuar amb la monoteràpia amb anticoagulants orals posteriorment (143). En qualsevol cas, quan l'anticoagulant oral es dona en combinació amb clopidogrel i/o AAS, la intensitat de l'anticoagulació hauria de ser curosament regulada amb un INR objectiu de 2,0-2,5 (143).

Més endavant, les guies nord-americanes de l'AHA/ACC de 2014 van suggerir que s'hauria de considerar, com a alternativa a la TT, la doble teràpia antitrombòtica consistent en un anticoagulant oral i clopidogrel (75 mg/dia), sense aspirina, en pacients amb FA i puntuació $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ sotmesos a revascularització coronària (percutània o quirúrgica), basat en els resultats de l'assaig clínic WOEST (138).

En paral·lel el 2014, es va publicar un Document de consens sobre el maneig de la teràpia antitrombòtica en pacients amb FA que presenten una SCA i/o són sotmesos a ICP (108). Aquest document va tenir especial rellevància pel conjunt de societats que hi van participar, entre les quals l'EHRA, el Grup de treball de Trombosis de l'ESC, la *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI) i la *European Association of Acute Cardiac Care* (ACCA), avalat per altres societats internacionals com la *Heart Rhythm Society* (HRS), entre d'altres. Quatre anys més tard, després de la publicació dels assajos clínics PIONEER AF-PCI i RE-DUAL, l'aportació d'algunes dades addicionals procedents de cohorts observacionals, així com la

publicació de noves guies de l'ESC sobre la FA el 2016 (2) i l'actualització de 2017 sobre l'ús de la teràpia DAPT (125), es va proposar una actualització del Document de consens de 2014 centrada en incloure les dades noves, amb la missió de revisar de forma exhaustiva l'evidència disponible i proporcionar un consens amb recomanacions actualitzades per a l'ús en la pràctica clínica. Aquesta actualització es va plasmar en el Document de Consens Europeu conjunt de 2018 sobre el maneig de la teràpia antitrombòtica en pacients amb FA amb SCA i/o sotmesos a ICP, per *Lip i cols* (144).

L'actualització del document de consens de 2018, la més recent, recomana l'ús d'un període inicial de TT en la majoria de pacients amb FA i ICP, segons la presentació clínica en el moment de l'intervencionisme (SCA o electiva), el balanç del risc d'ictus davant el risc d'hemorràgia, i altres consideracions del procediment (144).

El període de TT hauria de ser el més curt possible, seguit de l'anticoagulant oral més un agent antiplaquetari únic (clopidogrel 75 mg/dia o, alternativament, aspirina 75–100 mg/dia). La durada òptima de la TT depèn de diverses consideracions: procediments aguts i electius, risc isquèmic del pacient, risc d'hemorràgia (segons la puntuació HAS-BLED), tipus d'stent (amb preferència per a SFA o SM de nova generació).

La teràpia doble amb anticoagulant oral més un iP2Y₁₂ (generalment clopidogrel), amb l'omissió de l'AAS, es reserva per a pacients predisposats a un risc d'hemorràgia elevat i amb risc trombòtic baix (144).

En quant al tipus d'anticoagulant oral a utilitzar, *Lip i cols* indiquen que els ACODs que formen part de la TT o de les estratègies de doble teràpia es consideren generalment més segurs que l'ús dels AVKs, pel que fa al risc d'hemorràgia i és l'opció preferida en absència de contraindicacions per a l'ús d'aquests medicaments (144). La guia emfatitza que, quan es parla d'un anticoagulant oral, pot tractar-se tant d'una dosi ben ajustada de AVK amb bon control de la coagulació (TTR >70%) o un ACOD.

Els tres assajos aleatoritzats disponibles fins a 2018 van demostrar que la doble teràpia amb un AVK (WOEST) o un ACOD (PIONEER AF-PCI, REDUAL) pot ser una alternativa més segura respecte al sagnat que la TT amb AVK, però cap d'aquests estudis tenia la potència suficient per a avaluar l'efecte sobre l'eficàcia i les poblacions estudiades eren una barreja de pacients amb malaltia coronària estable i SCA. Cal destacar que la senyal d'augment del dany en el risc d'ictus va ser evident en la dosi molt baixa de rivaroxaban en el braç que va rebre TT de rivaroxaban 2,5 mg/12 h + AAS + iP2Y₁₂, comparat amb la TT convencional. A l'assaig RE-DUAL PCI, també es va observar una tendència

numèrica per a més efectes trombòtics en el braç de teràpia doble amb dabigatran 110 mg/12h i iP2Y₁₂.

Per aquest motiu, la TT continua sent recomanada com a tractament inicial després de l'ICP o SCA en pacients amb un risc isquèmic elevat i un risc hemorràgic baix (144). En els pacients amb un risc hemorràgic baix, la TT pot ser prolongada durant més temps, fins a 3 o 6 mesos segons l'escenari clínic.

En resum, *Saito i cols 2019* resumeixen les recomanacions actuals de les guies terapèutiques per a pacients amb FA sotmesos ICP en aquests quatre punts (133):

1. La durada de la TT hauria de ser el més curta possible en funció del risc isquèmic i hemorràgic del pacient.
2. La teràpia dual amb clopidogrel i un anticoagulant oral és una alternativa a la TT en pacients en què el risc de sagnat supera el risc isquèmic.
3. Es pot haver d'utilitzar un ACOD amb la dosi més baixa estudiada per a la prevenció d'ictus enlloc d'un AVK per evitar complicacions hemorràgiques.
4. Si s'utilitza un AVK, es necessita un INR objectiu inferior de 2,0-2,5 amb temps suficient en el rang terapèutic.

1.2.4.3. Consideracions en la pràctica clínica real

Tant per analogia amb els AVKs, com per haver demostrat ser, com a mínim, igual d'eficaços i segurs per la prevenció de l'ictus isquèmic i els esdeveniments tromboembòlics, les recomanacions generals pels pacients en tractament amb ACODs sotmesos a ICP amb implantació d'stent són similars a les dels pacients en tractament amb AVKs. Les guies i els documents de consens recomanen, per a la majoria dels pacients amb FA i ICP, l'ús de la TT amb un anticoagulant oral (ACOD o AVK amb bon control de l'anticoagulació), clopidogrel i aspirina ACOD com a tractament inicial, amb una duració el més curta possible degut al context clínic en el qual es duu a terme l'ICP i el risc d'hemorràgia.

Històricament hi ha hagut una necessitat clara de disposar tant de dades controlades com de dades de vida real per definir i guiar la teràpia antitrombòtica òptima en aquests pacients. Tanmateix, malgrat la recent aparició de dades noves procedents d'assajos clínics amb resultats que són favorables, en termes de seguretat, per diferents estratègies amb ACODs en comparació amb els AVK, actualment encara hi ha poc

coneixement, en termes de seguretat i eficàcia, sobre l'ús de la TT en el tractament de pacients amb FA sotmesos a ICP en condicions de pràctica clínica real.

2. HIPÒTESI

2. HIPÒTESI

La FA és l'arrítmia cardíaca més freqüent en la població general. Aquesta arrítmia s'associa a un augment de fins a 5 vegades el risc d'ictus i altres esdeveniments tromboembòlics. La prevenció de les complicacions tromboembòliques es basa en el tractament anticoagulant oral a llarg termini, atès que pot prevenir la majoria dels AVC isquèmics en els pacients amb FA i prolongar-los la vida. S'ha demostrat que els anticoagulants orals, inicialment els antagonistes de la vitamina K (AVKs) i més recentment els anticoagulants orals d'acció directa (ACODs), redueixen el risc d'ictus, embòlia sistèmica i mortalitat. Tot i això, presenten efectes secundaris, el més important i freqüent dels quals és l'hemorràgia.

Els ACODs són inhibidors selectius dels factors de coagulació II o X activats. A diferència dels AVKs, presenten una bona relació dosis-resposta, poques interaccions farmacològiques i no presenten variacions metabòliques interindividuais significatives. En conseqüència, no és necessària una monitorització periòdica de l'activitat anticoagulant i els pacients poden ser tractats amb un règim de dosis fixes de fàrmac. A més, els ACODs han demostrat ser, en assajos clínics aleatoritzats, almenys tan segurs i efectius com la warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embolisme sistèmic en pacients amb FA.

Després d'un intervencionisme coronari percutani (ICP) amb implantació d'stent, és necessari el tractament amb doble antiagregació plaquetària amb aspirina i clopidogrel. Es calcula que el 5-8% dels pacients sotmesos a ICP presenten FA concomitant i una indicació addicional per rebre anticoagulació oral. En pacients amb FA sotmesos a ICP, l'associació de la doble antiagregació plaquetària amb l'anticoagulació oral -la triple teràpia antitrombòtica (TT)- comporta un increment del risc de sagnat, mentre que iniciar únicament una de les dues teràpies podria no ser suficient per prevenir el desenvolupament de nous esdeveniments isquèmics o tromboembòlics.

En els darrers anys, s'han realitzat assajos clínics aleatoritzats que comparen diferents estratègies de tractament antitrombòtic amb ACODs i amb AVKs amb l'objectiu fonamental de reduir els esdeveniments hemorràgics associats a la TT, sense penalitzar l'eficàcia. El primer d'ells va ser el PIONEER AF-PCI amb rivaroxaban, publicat el 2016. Alguns d'aquests estudis han rebut crítiques per no haver comparat estratègies idèntiques de tractament entre AVKs i ACODs o bé no haver utilitzat les dosis d'ACOD amb eficàcia demostrada per la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en la FA.

Malgrat això, sembla que els ACODs, en condicions controlades, són més segurs i tan eficaços com la warfarina en pacients amb FA sotmesos a ICP.

Tenint en compte la complexitat en l'abordatge d'aquest tipus de malalts en la pràctica clínica, en els quals l'ús d'aquests fàrmacs d'aparició més recent podria tenir un benefici clínic potencial, és de gran importància promoure estudis per tal d'actualitzar les fitxes tècniques per a que contemplin aquest escenari clínic. Diferents estudis epidemiològics en món real i registres de la pràctica clínica han documentat que els ACODs, en comparació amb els AVKs, s'associen a un millor perfil de seguretat, per exemple, mostrant una reducció significativa en la incidència d'hemorràgia intracranial, amb taxes similars d'efectivitat (incidència d'ictus o embolisme sistèmic) en pacients amb FA.

Tant per analogia amb els AVKs, com per haver demostrat ser, com a mínim, igual d'eficaços i segurs per la prevenció de l'ictus isquèmic i els esdeveniments tromboembòlics, les recomanacions generals pels pacients en tractament amb ACODs sotmesos a ICP amb implantació d'stent són similars a les dels pacients en tractament amb AVKs, recomanant-se l'administració de la TT amb AVK o amb ACOD com a tractament inicial, amb una duració el més curta possible degut al context clínic en el qual es duu a terme l'ICP i el risc d'hemorràgia. En aquest camp, hi ha preocupació perquè es tracta d'una població en creixement i amb un pronòstic complex pels esdeveniments isquèmics i hemorràgics que poden patir en el curt, mitjà i llarg termini, en la qual el tractament antitrombòtic té un gran impacte pronòstic i el manteniment de l'anticoagulació oral és un aspecte prioritari.

Malgrat la recent aparició de dades noves procedents d'assajos clínics amb resultats que són favorables pels ACODs, actualment encara hi ha poc coneixement sobre l'ús d'aquestes estratègies en condicions pragmàtiques, no controlades, en estudis *real-world*. És a dir, existeix una falta de dades comparatives, en termes de seguretat i efectivitat, entre els AVKs i els ACODs en el tractament dels pacients amb FA sotmesos a ICP que requereixen TT en condicions de pràctica clínica real.

El desenvolupament d'aquests fàrmacs amb un balanç favorable entre l'eficàcia i la seguretat en comparació amb els AVKs, ha fet que l'ús dels ACODs hagi incrementat en els últims anys, fins al punt de ser considerats com de primera elecció en les guies. No obstant això, existeixen situacions freqüents en la pràctica clínica diària on l'ús dels ACODs segueix plantejant dubtes, com en el context d'un ICP. En aquest sentit, la nostra hipòtesi és que la utilització de la triple teràpia antitrombòtica amb ACODs en pacients

amb FA no valvular sotmesos a ICP presenta un perfil d'efectivitat similar i seguretat superior a la utilització de la triple teràpia antitrombòtica amb AVKs en condicions de pràctica clínica real.

3. OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

Objectiu principal

L'objectiu principal de la tesis és avaluar l'efectivitat i la seguretat del tractament amb triple teràpia antitrombòtica (TT) amb ACODs (dabigatran, rivaroxaban i apixaban) en comparació amb la TT amb AVKs (acenocumarol o warfarina) en pacients amb FA no valvular sotmesos a un ICP amb implantació d'stent.

La seguretat serà avaluada mitjançant la taxa d'esdeveniments hemorràgics totals i majors durant un seguiment de 12 mesos des de l'inici del tractament antitrombòtic.

L'efectivitat serà avaluada mitjançant la taxa d'esdeveniments adversos cardíacs majors (MACE), variable composta de trombosis de l'stent, IAM, nova revascularització del vas diana tractat, ictus o embolisme sistèmic i mort cardiovascular.

Objectius secundaris

- La seguretat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs, avaluada en termes d'incidència d'hemorràgies menors.
- La seguretat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs, avaluada mitjançant la taxa d'esdeveniments adversos majors (MAE), variable composta de mort cardiovascular, trombosis de l'stent, IAM, ictus o embolisme sistèmic, nova revascularització del vas diana tractat (TVR), i esdeveniments hemorràgics majors o menors.
- L'efectivitat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs, avaluada en termes de la taxa d'esdeveniments tromboembòlics totals.
- L'efectivitat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs, avaluada en termes de trombosis d'stent.
- L'efectivitat i la seguretat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs, avaluada en termes de benefici clínic net, variable composta de mort cardiovascular, trombosis de l'stent, IAM, ictus o embolisme sistèmic i hemorràgia major.
- L'efectivitat i la seguretat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs, avaluada en termes de taxa de mortalitat global.

- L'efectivitat i la seguretat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs, avaluada en termes de taxa de mortalitat per causa cardiovascular.
- L'avaluació de la influència de les principals comorbiditats sobre la seguretat i efectivitat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs.
- L'avaluació de la influència dels factors cardíacs (edat, IAM previ, presentació clínica amb SCA, puntuació HAS-BLED, puntuació CHA₂DS₂-VASc i lesió de diversos vasos) sobre l'efectivitat i seguretat del tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs.
- L'avaluació de la influència de possibles factors de confusió com fumar, HTA, DM, dislipèmia, MPOC, disfunció renal, fracció d'ejecció, ICP previ, tipus de FA, via d'accés arterial i tipus d'stent implantat sobre l'efectivitat i seguretat del tractament TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs.

4. MATERIALS I MÈTODES

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Estudi observacional retrospectiu de cohorts, inicialment unicèntric, portat a terme en un hospital de tercer nivell de Catalunya, l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), en el qual es van incloure pacients amb FA no valvular i SCA o angina estable sotmesos a ICP amb implantació d'stent al Servei de Cardiologia d'aquest hospital durant els anys 2013-2016.

El 2017, es va tenir la possibilitat d'ampliar el reclutament amb la incorporació de pacients d'un segon hospital de tercer nivell, l'Hospital Universitari Marquès de Valdecilla (HUMV) de Santander, Cantàbria, fet que va convertir l'estudi unicèntric en bicèntric. Aquesta ampliació de centres va permetre augmentar la població total reclutada (n) i incrementar la validesa externa dels resultats. Per tant, l'estudi final és bicèntric.

Aquest estudi va ser comunicat i classificat per l'Agencia Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) com a "Estudi Post-autorització amb altres dissenys diferents al de seguiment prospectiu" (EPA-OD) amb el codi ASA-NAC-2015-01 i compta amb el dictamen favorable del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'HUVH. Als **Annexes 9.1 i 9.2** s'adjunten les resolucions de les dues entitats.

L'estudi s'ha realitzat segons els estàndards de Bones Pràctiques Clíniques (BPC) de la *International Council for Harmonisation* (ICH), i seguint els estàndards actuals de la declaració d'Hèlsinki.

4.2. POBLACIÓ D'ESTUDI

Es van incloure tots els pacients adults amb FA no valvular i SCA o angina estable sotmesos a ICP amb implantació d'stent que van rebre tractament amb TT amb ACODs o AVKs des de l'any 2013 i fins a l'any 2016. Es van revisar les històries clíniques d'aquests pacients i les prescripcions d'anticoagulants orals després de l'ICP. No es va realitzar cap intervenció sobre els pacients seleccionats. El període de seguiment va ser de 12 mesos després de la intervenció.

Els pacients que es van incloure havien de complir tots els criteris d'inclusió i cap criteri d'exclusió, com es detallen a continuació:

Criteris d'inclusió

- Pacients ≥ 18 anys
- Diagnòstic pre-existent de FA (permanent o paroxística) o FA de debut durant el seu ingrés hospitalari
- Puntuació de risc embòlic: $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$
- Sotmesos a ICP amb implantació d'stent
- Tractament a l'alta amb TT amb anticoagulació oral (AVK o ACO)
- Història clínica disponible durant com a mínim 12 mesos post-intervenció.

Criteris d'exclusió

- Impossibilitat de seguiment clínic.
- No compliment de tots els criteris d'inclusió.

Els pacients tractats amb anterioritat al període 2013-2016, corresponents al període 2010-2013, es van excloure de l'estudi malgrat rebre tractament amb TT. El motiu és que l'ús d'ACODs en aquest perfil de pacients encara no estava clarament recomanat per les societats mèdiques i alguns dels ACODs objecte d'estudi portaven molt poc temps comercialitzats a Espanya (en concret, l'apixaban). A fi de minimitzar possibles diferències en el procediment d'intervencionisme amb el pas dels anys, els pacients tractats amb TT amb AVKs (controls) també van ser únicament seleccionats durant el període 2013-2016.

Mida de mostra

La mida de mostra estimada inicialment va ser de 50 pacients avaluable tractats amb ACODs i 100 pacients tractats amb AVKs. Aquesta xifra es desprèn de l'estimació de casos continguda en el registre de pacients amb cardiopatia isquèmica del Servei de Cardiologia de l'HUVH (aproximadament 10.000 pacients, en el període 2000-2015), en els quals es va estimar que una xifra del voltant del 10% dels casos presentaven FA i estaven tractats amb anticoagulants orals. D'aquests, menys del 10% estaria tractat amb ACODs, tenint en compte que el primer ACOD va estar disponible a partir de 2008. Sobre aquesta estimació, es considera que la xifra de 50 casos és factible i suficient pels objectius contemplats.

En la consideració de la suficiència mostral hi va influir decisivament la limitada població actual que reunia les característiques dels criteris de selecció exposats i, per altra banda, és rellevant destacar que no existien dades prèvies sobre cap altra sèrie de pacients amb FA i ICP amb implantació d'stent, tractats amb ACODS.

4.3. RECOLLIDA DE DADES

El reclutament de pacients es va realitzar a partir de diverses fonts primàries de l'hospital. D'una banda, es va partir d'un llistat inicial de 5.587 pacients sotmesos a ICP per qualsevol causa a l'HUVH des del 2010 fins la data d'inici de l'*screening* de pacients. Aquest registre procedia de la Unitat d'Hemodinàmica Diagnòstica i Intervencionista del Servei de Cardiologia de l'HUVH. Mitjançant la consulta dels informes d'alta mèdica i les històries clíniques, es van anar classificant com a malalts amb FA o sense FA. Durant el període de reclutament, aquest llistat va ser actualitzat mensualment per incloure nous pacients sotmesos a ICP.

Per altra banda, es va disposar d'una altra base de dades d'aproximadament 415 pacients identificats amb fibril·lació auricular del Servei de Cardiologia, dels quals es van consultar les històries clíniques per conèixer si van ser sotmesos a ICP. Finalment, es va realitzar un creuament de les dues bases de dades, creant una nova base de dades que incloïa només pacients amb FA sotmesos a ICP. Per a la creació d'aquest nou registre, es van obtenir les dades identificatives dels pacients com són el nom i cognoms, el número d'història clínica.

D'aquests pacients, es van revisar les històries clíniques informatitzades i les prescripcions d'anticoagulants a l'alta dels dos centres per conèixer si complien amb els criteris de selecció.

Per a la recollida de les variables demogràfiques i clíniques basals es van revisar les històries clíniques, els informes de cateterisme cardíac i els informes d'alta d'hospitalització, informatitzats en tots dos centres.

La recollida de les dades de seguiment dels pacients, incloses les prescripcions mèdiques i les complicacions, es va fer mitjançant la revisió de les històries clíniques, els informes d'assistència a urgències, comentaris mèdics escrits, informes d'epícrisis i èxits i els controls terapèutics d'anticoagulants orals durant el seguiment. Es va consultar la història clínica compartida de Catalunya en aquells pacients que, després de l'ICP, van ser seguits a d'altres centres, inclosos els d'atenció primària. En el cas dels pacients inclosos procedents de l'HUMV, tots van ser seguits pel propi hospital.

Es van extreure dades demogràfiques, variables clíniques, incloses la història cardiològica del pacient, detalls de l'ICP-S (causa, número de vasos afectats, número d'stents, tipus d'stent), factors de risc cardiovascular, detalls del tractament antitrombòtic

prescrit, durada del tractament, complicacions i efectes adversos. En cas de suspensió o canvi del tractament, es va registrar la data i la causa de la suspensió. Totes aquestes dades van ser recollides en un full de càlcul de Microsoft® Excel 2016.

Les estimacions del risc tromboembòlic mitjançant la puntuació CHA₂DS₂-VASc i del risc hemorràgic mitjançant HAS-BLED van ser calculades individualment per a cada pacient (43,51), amb les variables disponibles a les històries clíniques i als informes d'alta d'hospitalització.

Es van recollir les següents dades:

- Variables demogràfiques:

- Sexe
- Edat
- Tipus de FA
- Comorbiditats:
 - Hipertensió arterial (HTA)
 - Diabetis mellitus (DM)
 - Dislipèmia
 - Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)
 - Insuficiència renal (IR)
 - Vasculopatia perifèrica
- Hàbit tabàquic

- Variables clíniques:

- *Història cardiològica del pacient*
 - IAM previ
 - Història d'ICC
 - Accident vascular cerebral previ
 - ICP previ
 - Bypass coronary (CABG) previ
- *Detalls de l'intervencionisme*
 - Data de l'ICP

- Motiu de l'ICP (SCA o angina estable)
- Tipus de SCA
- Número de vasos sanguinis afectats
- Número d'stents implantats
- Tipus d'stent implantat (farmacoactiu o metàl·lic)
- Via d'accés arterial (radial o femoral)
- Risc hemorràgic (puntuació HAS-BLED)
- Risc tromboembòlic (puntuació CHA₂DS₂ -VASc)
- Fracció d'ejecció (FE)
- *Detalls del tractament antitrombòtic:*
 - Tractament anticoagulant oral previ
 - Tractament antitrombòtic després de l'ICP (TT, DAPT, ACO + antiagregant plaquetari)
 - TT amb ACOD o AVK
 - Fàrmac anticoagulant
 - Fàrmac/s antiagregant/s
 - Data de prescripció
 - Durada del tractament
 - Canvis de medicació (incloent data i causa de suspensió)
 - Tractament posterior (si s'escau, dins dels 12 mesos de seguiment)
- *Detalls de seguiment (12 mesos):*
 - Proves de coagulació (INR i presència d'INR làbil en els pacients tractats amb AVKs)
 - Resultats de tècniques d'imatge (ressonància magnètica nuclear (RMN) cerebral, etc.)
 - Presència de complicacions
 - Data de la complicació
 - Tipus i detalls de la complicació:
 - *Trombosis de l'stent*
 - *Embolisme sistèmic*

- *Ictus*
- *Esdeveniments embòlics totals*
- *Hemorràgies totals*
- *Hemorràgia major*
- *Hemorràgia menor*
- *SCA posterior a l'ICP*
- *MACEs*
- *MAEs*
- *Mort*
- *Causa de la mort*
- *Data de la mort*
- *Mort cardiovascular*
- Tractament antitrombòtic durant la complicació

Per a cadascuna de les complicacions, es va calcular el temps fins la complicació (expressat en nombre de dies des de l'ICP fins a la data d'aparició de la complicació reportada en les fonts primàries revisades).

4.4. VARIABLES CLÍNiques AVALUADES

A efectes analítics, es van comparar els resultats clínics entre els dos grups de tractament mitjançant un enfocament temporal de temps fins a esdeveniment (*time-to-event*).

Les variables avaluades durant els 12 mesos de seguiment van ser:

- Esdeveniments hemorràgics:
 - Hemorràgies majors (segons la classificació BARC ≥ 3).
 - Hemorràgies menors
 - Hemorràgies totals (majors i menors)
- MACE o taxa d'esdeveniments adversos cardíacs majors: variable composta de trombosis de l'stent, IAM, nova revascularització del vas diana tractat (TVR), ictus o embolisme sistèmic i mort cardiovascular.
- MAE o taxa d'esdeveniments adversos majors: variable composta de mort cardiovascular, trombosis de l'stent, IAM, ictus o embolisme sistèmic, nova revascularització del vas diana tractat (TVR), i esdeveniments hemorràgics majors o menors.
- Mortalitat global
- Mortalitat per causa cardiovascular
- Esdeveniments tromboembòlics totals
- Benefici clínic net: variable composta de mort cardiovascular, trombosis de l'stent, IAM, ictus o embolisme sistèmic i hemorràgia major.

La variable principal de seguretat va ser la proporció de pacients amb esdeveniments hemorràgics durant el període de seguiment d'un any.

La variable principal d'efectivitat va ser la proporció de pacients proporció de pacients que presentin un esdeveniment de tipus MACE en finalitzar el període de seguiment d'un any.

Entre les variables secundàries, figura el benefici clínic net, una variable composta tant per l'aparició d'esdeveniments relacionats amb la seguretat com l'efectivitat durant el temps de seguiment.

En el cas que un pacient rebés un tractament antitrombòtic, i amb posterioritat es canviés a un de diferent durant els 12 mesos de seguiment, en termes de seguretat es va considerar la imputabilitat al primer fàrmac.

4.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA

4.5.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA

Es va realitzar una anàlisi estadística descriptiva de totes les variables recollides. Les dades contínues es van expressar com a mitjana (desviació estàndard (DE)) o mediana (rang), i les dades categòriques com a valor i percentatge absoluts. Es van descriure les característiques clíniques i peri-procediment dels pacients i es van comparar per als 2 grups de tractament.

4.5.2. ANÀLISI INFERENCIAL

La comparació de les variables contínues es va realitzar mitjançant la prova t de Student-Fisher i les variables categòriques es van comparar amb la prova de chi-quadrat (la prova exacta de Fisher, quan és necessari).

Es van realitzar estimacions de *Hazard ratios* (HR) i intervals de confiança (IC) del 95% per a cada variable. Per avaluar les taxes d'esdeveniments acumulatius de cada esdeveniment, es va aplicar el mètode Kaplan-Meier i es van crear corbes de supervivència d'un any. La comparació de les corbes de supervivència de cada tractament es va realitzar a partir del test log-rank i la influència d'altres variables amb l'anàlisi de regressió de Cox.

Les variables d'interès predictores valorades en l'anàlisi de regressió multivariable van ser les comorbiditats i factors cardíacs (edat, IAM previ, presentació clínica amb SCA, puntuació HAS-BLED, puntuació CHA₂DS₂-VASc i lesió de diversos vasos). També es van avaluar possibles factors de confusió com fumar, HTA, DM, dislipèmia, MPOC, disfunció renal, fracció d'expulsió, ICP previ, tipus de FA, via d'accés arterial i tipus d'stent implantat. En cas que modifiquessin la mida de l'efecte, es van incloure a l'anàlisi final.

Finalment, es van calcular les HR per regressió Cox (IC del 95%) i HR ajustades (IC del 95%) per edat, IAM previ, presentació clínica amb SCA, puntuació HAS-BLED, puntuació CHA₂DS₂-VASc i tractament de lesió múltiple.

Efectivitat

L'anàlisi d'efectivitat, tant per la variable principal, com per variables secundàries, es va realitzar una prova de normalitat (llei binomial).

Per a d'altres variables contínues, es va realitzar una prova de normalitat:

- En cas de seguir una distribució normal, van ser comparades mitjançant la prova T-Student-Fisher o mitjançant una anàlisi de la variància del tipus *two-way* ANOVA per a mesures repetides, amb el temps com a factor aleatori i el tractament com a factor fixe.
- En cas de no seguir una distribució normal, van ser comparades mitjançant la prova de Friedman o mitjançant la prova de Kruskal-Wallis.

Les variables categòriques es van comparar mitjançant la prova exacta de Fisher.

L'anàlisi principal de l'estudi es va realitzar per intenció de tractar.

Seguretat

En l'anàlisi de seguretat, es van avaluar tots els pacients inclosos en l'estudi, atès que tots havien rebut com a mínim una dosi d'ACOD o AVK. Els esdeveniments adversos i complicacions es van tabular en funció de la incidència i gravetat. L'anàlisi va incloure els esdeveniments adversos que estaven raonablement causats pel tractament en estudi.

Totes les anàlisis estadístiques es van fer mitjançant el programa informàtic IBM SPSS Statistics, versió 18.0 (SPSS Inc Chicago, Illinois, Estats Units d'Amèrica). Per a la comparació de variables individuals, es va considerar que un valor p inferior a 0,05 indica una significació estadística.

A més, es va realitzar un anàlisi de riscos competitius complementaris amb el programa informàtic R Statistical (The R Foundation for Statistical Computing®, versió 3.5.1), que inclou esdeveniments hemorràgics (hemorràgies majors i hemorràgies totals), MACE, MAE i esdeveniments tromboembòlics totals.

5. RESULTATS

5. RESULTATS

5.1. RESULTATS INTERMITJOS

5.1.1. EFICÀCIA I SEGURETAT DEL TRACTAMENT AMB TT EN PACIENTS AMB FA SOTMESOS A ICP EN COMPARACIÓ AMB LA DAPT

Es va realitzar una primera anàlisi intermitja amb l'objectiu d'avaluar l'efectivitat i la seguretat del tractament amb DAPT comparat amb la combinació de DAPT amb anticoagulació (TT) en pacients amb FA sotmesos a ICP mitjançant la implantació d'stents coronaris en un període de seguiment de 12 mesos. Volíem fer una validació pròpia en la nostra població de les recomanacions de les guies de pràctica clínica, que indiquen que els antiagregants no són una alternativa als anticoagulants orals en la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en pacients amb FA (2).

En aquesta primera anàlisi es van incloure 83 pacients (66 homes i 17 dones) amb edat mitjana de 73 anys (interval, 42-92) intervinguts únicament al Servei de Cardiologia de l'HUVH durant els anys 2013 – 2015. El 40,7% dels pacients tenia FA permanent i el 59,3% FA paroxística. El 88,0% presentava una puntuació de CHA₂DS₂-VASc \geq 2 (risc d'ictus anual moderat o alt (45)). El motiu de l'ICP va ser una SCA o una angina estable en el 71,1% i 28,9% dels pacients, respectivament. Després de la intervenció, 19/83 pacients (22,9%) van rebre tractament amb DAPT i 64/83 (77,1%) van rebre TT, amb una temps mitjà de prescripció de 145 dies. Les característiques basals es mostren a la **taula 11**.

El 39% dels pacients va presentar alguna complicació durant el període de seguiment: 57,9% dels pacients en tractament amb DAPT i 31,3% amb TT ($p=0,035$). Les taxes de les variables clíniques avaluades es mostren en la **taula 12**. El 13,6% dels pacients va patir una hemorràgia: 15,8% en el grup DAPT i 12,5% en el TT.

La incidència total de trombosi de l'stent va ser del 3,6%, produint-se tots els casos ($n=3$) en pacients del grup DAPT ($16,0 \pm 3,8\%$ en DAPT i $0,0\%$ en TT, $p=0,001$, significació estadística). Es van observar diferències estadísticament significatives en la incidència d'esdeveniments MACE ($42,0 \pm 5,1\%$ en DAPT i $17,0 \pm 3,8\%$ en TT, $p=0,026$) i d'esdeveniments MAE ($53,0 \pm 5,1\%$ en DAP i $27,0 \pm 4,5\%$ en TT, $p=0,037$). La mortalitat

general va ser del 15,7% (26,32% en DAPT i 12,50% en TT, $p=0,149$), amb diferències no significatives entre els dos grups.

Taula 11. Característiques basals dels pacients amb FA sotmesos a ICP classificats pel tractament amb DAPT, TT i totals.

	DAPT (n=19)	TT (n=64)	Total (n=83)
Edat (anys), mitjana \pm DE	75,3 \pm 13,2	72,6 \pm 9,4	73,2 \pm 10,4
Dones, %	32	17	20
Fumadors, %	53	67	64
HTA, %	84	91	89
DM, %	32	39	37
Dislipèmia, %	58	61	60
MPOC, %	21	27	25
Vasculopatia perifèrica, %	11	20	18
Història d'IAM, %	11	11	11
ICP previ, %	16	33	29
CABG previ, %	5	6	6
CHA ₂ DS ₂ -VASc, mitjana \pm DE	3,47 \pm 1,74	3,17 \pm 1,70	3,24 \pm 1,71
CHA ₂ DS ₂ -VASc \geq 2, %	89	86	87
HAS-BLED	3,05 \pm 1,22	3,23 \pm 1,05	3,19 \pm 1,71
Pacients amb DES, %	21,1	39,1	34,9

En aquesta primera anàlisi, vam concloure que els pacients amb FA sotmesos a ICP i tractats amb DAPT o TT, presenten un elevat nombre de complicacions, i que la incidència total de complicacions va ser significativament superior en els pacients tractats amb DAPT comparada amb els pacients que van rebre TT ($p<0,05$), especialment la trombosi de l'stent i esdeveniments MACE i MAE (145).

Taula 12. Taxes de complicacions en els pacients tractats amb DAPT, TT i totals, respectivament.

	DAPT (n=19)	TT (n=64)	Total (n=83)
Embolisme sistèmic, n (%)	0 (0)	3 (4,7)	3 (4,8)
Ictus, n (%)	0 (0)	3 (4,7)	3 (4,8)
Embolisme total, n (%)	0 (0)	5 (7,8)	5 (6,0)
Hemorràgies totals, n (%)	3 (15,8)	8 (12,5)	11 (13,6)
Hemorràgies majors, n (%)	1 (6,3)	5 (7,8)	6 (7,2)
Hemorràgies menors, n (%)	2 (10,5)	3 (4,7)	5 (6,0)
Èxitus, n (%)	4 (21,6)	5 (7,8)	9 (10,8)

5.1.2. ÚS I RESULTATS DE LA TT AMB AVKS EN COMPARACIÓ AMB ACODS EN PACIENTS AMB FA SOTMESOS A ICP: 140 PACIENTS

Aquesta va ser la primera anàlisi que vam realitzar dels resultats clínics de seguretat i efectivitat en pacients amb FA sotmesos a ICP tractats únicament amb TT, bé fos amb AVKs o ACODs, amb pacients intervinguts tant a l'HUVH com a l'HUMV durant els anys 2014-2015.

De les bases de dades dels dos hospitals, es van identificar 236 pacients amb indicació d'anticoagulació oral, dels quals 140 pacients van ser tractats amb TT. Setanta-tres (52,1%) van rebre tractament amb AVKs i seixanta-set (47,9%) amb ACODs (dabigatran, rivaroxaban o apixaban).

Les característiques basals de la població preliminar de 140 pacients es mostren en la **taula 13**. Els pacients que van rebre tractament amb AVKs presentaven més freqüentment hipertensió, DM, dislipèmia, ICP previ i major risc de sagnat (puntuació HAS-BLED ≥ 3). El motiu de l'ICP per a tots els pacients va ser SCA en el 73,6% i angina estable en el 26,4%.

Taula 13. Característiques basals de la població preliminar d'estudi de 140 pacients segons el grup de tractament.

	Grup TT AVK (n=73)	Grup TT ACOD (n=67)
Edat, anys	72,7	74,6
Dones, %	19,1	17,9
Tabac, %	61,6	19,4
HTA, %	89,0	68,6
Diabetis, %	46,6	31,3
Història IAM, %	31,5	22,4
ICP previ, %	39,7	17,9
HAS-BLED ≥ 3 , %	89,0	52,2

En l'anàlisi multivariant de Cox, els pacients tractats amb AVKs van mostrar una taxa d'aparició d'hemorràgia major significativament major (11,5% en pacients amb AVKs i

1,5% amb ACODs, $p=0,02$; HR: 7,6; IC del 95%, 0,96 – 61,5, $p=0,05$). Es va observar una major incidència d'esdeveniments MAE en el grup AVK (33% AVK i 18% ACOD, $p=0,04$). No es van observar diferències significatives en l'aparició de MACE (25% AVKs i 16% ACOD, $p=0,23$) (146). Aquests resultats es troben representats en la **figura 8**.

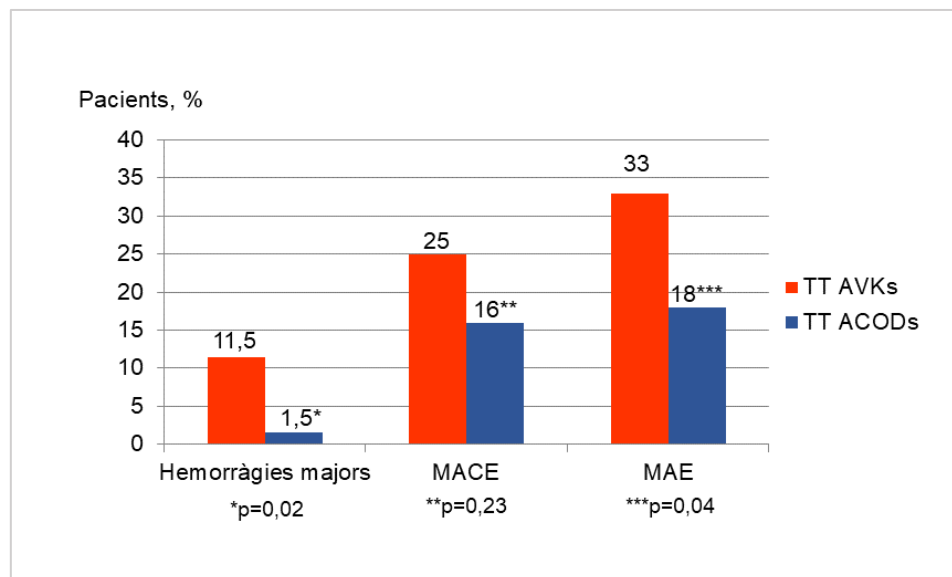


Figura 8. Incidència d'hemorràgies majors, esdeveniments MACE i MAE de la població de 140 pacients segons el grup de tractament

En l'anàlisi del risc d'aparició de la variable composta benefici clínic net durant un any de seguiment, els pacients tractats amb AVKs van mostrar un risc més elevat (HR ajustada: 2,18; IC del 95%, 1,07-4,41; $p=0,03$) en comparació amb els pacients tractats amb ACODs.

En aquesta població preliminar de 140 pacients, vam poder identificar que la TT amb AVKs va ser utilitzada preferentment en pacients amb perfil de risc cardiovascular i risc hemorràgic més elevats. A més, per primer cop, vam concloure que l'ús de la TT amb AVKs va ser associada a un pitjor benefici clínic net en comparació amb la TT amb ACODs, després d'ajustar les variables de confusió.

5.1.3. ÚS I RESULTATS DE LA TT AMB AVKS EN COMPARACIÓ AMB ACODS EN PACIENTS AMB FA SOTMESOS A ICP: 171 PACIENTS

Un cop vam ampliar la població a 171 pacients amb FA sotmesos a ICP i tractats amb TT, vam repetir les anàlisis estadístiques. Cent dos pacients van rebre tractament amb AVK i 69 ho van fer amb ACODs. Les característiques basals d'aquesta població es mostren en la **taula 14** (147).

Taula 14. Característiques basals de la població de 171 pacients segons el grup de tractament.

Característiques	Grup TT AVK (n = 102)	Grup TT ACOD (n = 69)	Valor p
Edat (anys), mitjana ± DE	72,7 ± 8,8	74,6 ± 8,0	0,140
Sexe femení, n (%)	21 (20,6)	12 (17,4)	0,377
Tabac, n (%)	63 (61,8)	15 (21,7)	<0,001
Hipertensió arterial, n (%)	91 (89,2)	48 (69,6)	<0,001
Diabetis mellitus, n (%)	42 (41,2)	22 (31,9)	0,142
Dislipèmia, n (%)	67 (65,7)	28 (40,6)	0,001
MPOC, n (%)	28 (27,5)	10 (14,5)	0,033
Insuficiència renal, n (%)	32 (31,4)	16 (23,2)	0,160
Vasculopatia perifèrica, n (%)	20 (19,6)	9 (13,0)	0,181
IAM previ, n (%)	27 (26,5)	16 (23,2)	0,382
CABG previ, n (%)	9 (8,8)	7 (10,3)	0,473
ICP previ, n (%)	36 (35,3)	14 (20,3)	0,025
AVC previ, n (%)	11 (10,8)	10 (14,5)	0,310
Puntuació CHADS ₂ VASC ₂ , mitjana ± DE	3,65 ± 1,69	3,3 ± 1,65	0,190
Puntuació HAS-BLED, mitjana ± DE	3,33 ± 1,00	2,70 ± 1,05	<0,001
Angina inestable, n (%)	71 (69,6)	47 (68,1)	0,483

De manera similar a l'anàlisi anterior, els pacients que van rebre tractament amb TT amb AVKs presentaven més freqüentment hipertensió, dislipèmia, MPOC i eren més freqüentment fumadors en comparació amb els pacients en tractament amb TT amb ACOD. En quant als riscos embòlic i hemorràgic, els pacients tractats amb AVK presentaven un major risc de sagnat ($p < 0,001$ en la puntuació HAS-BLED) però el risc embòlic va ser comparable entre els dos grups ($p = 0,190$ en la puntuació CHADS₂VASC₂).

Les complicacions de la població de 171 pacients, totals i per grups de tractament, de la població de 171 pacients, es mostren a la **taula 15**. Destaca que el 40,4% dels pacients van presentar alguna complicació durant el seguiment a un any.

Taula 15. Resultats clínics al cap d'un any de seguiment de la població de 171 pacients segons el grup de tractament.

	TT AVK (n = 102)	TT ACOD (n = 69)	Total (n = 171)
Hemorràgies majors, n (%)	14 (13,7)	2 (2,9)	16 (9,4)*
Hemorràgies menors, n (%)	18 (17,6)	6 (8,7)	24 (14,0)
Embolisme sistèmic, n (%)	1 (1,0)	0 (0)	1 (0,6)
Ictus, n (%)	5 (4,9)	3 (4,3)	8 (4,7)
Trombosis de l'stent, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndrome coronària aguda, n (%)	11 (10,8)	7 (10,1)	18 (10,5)
Esdeveniments cardíacs majors, MAE, n (%)	23 (22,5)	12 (17,4)	35 (20,5)
Mortalitat cardiovascular, n (%)	7 (6,9)	4 (5,8)	11 (6,4)

* $p < 0,05$

En termes de seguretat, 16/171 pacients (9,4%) van presentar hemorràgies majors i 24/171 (14,0%) hemorràgies menors (147). Els pacients en tractament amb AVK van mostrar una incidència superior d'hemorràgies majors (13,7% en AVK davant 2,9% en ACODs, $p = 0,013$) (**figura 9**), però no es van observar diferències significatives en la incidència d'hemorràgies menors entre grups de tractament (17,6% AVK davant 8,7% ACODs, $p = 0,074$).

També es va fer una anàlisi d'una variable isquèmica composta per mort cardiovascular, IAM o trombosi d'stent i no es van trobar diferències entre grups (HR ajustada, 0,99; IC del 95%: 0,30 - 3,26; $p=0,9$).

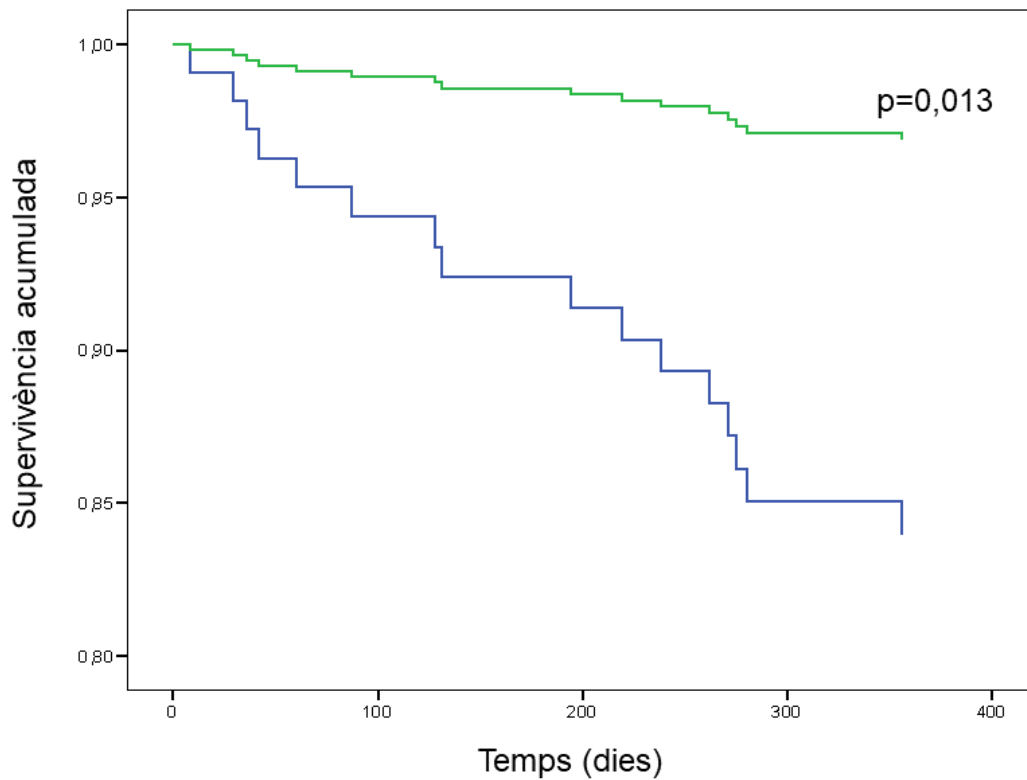


Figura 9. Supervivència acumulada d'hemorràgies majors en la població de 171 pacients fins a 12 mesos de seguiment

En termes d'eficàcia, es van produir esdeveniments MACE en 35 pacients (20,5%), sense diferències significatives entre grups (22,5% AVKs davant ACODs 17,4%, $p=0,267$) (**figura 10**). No es va produir cap trombosi d'stent en tota la cohort durant el seguiment.

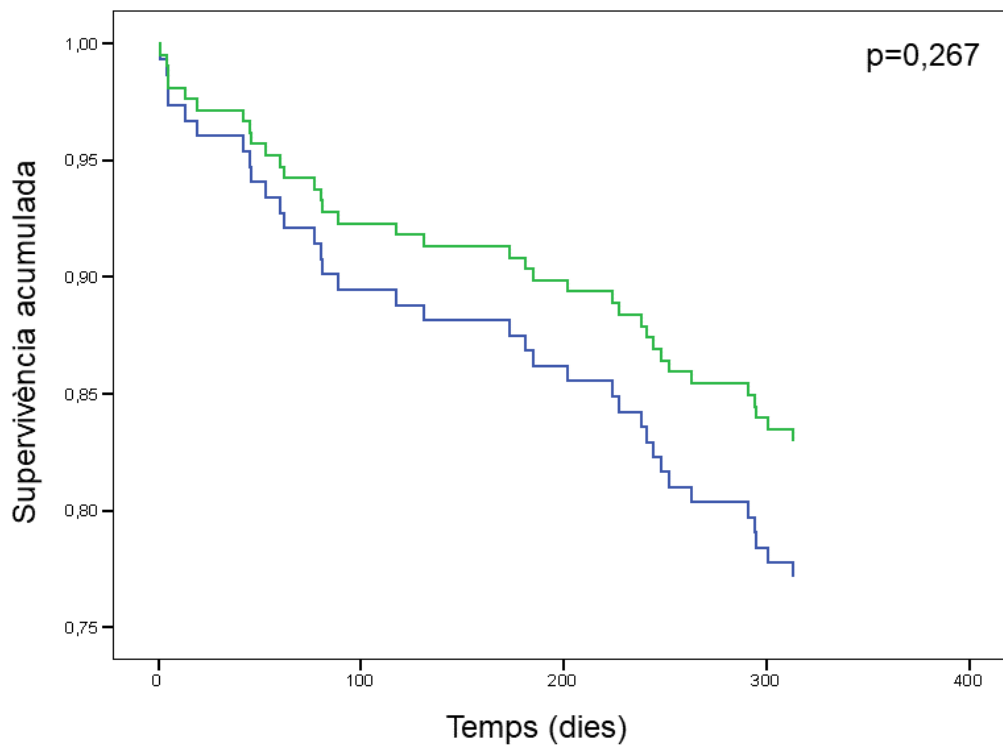


Figura 10. Supervivència acumulada d'esdeveniments MACE en la població de 171 pacients fins a 12 mesos de seguiment

Finalment, 13 pacients (7,6%) van morir durant el seguiment. En quant a les morts de causa cardiovascular, la seva incidència no va diferir significativament entre els grups de tractament ($p=0,523$).

Amb l'augment de la n , se segueix observant un elevat nombre de complicacions durant el seguiment de 12 mesos dels pacients amb FA sotmesos a ICP tractats amb TT. Els pacients tractats amb AVKs de la nostra població seguien presentant un pitjor perfil de risc cardiovascular, i per primer cop s'evidencia una major incidència d'hemorràgies majors associada a la TT amb AVKs en comparació amb els pacients tractats amb ACODs.

5.2. RESULTATS DE LA COHORT DEFINITIVA

5.2.1. DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ

Es va partir d'un registre inicial de 5269 pacients sotmesos a ICP en el qual es van revisar les històries clíniques dels pacients per conèixer si presentaven diagnòstic de FA. En aquest registre, s'hi van identificar 545 pacients amb diagnòstic de FA. D'aquests, 252 pacients van ser donats d'alta amb prescripció de TT, 195 van ser donats d'alta amb DAP i 30 van ser donats d'alta amb un anticoagulant oral i un únic agent antiplaquetari. Els 68 pacients restants van rebre altres règims de medicació (ús d'anticoagulants no administrats per via oral (heparina), monoteràpia amb un anticoagulant oral) o bé no va ser possible obtenir les dades de medicació a l'alta.

Es van identificar els pacients tractats entre el gener de 2013 i el febrer de 2016 i es van excloure els pacients tractats anterioritat a aquest període (2010-2012).

Després de revisar les característiques dels 252 pacients que van rebre TT a l'alta, es van excloure els pacients que no complien els criteris de selecció (majoritàriament, per la impossibilitat de disposar d'un seguiment de la història clínica durant un mínim de 12 mesos des de l'ICP).

Finalment, a l'estudi, es van incloure 187 pacients amb FA sotmesos a ICP amb implantació d'stent, que van rebre TT i complien els criteris de selecció de l'estudi. Dels 187, 85 pacients van rebre TT amb un ACOD i 102 van rebre TT amb un AVK (proporció 1: 1,2). A la **Figura 11** s'esquematitza el procés de selecció i inclusió de pacients.

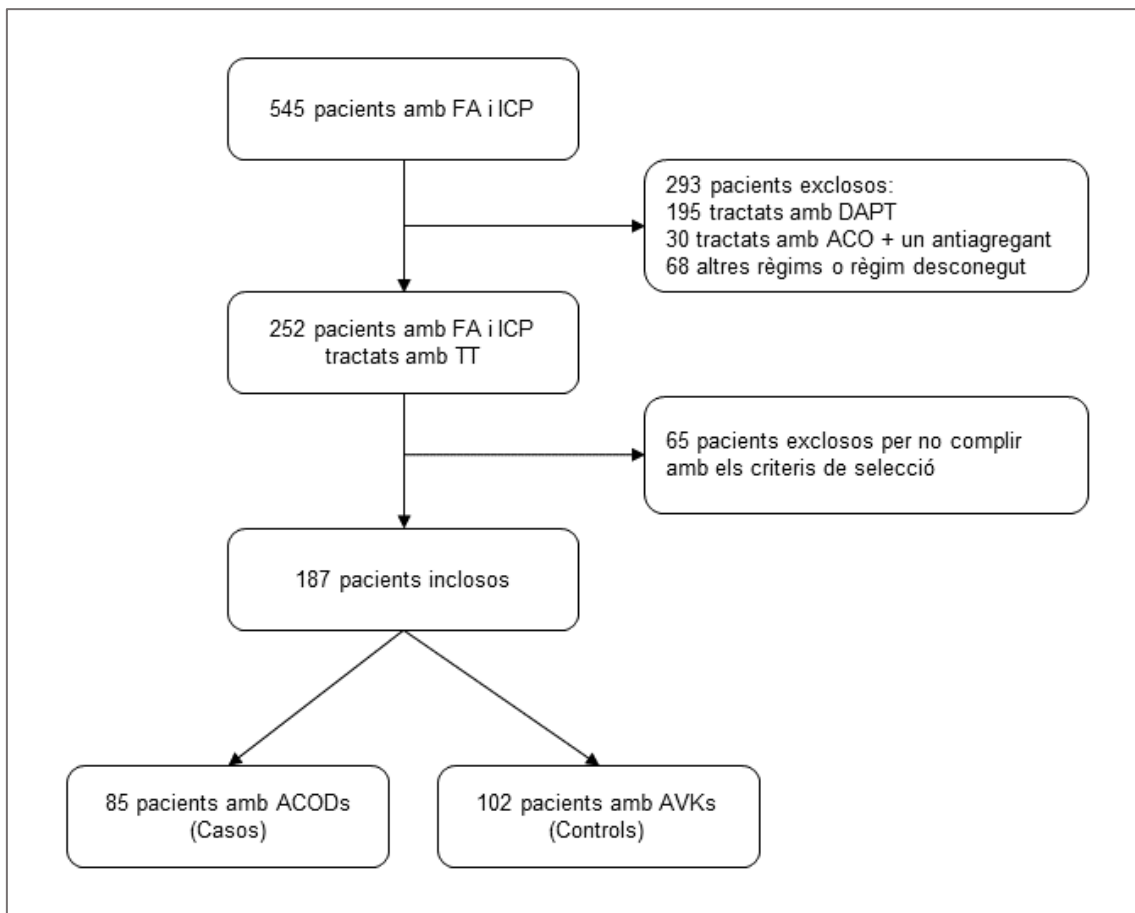


Figura 11. Diagrama de flux de la selecció de pacients de l'estudi

Les característiques basals de la població total es mostren a la **Taula 16**. Dels 187 pacients inclosos a l'estudi, 153 (81,9%) eren homes i 34 (18,1%) dones. L'edat mitjana va ser de $73,8 \pm 8,4$ anys, amb un interval d'edat dels 42 als 88 anys. Més de la meitat dels pacients presentaven HTA (79,7%), dislipèmia (54,6%), i FA permanent (59,9%). Aproximadament un terç dels pacients tenien DM (36,7%) i història clínica d'ICC (34,8%). El 41,7% eren fumadors. Cinquanta-cinc pacients (29,4%) havien estat sotmesos a un ICP amb anterioritat i quaranta-vuit pacients (25,7%) tenien antecedents de IAM. El motiu de l'ICP objecte d'estudi va ser la presentació d'un esdeveniment índex de SCA en 132 pacients (70,6%).

El 90,4% dels pacients presentava una puntuació de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$. Aquesta puntuació indica un percentatge de risc de presentar un AVC (ictus) per any igual o superior al 2,2%, és a dir, un risc d'ictus anual moderat o alt (45).

En quant al risc de sagnat, pràcticament dos terços dels pacients inclosos a l'estudi (129 pacients, 69,1%) presentaven una puntuació HAS-BLED de 3 o més punts, indicadora d'un alt risc de sagnat (36).

Taula 16. Característiques basals de la població total d'estudi de 187 pacients.

Característiques	Població total (n = 187)
Edat (anys), mitjana \pm DE	73,8 \pm 8,4
Sexe femení, n (%)	34 (18,1)
Tabac, n (%)	78 (41,7)
Hipertensió arterial, n (%)	149 (79,7)
Diabetis mellitus, n (%)	68 (36,7)
Dislipèmia, n (%)	102 (54,6)
MPOC, n (%)	39 (20,9)
Insuficiència renal, n (%)	50 (26,7)
Vasculopatia perifèrica, n (%)	30 (16,0)
IAM previ, n (%)	48 (25,7)
Història ICC, n (%)	65 (34,8)
CABG previ, n (%)	16 (8,6)
ICP previ, n (%)	55 (29,4)
AVC previ, n (%)	21 (11,2)
FE (%), mitjana \pm DE	45,9 \pm 13,1
FE \leq 40%, n (%)	67 (35,8)
Tipus de FA	
Paroxística, n (%)	75 (40,1)
Permanent, n (%)	112 (59,9)
Puntuació CHADS ₂ VASC ₂ , mitjana \pm DE	3,5 \pm 1,7
Puntuació CHADS ₂ VASC ₂ \geq 2, n (%)	169 (90,4)
Puntuació HAS-BLED, mitjana \pm DE	3,06 \pm 1,0
Puntuació HAS-BLED \geq 3, n (%)	129 (69,1)
Presentació clínica	
Malaltia coronària estable, n (%)	55 (29,4)
SCA, n (%)	132 (70,6)
IAMEST, n (%)	59 (31,6)
IAMSEST, n (%)	74 (39,6)

Les característiques basals dels pacients segons el grup de tractament es detallen a la **Taula 17**. De forma significativa, més pacients del grup AVK eren fumadors i presentaven HTA, dislipèmia i MPOC en comparació amb els pacients que van rebre ACODs. En contrast, la població en el grup ACOD estava més envellida en comparació amb el grup AVK (mitjana de $75,1 \pm 7,7$ anys el grup ACODs; $72,6 \pm 8,8$ anys el grup AVK, $p = 0,048$).

En quant al risc d'ictus, no es van observar diferències en la proporció de pacients que presentava una puntuació de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ (risc moderat o elevat) entre els dos grups (91,2% pels pacients amb AVK i 89,4% pels pacients amb ACOD, $p = 0,684$).

Els pacients assignats a rebre AVKs presentaven puntuacions HAS-BLED més elevades en comparació amb els pacients que van ser prescrits ACODs ($3,3 \pm 1,0$ pels pacients amb AVK enfront $2,7 \pm 0,9$ pels pacients amb ACOD, $p < 0,001$) i més freqüentment presentaven puntuacions $\text{HAS-BLED} \geq 3$ (83,3% enfront 51,7%; $p < 0,001$). És a dir, més pacients en el grup d'AVK presentaven un alt risc de sagnat en comparació amb el grup d'ACODs. L'anàlisi estadística completa de la descripció de la població definitiva es detalla a l'**Annex 9.5.1**.

Taula 17. Característiques basals de la població d'estudi segons el grup de tractament.

Característiques	Grup TT AVK (n = 102)	Grup TT ACOD (n = 85)	Valor p
Edat (anys), mitjana \pm DE	72,6 \pm 8,8	75,1 \pm 7,7	0,048
Sexe femení, n (%)	21 (20,6)	13 (18,6)	0,614
Tabac, n (%)	63 (61,7)	15 (17,6)	<0,001
Hipertensió arterial, n (%)	91 (89,2)	58 (68,2)	<0,001
Diabetis mellitus, n (%)	42 (41,1)	26 (30,6)	0,134
Dislipèmia, n (%)	67 (65,7)	35 (41,2)	0,001
MPOC, n (%)	28 (27,4)	11 (12,9)	0,015
Insuficiència renal, n (%)	32 (31,4)	18 (21,2)	0,117
Vasculopatia perifèrica, n (%)	20 (19,6)	10 (11,8)	0,146
IAM previ, n (%)	27 (26,5)	21 (24,7)	0,783

Història ICC, n (%)	39 (38,2)	26 (30,6)	0,274
CABG previ, n (%)	9 (8,8)	7 (8,2)	0,886
ICP previ, n (%)	36 (35,3)	19 (22,3)	0,053
AVC previ, n (%)	11 (10,8)	10 (11,8)	0,833
FE (%), mitjana (\pm DE)	47,5 \pm 13,1	43,9 \pm 11,2	0,047
FE \leq 40%, n (%)	29 (28,4)	38 (44,7)	0,021
Tipus de FA:			
Paroxística, n (%)	47 (46,1)	28 (32,9)	0,068
Permanent, n (%)	55 (53,9)	57 (67,1)	
Puntuació CHADS ₂ -VASc ₂ , mitjana (\pm DE)	3,6 \pm 1,7	3,2 \pm 1,6	0,080
Puntuació CHADS ₂ -VASc ₂ \geq 2, n (%)	93 (91,2)	76 (89,4)	0,684
Puntuació HAS-BLED, mitjana \pm DE	3,3 \pm 1,0	2,7 \pm 0,9	<0,001
Puntuació HAS-BLED \geq 3, n (%)	85 (83,3)	44 (51,7)	<0,001
Presentació clínica:			
Malaltia coronària estable, n (%)	31 (30,4)	24 (28,2)	0,747
SCA, n (%)	71 (69,6)	61 (71,8)	
IAMEST, n (%)	29 (28,4)	30 (35,3)	0,382
IAMSEST, n (%)	42 (41,2)	32 (37,6)	

Les característiques del procediment durant la intervenció índex es mostren a la **taula 18**. El nombre de vasos afectats per pacient va ser homogeni entre els pacients dels dos grups, amb una mitjana de $1,9 \pm 0,8$ vasos. En relació amb el punt d'accés arterial per realitzar l'ICP, els pacients del grup AVKs van tenir majoritàriament un accés radial (92,2%) en comparació amb els pacients del grup ACODs (41,2%), en el qual la distribució entre els dos tipus d'accés (femoral i radial) va ser més homogènia. El nombre mitjà d'stents implantats en tota la cohort va ser de $1,6 \pm 1,1$, sense diferències entre grups.

Taula 18. Característiques del procediment d'ICP segons el grup de tractament.

Característiques	Grup TT AVK (n = 102)	Grup TT ACOD (n = 85)	Valor p
Número de vasos afectats per pacient, mitjana \pm DE	1,9 \pm 0,8	1,9 \pm 0,8	0,947
Punt d'accés arterial			
Accés femoral, n (%)	8 (7,8)	50 (58,8)	<0,001
Accés radial, n (%)	94 (92,2)	35 (41,2)	
Número d'stents implantats, mitjana \pm DE	1,5 \pm 0,9	1,8 \pm 1,3	0,037
Tipus d'stent implantat			
Stent farmacoactiu, SFA (<i>drug-eluting stent</i>), n (%)	42 (41,2)	45 (52,9)	0,108
Stent convencional metàl·lic, SM (<i>bare metal stent</i>), n (%)	60 (58,8)	40 (47,1)	

Els detalls del règim antitrombòtic a l'alta es detallen a la **taula 19**. Pràcticament la totalitat dels pacients va rebre àcid acetilsalicílic (cent vuitanta-sis pacients, 99,5%). L'inhibidor P2Y12 més utilitzat en combinació amb l'AAS va ser el clopidogrel (181 pacients, 97,3%). Sis pacients van rebre ticagrelor en combinació amb AAS (3,2%) i dos pacients van rebre altres combinacions d'antiagregants (un d'ells, clopidogrel i triflusal, i l'altre, AAS i triflusal).

La durada mitjana de la TT va ser de 133 dies [1 - 365 dies] per als pacients que van rebre AVKs i 139 dies [14 - 365 dies] per a pacients amb ACODs, sense diferència estadística entre grups ($p = 0,78$). Més detalladament, 118 pacients (63,1%) van rebre la TT durant un període de <180 dies, 24 pacients (12,8%) durant 180 dies i 45 pacients (24,1%) durant >180 dies, dels quals 42 (22,4%) ho van fer durant 365 dies (1 any).

En els pacients que van rebre TT amb ACODs, l'anticoagulant més utilitzat va ser apixaban (52,9%), seguit de rivaroxaban (30,6%) i dabigatran (16,5%).

Entre els pacients inicialment tractats amb TT amb AVKs, es van observar 14 casos de *switch* o canvi de fàrmac anticoagulant a ACOD, dels quals 4 van acabar rebent apixaban, 3 dabigatran i 7 rivaroxaban. Aquest canvi es va produir al cap d'un període mitjà de $121 \pm 88,4$ dies. Un pacient que inicialment va rebre TT amb dabigatran, se li va canviar la pauta a TT amb apixaban al cap de 71 dies de tractament. No es va

detectar cap switch de pacients tractats amb TT amb ACODs a TT amb AVK durant el període de seguiment.

Taula 19. Detalls del règim antitrombòtic segons el grup de tractament.

Característiques	Grup TT AVK (n = 102)	Grup TT ACOD (n = 85)	Total (n = 187)
Ús d'anticoagulants orals abans de l'ICP, n (%)	67 (65,7)	51 (60,0)	118 (63,1)
Antiagregants prescrits a l'alta			
Àcid acetilsalicílic, n (%)	102 (100)	84 (98,8)	186 (99,5)
Clopidogrel, n (%)	99 (97,0)	82 (96,5)	181 (97,3)
Ticagrelor, n (%)	2 (2,0)	4 (4,7)	6 (3,2)
Altres antiagregants, n (%)	1 (1,0)	1 (1,2)	2 (1,1)
Tipus d'ACOD	-	85	85
Apixaban, n (%)	-	45 (52,9)	
Dabigatran, n (%)	-	14 (16,5)	
Rivaroxaban, n (%)	-	26 (30,6)	
Durada triple teràpia (dies), mitjana [rang]	133 [1 – 365]	139 [14 – 365]	136 [1 – 365]

5.2.2. RESULTATS DE LES VARIABLES CLÍNiques

5.2.2.1. Seguretat

Esdeveniments hemorràgics

Es van identificar esdeveniments hemorràgics en 43/187 pacients (23,0%) durant el període de seguiment: 11 en els pacients tractats amb ACODs (12,9%) i 32 en els pacients tractats amb AVK (31,4%).

En l'anàlisi estadística, la taxa d'esdeveniments hemorràgics totals als 12 mesos va ser significativament menor en el grup de pacients tractats amb ACOD en comparació amb els pacients tractats amb AVKs (12,9% en ACODs vs 31,4% en AVKs; HR ajustada, 0,39; IC del 95%, 0,19 - 0,83, $p=0,014$) (**Taula 20**). A la **figura 12** es representen les corbes d'incidència acumulada d'hemorràgies totals als 12 mesos de seguiment, respectivament.

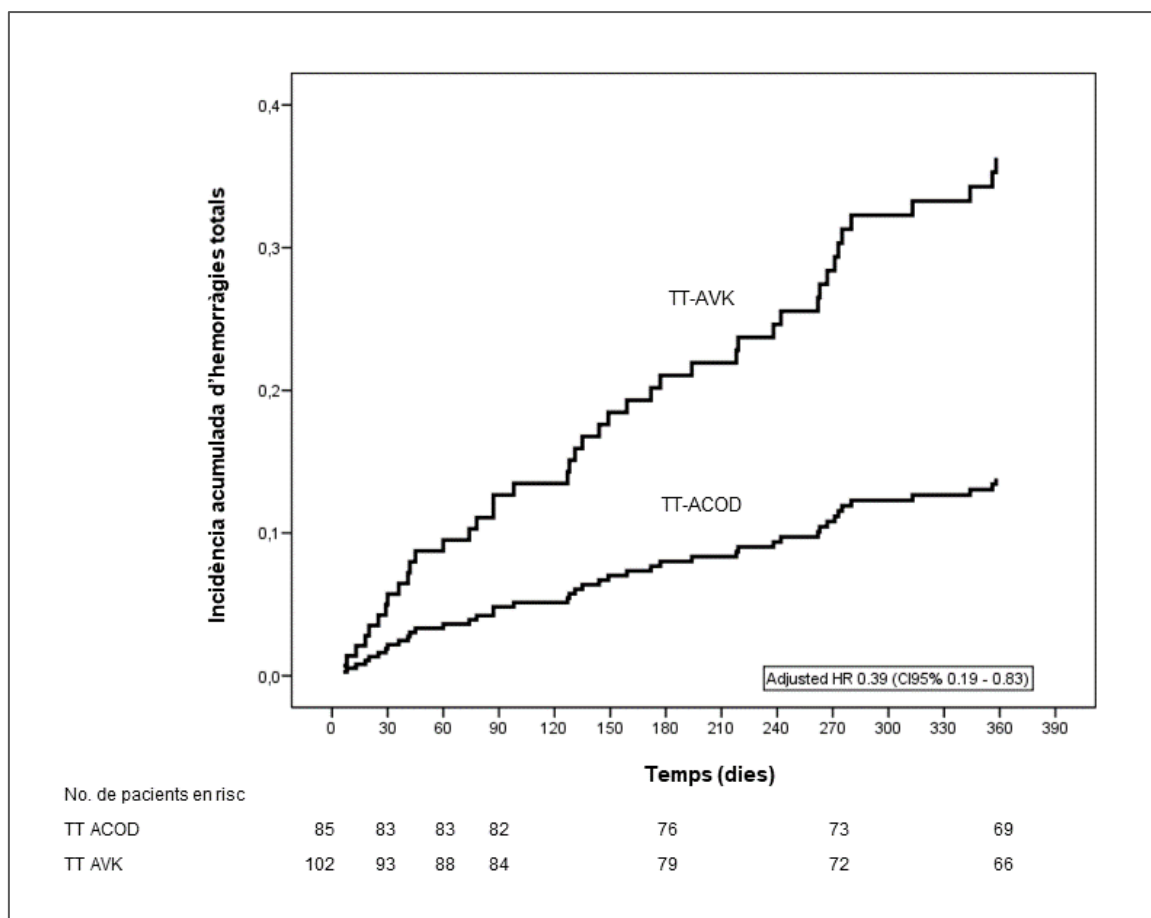


Figura 12. Incidència acumulada d'hemorràgies totals fins a 12 mesos de seguiment

Taula 20. Resultats clínics al cap d'un any de seguiment segons el grup de tractament.

	TT AVK (n=102)	TT ACOD (n=85)	Hazard Ratio (IC del 95%)	Valor p	Hazard Ratio ajustada (IC del 95%)	Valor p ajustat
Esdeveniments hemorràgics totals	32 (31,4)	11 (12,9)	0,36 (0,18 – 0,71)	0,003	0,39 (0,19 – 0,83)	0,014
Hemorràgies majors	14 (13,7)	3 (3,5)	0,23 (0,07 – 0,81)	0,016	0,23 (0,19 – 0,86)	0,028
Hemorràgies menors	18 (17,6)	7 (8,2)	0,42 (0,18 – 1,00)	0,051	0,45 (0,18 – 1,14)	0,092
Esdeveniments tromboembòlics totals	5 (4,9)	3 (3,5)	0,69 (0,16 – 2,87)	0,607	0,73 (0,16 – 3,32)	0,682
Esdeveniments adversos cardíacs majors, <i>MACE</i>	23 (22,5)	14 (16,5)	0,68 (0,35 – 1,33)	0,261	0,67 (0,33 – 1,37)	0,273
Esdeveniments adversos majors, <i>MAE</i>	31 (30,4)	18 (21,2)	0,63 (0,35 – 1,12)	0,114	0,63 (0,34 – 1,18)	0,404
Benefici clínic net	31 (30,4)	17 (20,0)	0,59 (0,33 – 1,07)	0,081	0,61 (0,32 – 1,15)	0,124
Mortalitat global	8 (7,8)	6 (7,1)	0,87 (0,30 – 2,51)	0,796	0,86 (0,27 – 2,68)	0,794
Mortalitat cardiovascular	7 (6,9)	5 (5,9)	0,83 (0,26 – 2,60)	0,742	0,80 (0,23 – 2,76)	0,228

Nota: Els resultats es mostren com a número (%). Nombre de primers esdeveniments (% d'estimació de Kaplan-Meier) i Hazard ratios amb intervals de confiança del 95% de les regressions de Cox. HR ajustada (IC del 95%) a partir de la regressió de Cox ajustada per l'edat, IAM previ, presentació clínica amb SCA, puntuació HAS-BLED, puntuació CHADS2VASC2 i lesió de múltiples vasos.

Les anàlisis estadístiques completes dels resultats clínics es detallen a l'**Annex 9.5.2**.

Les descripcions dels esdeveniments hemorràgics amb les anotacions de les històries clíniques es mostren a les **taules 21 i 22**, que corresponen a les hemorràgies majors i menors, respectivament. Les hemorràgies menors més freqüents van ser, per ordre decreixent de freqüència: epistaxis (8 casos), hemorràgies bucals (6 casos), hematomes (5 casos), hematúria (3 casos) i hemorràgia conjuntival (2 casos). Les hemorràgies majors més freqüents van ser: hemorràgies digestives (10 casos) i anèmies greus/anemització (8 casos). Set pacients van patir més d'un episodi hemorràgic diferent.

La taxa d'hemorràgies majors va ser més elevada en el grup de pacients tractats amb AVKs, mostrant significació estadística (3,5% en ACODs vs 13,7% en AVKs; HR ajustada, 0,23; IC del 95%, 0,19 - 0,86, $p=0,028$). A la **figura 13** es representen les corbes d'incidència acumulada d'hemorràgies majors als 12 mesos de seguiment, respectivament.

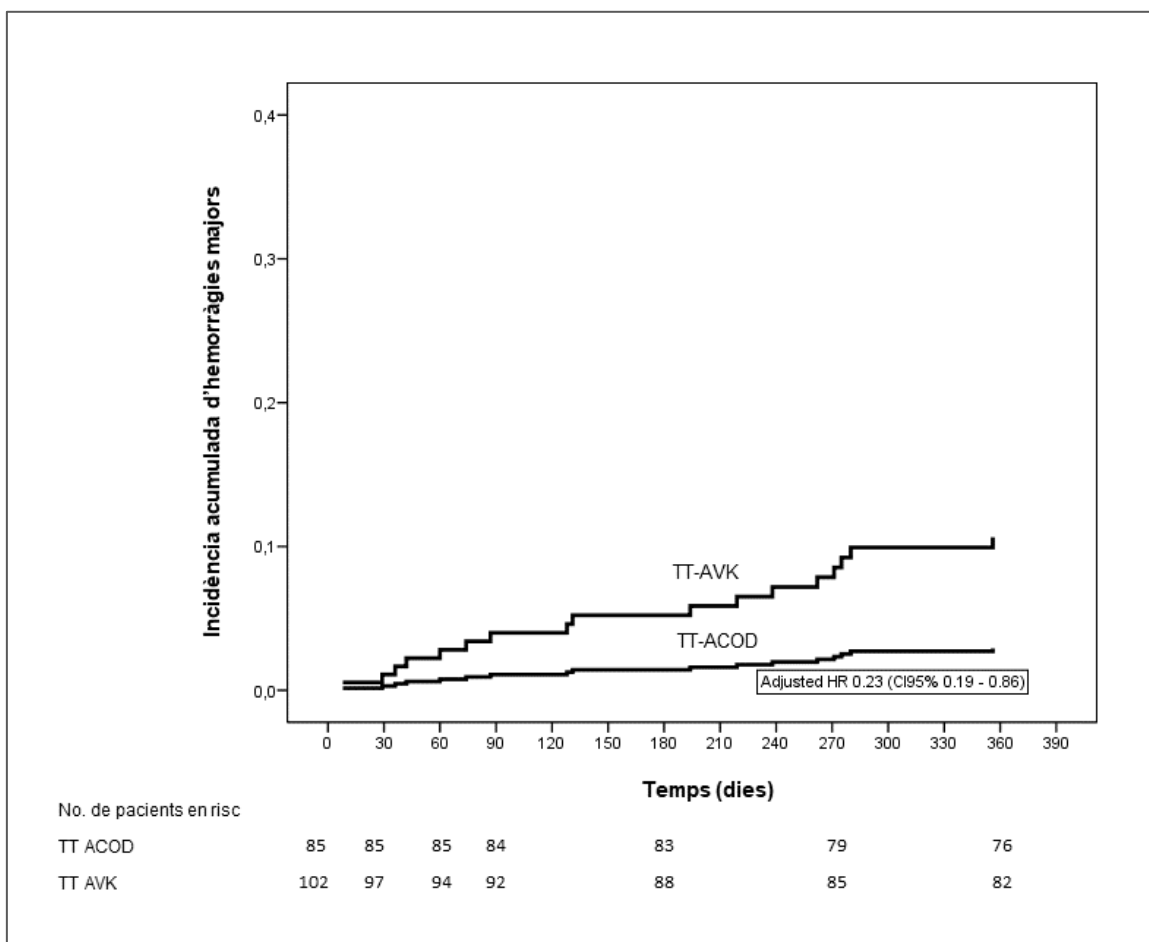


Figura 13. Incidència acumulada d'hemorràgies majors fins a 12 mesos de seguiment

Taula 21. Descripció detallada de les hemorràgies majors detectades en tots els pacients durant els 12 mesos de seguiment.

Hemorràgies majors de localització interna
Traumatisme cranioencefàlic amb hematoma subdural agut a l'hemisferi esquerre
Hematoma subdural frontal esquerra agut posterior a traumatisme cranioencefàlic
Hematoma subdural no traumàtic
Ictus hemorràgic agut. Hematoma intracranial profund en ganglis basals.
Hemorràgia subaracnoidal i hematoma intraparenquimatós (2016.07.01). Hematoma crònic d'origen post-traumàtic
Anèmia normocítica que requereix transfusió
Anèmia severa amb transfusió de 6CH
Anèmia multifactorial
Hemorràgies majors de localització interna exterioritzades
Hemorràgia digestiva alta / Rectorràgia
Hematèmesis i deposicions negres
Hemorràgia digestiva en forma de melenes i anemització
Hematoma renal secundari a un cop al flanc esquerre i hematúria
Hemorràgia digestiva que va precisar transfusió.
Rectorràgies per hemorroides internes i anèmia secundària que va requerir transfusions.
Melena, hemorràgia digestiva alta, anemització, transfusió.
Ingrés per anèmia en probable relació amb sagnat digestiu crònic. Es transfonen dos concentrats d'hematies i es posa ferro.
Anèmia severa d'origen mixt amb transfusió d'hemoderivats (component microhemorràgic digestiu), sagnat digestiu. Angor hemodinàmica secundària a anèmia.
Anemització per sagnat digestiu.
Hemorràgia digestiva alta (melenes)
Melenes en probable relació amb anticoagulació

En quant a la taxa d'hemorràgies menors, la diferència detectada entre grups de tractament, lleugerament superior en el grup amb AVKs, no va assolir significació estadística (8,2% en ACODs vs 17,6% en AVKs, HR ajustada, 0,45; IC del 95%, 0,18 - 1,14, p=0,092) (**Taula 20**).

Taula 22. Descripció detallada de les hemorràgies menors detectades en tots els pacients durant els 12 mesos de seguiment.

Hemorràgies menors de localització interna
Petèquies
Hematoma post cateterisme (segon temps)
Hematomes en les cuixes
Hematomes en teixit subcutani
Hematomes en avantbraços i al dors per petits traumatismes
Hematoma contingut a la fàscia muscular del sartori
Diàtesis hemorràgica iatrogènica (anticoagulada)
Síndrome anèmic crònic multifactorial
Hemorràgies menors de localització interna exterioritzades
Epistaxis (8 pacients)
Hematúria / Hematúria macroscòpia (3 pacients)
Hemorràgia conjuntival (hiposfagma) (2 pacients)
Hemorràgies bucals (6 pacients) incloent gingivorràgia (1); hemorràgia per erosió en cavitat oral (mucosa gingival) (1); sagnat gingival (2); sagnat de queixal (1); Hemorràgia gingival posterior a caiguda en domicili (1)
Expectoració hemoptoica
Presència de sang en femta
Hemorràgia digestiva d'origen no filiat.
Melenes i hemorroides externs

Esdeveniments adversos majors

Divuit pacients tractats amb ACODs (21,2%) i 31 pacients tractats amb AVKs (30,4%) van patir un esdeveniment MAE (mort cardiovascular, trombosis de l'stent, IAM, ictus o embolisme sistèmic, TVR i esdeveniments hemorràgics majors o menors). Tot i aquesta diferència en la taxa de MAEs, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre grups (HR ajustada, 0,63; IC del 95%, 0,34 - 1,18, $p=0,404$) (taula 20 i figura 14).

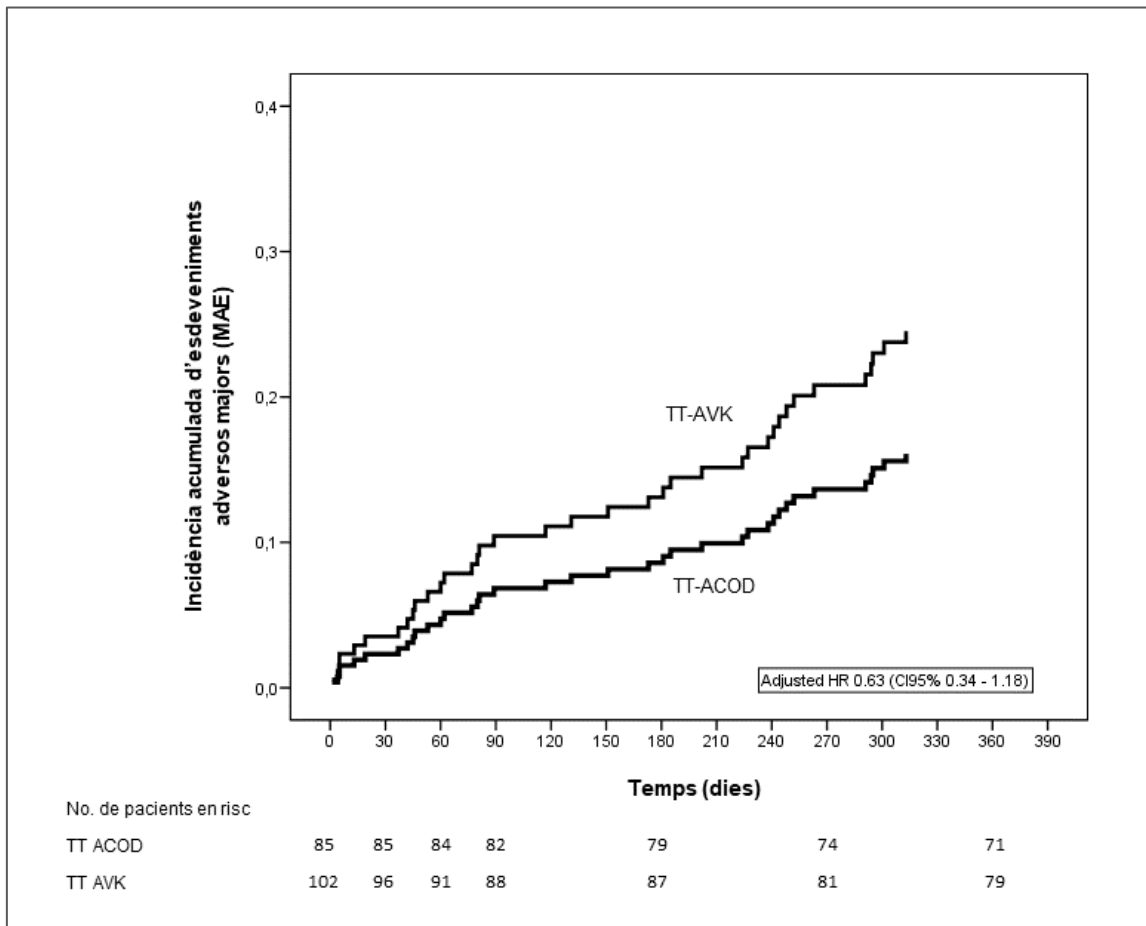


Figura 14. Incidència acumulada d'esdeveniments MAE fins a 12 mesos de seguiment

5.2.2.2. Efectivitat

Els resultats clínics d'efectivitat dels 12 mesos de seguiment es resumeixen a la **taula 20**. La taxa de la variable composta d'eficàcia MACE (trombosis de l'stent, IAM, nova TVR, ictus o embolisme sistèmic i mort cardiovascular) va ser del 16,5% dels pacients tractats amb ACOD i el 22,5% dels pacients tractats amb AVK, sense trobar-se diferències estadísticament significatives entre grups (HR ajustada, 0,67; IC del 95%, 0,33 - 1,37, $p=0,273$), demostrant un perfil d'eficàcia comparable.

No es van produir esdeveniments de trombosis d'stent durant el període de seguiment i les taxes d'esdeveniments tromboembòlics totals van ser similars entre grups (3,5% en ACODs i 4,9% en AVKs; HR ajustada, 0,73; IC del 95%, 0,16 - 3,32, $p=0,682$).

Les taxes d'ictus van ser baixes i similars entre els 2 grups, tot i que els pacients amb AVKs van mostrar una tendència a una incidència més gran d'ictus (3,5% per ACODs i 4,9% per AVKs). L'embolisme perifèric va ser rar i només es va produir en un pacient del grup AVK (1/102) i en cap del grup ACOD (0/85).

La incidència de SCA durant el seguiment va ser similar en els 2 grups (9/85 pacients amb ACOD [10,6%] i 11/102 amb AVK [10,8%], $p=0,966$). La incidència de TVR després de l'ICP va ser baixa en els dos grups (3/85 pacients amb ACOD [3,5%] i 5/102 pacients amb AVK [4,9%], $p=0,646$).

5.2.2.3. Benefici clínic net

La incidència de la variable composta benefici clínic net va ser del 20,0% en el grup ACOD en comparació amb el 30,4% en el grup AVK, malgrat que aquesta diferència no van assolir significació estadística (HR ajustada, 0,59; IC del 95%, 0,33 - 1,07; $p=0,081$).

5.2.2.4. Mortalitat

Catorze pacients (7,5%) van morir durant el seguiment. Les causes de la mort van ser de tipus cardiovascular en 12 (6,4%) pacients i altres causes en 2 (1,1%) pacients. A les **taules 23 i 24** es detallen les causes de mort, de causa cardiovascular i per altres causes, respectivament, per cada pacient individual segons la informació extreta dels informes d'èxitus. La taxa de mortalitat global (per qualsevol causa) va ser comparable entre els dos grups de tractament (7,1% ($n=6$) en el grup ACOD i 7,8% ($n=8$) en el grup

AVK, HR ajustada, 0,86; IC del 95%, 0,27 - 2,68; $p = 0,794$), de la mateixa manera que la taxa de mortalitat per causa cardiovascular (5,9% (n=5) en ACOD i 6,9% (n=7) en AVK, HR ajustada, 0,80; IC del 95%, 0,23 – 2,76; $p = 0,228$). Dos pacients van morir mentre estaven hospitalitzats.

Taula 23. Descripció detallada de les causes individuals de mortalitat de causa cardiovascular i les dates de l'esdeveniment extreptes dels informes d'èxitus i notes de les històries clíniques per a tota la cohort.

Mortalitat de causa cardiovascular (n = 12 pacients)	Data
IAM anterior. Shock cardiogènic. Accident vascular cerebral.	14/07/2014
Traumatisme cranioencefàlic amb hematoma subdural agut hemisfèric esquerre.	15/05/2015
Mort sobtada.	15/05/2015
Mort sobtada post-IAM.	15/05/2015
Convalescència post-IAM no localitzable Killip III.	04/09/2015
Shock cardiogènic. Bloqueig auriculoventricular complet. Cardiopatia isquèmica. IAM no localitzable per bloqueig de branca esquerra.	07/06/2014
Insuficiència cardíaca.	05/06/2015
Aturada cardiorespiratòria.	03/09/2015
Mort sobtada en domicili.	30/05/2016
Pneumònia i SCASEST.	22/04/2016
Hematoma intracranial profund en ganglis basals. Insuficiència cardíaca descompensada. Embòlia arterial i IR aguda.	28/09/2013
Aturada cardiorespiratòria.	24/09/2016

Taula 24. Descripció detallada de les causes individuals de mortalitat de causa no cardiovascular i dates de l'esdeveniment extreptes dels informes d'èxitus i notes d'històries clíniques per a tota la cohort.

Mortalitat per altres causes (n = 2 pacients)	Data
Insuficiència respiratòria aguda	23/11/2015
Mort sobtada. Pacient amb disfàgia amb múltiples ennuègaments, enllitat, mor a domicili.	04/09/2016

5.2.2.5. Anàlisi de riscos competitius

L'anàlisi de supervivència, considerant la presència de riscos competitius, seguint un enfocament de múltiple via, va demostrar que la taxa d'esdeveniments trombòtics generals no era estadísticament significativa ($p = 0,881$) entre el grup ACOD en comparació amb el grup AVK; anàlogament per a MAE i MACE la relació va ser igualment no significativa ($p = 0,195$ i $p = 0,833$, respectivament). La taxa d'esdeveniments hemorràgics majors va mantenir la significació en l'anàlisi de riscos competitius ($p = 0,037$), amb valors de risc estimats del 3,5%/any (per ACODs) i de l'11,7%/any (per AVKs). Aquests resultats són sensiblement similars als obtinguts en l'aproximació principal.

5.2.2.6. Anàlisi de confusió

L'anàlisi de supervivència, considerant la presència de possibles factors de confusió com fumar, HTA, DM, dislipèmia, MPOC, disfunció renal, fracció d'ejecció, ICP previ, tipus de FA, via d'accés arterial i tipus d'stent implantat, va demostrar que la magnitud de l'efecte observat per a la variable principal, respecte del risc d'hemorràgia major, i per els esdeveniments trombòtics generals, MAE i MACE no variava de forma apreciable entre el grup ACOD en comparació amb el grup AVK (**Taula 25**). En aquest sentit, en considerar que no es modificava la mida de l'efecte, no es van incloure a l'anàlisi final.

Taula 25. Valor de l'efecte observat (HR) en l'anàlisi de supervivència pur, sense considerar les variables de confusió, i valors màxim i mínim de l'efecte observat en l'anàlisi de supervivència considerant les diferents variables potencials de confusió.

	Efecte	IC del 95% per l'Efecte	
		Inferior	Superior
AVK vs ACOD pur	2,784	1,403	5,524
Màxim observat	2,635	1,305	5,321
Mínim observat	2,520	1,243	5,108

Els resultats de la cohort definitiva van ser publicats a l'article que s'adjunta a l'**Annex 9.3.** (148) i van ser recollits per l'editorial del mes d'agost de 2019 de l'American Journal of the Medical Sciences escrita pel Dr. Tuomas O. Kiviniemi (132), adjunta a l'**Annex 9.4.**

5.2.3. SUBANÀLISI DEL RISC D'HEMORRÀGIA EN PACIENTS AMB FA STOMESOS A ICP I TRACTATS AMB TT I INSUFICIÈNCIA RENAL

Es va realitzar una anàlisi amb l'objectiu d'avaluar el paper de la insuficiència renal (IR) en el risc de sagnat del tractament amb TT amb ACODs o AVKs en pacients amb FA sotmesos a ICP. Del total de 187 pacients tractats amb TT que componen la població final de l'estudi, s'havia observat una taxa d'esdeveniments hemorràgics als 12 mesos significativament inferior en el grup de pacients tractats amb ACODs en comparació amb els pacients tractats amb AVKs (12,9% en ACODs vs 31,4% en AVKs; HR ajustada, 0,39; IC del 95%, 0,19 - 0,83, $p=0,014$) (**Taula 20**).

Es va avaluar novament la taxa d'hemorràgies totals, aquest cop per avaluar l'efecte de la presència d'IR i es va trobar que en el grup de pacients tractats amb TT amb ACODs, la taxa d'hemorràgies totals va ser significativament més elevada en presència d'IR (33,3% en pacients tractats amb ACODs amb IR en comparació amb el 7,5% en pacients tractats amb ACODs sense IR, $p = 0,010$) (**figura 15**). En canvi, en pacients tractats amb TT amb AVKs, la presència d'IR no va influir en la taxa d'hemorràgies totals (34,4% en pacients amb IR i 30,0% en pacients sense IR, $p = 0,659$) (149).

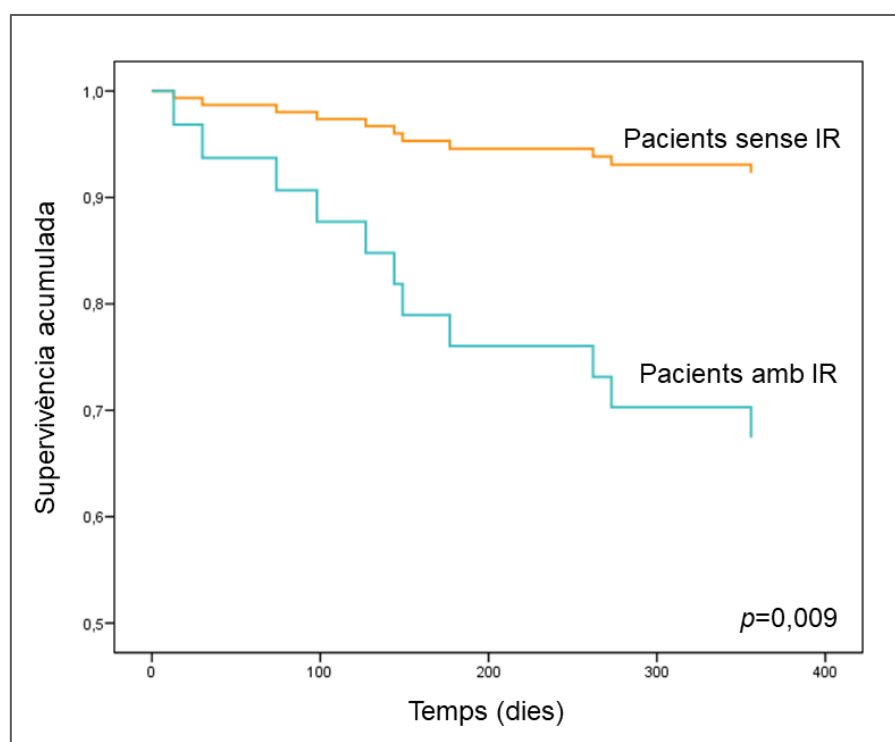


Figura 15. Corba de supervivència per hemorràgies totals en pacients amb o sense IR tractats amb TT amb ACODs

Aquesta anàlisi ens va permetre concloure que, mentre que en la població general de pacients amb FA sotmesos a ICP en tractament amb TT, els pacients tractats amb ACODs van mostrar una menor taxa d'esdeveniments hemorràgics en comparació amb els pacients tractats amb AVKs, dins del grup de pacients tractats amb ACODs, els pacients amb IR van presentar una taxa d'hemorràgies superior en comparació amb els pacients amb absència d'IR.

6. DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

El treball presentat en aquesta tesi ha permès avaluar l'eficàcia i la seguretat de la *triple teràpia antitrombòtica* amb ACODs en pacients amb FA sotmesos a ICP amb implantació d'stent en condicions de pràctica clínica real, en comparació amb la TT tradicional amb AVKs. La principal troballa ha estat que la taxa dels esdeveniments hemorràgics totals és significativament menor en els pacients que reben tractament amb la TT basada en ACODs en comparació amb els pacients que reben tractament amb TT basada en AVKs, juntament amb una taxa d'hemorràgies majors també inferior en els pacients tractats amb ACODs, malgrat no observar-se diferències en la taxa d'esdeveniments MACE entre els dos grups de tractament.

Definir el *punt dolç* de la teràpia antitrombòtica òptima continua sent un repte després de l'ICP amb implantació d'stent en pacients amb FA no valvular. Aquesta població constitueix una població amb alt risc isquèmic i gran comorbiditat, en la qual el risc d'hemorràgia ha d'equilibrar-se adequadament amb el risc de complicacions tromboembòliques (108). En pacients que han estat sotmesos a un ICP es recomana el tractament amb DAPT (115). Paral·lelament, en pacients amb FA és necessari el tractament amb anticoagulants orals (2). En conseqüència, la *triple teràpia antitrombòtica* (TT), amb un anticoagulant oral (ACOD o AVK amb bon control de l'anticoagulació), clopidogrel i aspirina com a tractament inicial està indicada per a la majoria dels pacients amb FA i ICP, amb una duració el més curta possible degut al context clínic en el qual es duu a terme l'ICP i el risc d'hemorràgia (144).

La necessitat de disposar d'un règim antitrombòtic òptim que combini els fàrmacs adequats amb una duració adequada per prevenir esdeveniments isquèmics amb el menor risc de sagnat, ha estat i segueix sent motiu de discussió i ha portat en els últims anys a estudiar la millor combinació antitrombòtica tant en intensitat com en durada (137).

L'aparició dels ACODs ha permès una nova alternativa terapèutica per a la prevenció de l'íctus en pacients amb FA més enllà dels coneguts AVKs, i l'ús de la TT amb un ACOD és una alternativa atractiva en comparació amb la TT tradicional amb un AVK (108,150). Malgrat això, la major part de les recomanacions dels últims anys sobre la teràpia antitrombòtica dels ACODs han estat basades, en gran mesura, en l'opinió d'experts més que en evidència, després d'haver demostrat ser almenys tan efectius com la warfarina en la prevenció de l'íctus i l'embolisme sistèmic i presentar menys complicacions hemorràgiques en els pacients amb FA (86–88,90), però en el context

dels pacients amb FA sotmesos a un ICP, es necessiten més assajos clínics aleatoritzats i estudis en pacients de vida real per guiar la pràctica clínica i millorar els resultats (130).

Durant els darrers anys, s'han realitzat comparacions de diferents estratègies de tractament basades en els ACODs enfront la TT amb AVKs en assajos clínics aleatoritzats com el PIONEER AF-PCI (139), el RE-DUAL PCI (140) i l'AUGUSTUS (141) (**Taula 10**), que han demostrat que les estratègies basades en ACODs poden ser una alternativa més segura respecte les hemorràgies en aquest perfil de pacients, i proporcionen una alternativa atractiva a la TT estàndard basada en AVK (151).

Gibson i cols van conduir l'assaig clínic PIONEER AF-PCI en el qual 2124 pacients van ser aleatoritzats a rebre TT amb rivaroxaban a dosis molt baixa (2,5 mg/cada 12h), doble teràpia dual amb rivaroxaban a dosis baixa (15 mg/dia) més un iP2Y₁₂, o TT estàndard amb un AVK i van trobar menys hemorràgies amb els dos esquemes de rivaroxaban amb dosi reduïda, en comparació amb la TT amb AVK (139).

Cannon i cols van comparar, en 2725 pacients, una teràpia doble amb dabigatran a dosis plenes més un iP2Y₁₂ amb la TT estàndard amb warfarina a l'assaig RE-DUAL PCI (140), i van trobar una menor incidència d'hemorràgies en els dos braços que van rebre doble teràpia amb dabigatran a les dosis estàndards (110 mg/12 h i 150 mg/12 h), sense aspirina, en comparació amb la TT amb AVK (140). De fet, l'estratègia d'omissió de l'aspirina aplicada al RE-DUAL PCI ja havia estat estudiada amb anterioritat en règims basats amb AVK per *Dewilde i cols* a l'assaig controlat i prospectiu WOEST. En aquest estudi de 573 pacients, els que van rebre un AVK més clopidogrel sense aspirina van mostrar menys hemorràgies i menys esdeveniments isquèmics que els que van prendre TT amb AVK, clopidogrel i aspirina (138).

Brunetti i cols van realitzar el 2018 una meta-anàlisi d'assajos clínics aleatoritzats i observacionals amb ACODs en aquest context clínic que va incloure els dos únics estudis que complien aquests criteris d'inclusió en aquell moment, l'assaig PIONEER AF-PCI i el RE-DUAL PCI, constituint una població total de 4849 pacients. En comparació amb els pacients que van rebre la TT estàndard amb AVK, els pacients que van rebre un ACOD (rivaroxaban o dabigatran) més un o dos agents antiplaquetaris (teràpia doble o triple amb ACOD) tenien, de forma significativa, un risc menor d'hemorràgies totals (RR, 0,66; IC del 95%, 0,59-0,75; p <0,00001), així com d'hemorràgies majors (RR, 0,59; IC del 95%, 0,47-0,73; p <0,00001) (152).

En quant als objectius d'eficàcia, *Brunetti i cols* van trobar una eficàcia comparable entre ACODs i warfarina en els esdeveniments cardiovasculars (RR, 1,03; IC del 95%, 0,89–1,19; $p=0,69$) i l'IAM (RR, 1,09; IC del 95%, 0,81–1,45; $p=0,57$), mentre que el risc de trombosis d'stent va augmentar lleugerament amb els ACODs, encara que de forma no significativa (RR, 1,46; IC del 95%, 0,86–2,48; $p=0,16$) (152).

Els resultats d'aquests dos assajos clínics i aquesta meta-anàlisi indiquen que, en condicions controlades, els ACODs són més segurs i tan efectius com la warfarina en pacients amb FA sotmesos a ICP, i presenten menors taxes d'hemorràgies totals i hemorràgies majors que la TT amb AVKs.

Pel que fa a l'eficàcia, aquests estudis no disposaven de la potència adequada per demostrar amb certesa estadística qualsevol diferència entre el règim basat en els ACODs i els AVKs, tot i que ambdues estratègies de tractament van ser igualment efectives en quant a la variable de taxa d'esdeveniments cardiovasculars, inclosos l'IAM, l'ictus i la revascularització cardíaca.

Tot i la rellevància que va suposar disposar d'aquests dos estudis clínics i els resultats favorables que van mostrar per a la utilització dels ACODs en aquest perfil de pacients, la major crítica als estudis PIONEER AF-PCI i RE-DUAL PCI és que no comparen estratègies idèntiques de tractament entre TT amb ACOD i TT amb AVK, ja que es van utilitzar dosis d'ACODs i règims de teràpia antitrombòtica diferents. Per una banda, al PIONEER AF-PCI, el rivaroxaban va ser utilitzat en dosis no prèviament documentades per la prevenció de complicacions tromboembòliques en la FA, utilitzant-se dosis inferiors (15 mg/dia i 2,5 mg/12 hores) que les que han demostrat eficàcia clínica en la FA (20 mg/dia) provada a l'assaig clínic fonamental ROCKET-AF (87) i actualment aprovada en la Fitxa Tècnica del fàrmac (79), en comparació amb una dosis plena d'AVK (INR objectiu de 2,0-3,0). Seria necessària la realització d'estudis que comparessin la dosis estàndard d'ACOD que s'ha mostrat eficaç per prevenir les complicacions tromboembòliques (ictus, principalment) en els assajos clínics (86,87) amb la dosis reduïda en pacients amb FA sotmesos a ICP. Per altra banda, el dabigatran va ser utilitzat en dosis estàndard però en un règim de doble teràpia sense AAS enlloc de la triple teràpia recomanada a les guies. De la mateixa manera, seria adient disposar de dades comparatives d'una doble teràpia amb ACOD i clopidogrel en comparació amb la teràpia amb un AVK i clopidogrel. Per últim, els períodes de seguiment d'ambdós estudis van ser diferents: 12 mesos el PIONEER AF-PCI i 14 mesos l'estudi RE-DUAL PCI. A més, a l'estudi PIONEER AF-PCI un 20% dels pacients van discontinuar el tractament.

En conseqüència, tenint en compte els seus dissenys, s'han generat dubtes sobre si la superioritat en termes de menor risc de sagnat va ser deguda als ACODs pròpiament (rivaroxaban i dabigatran) enfront la warfarina, la dosis reduïda de l'ACOD o la interrupció de l'aspirina. A l'estudi RE-DUAL PCI no és possible determinar si la superioritat en la seguretat del tractament amb dabigatran és deguda al propi dabigatran o bé perquè aquests pacients no van rebre AAS (és a dir, van prendre menys fàrmacs antitrombòtics), i es tractaria de la mateixa situació en els pacients de l'estudi PIONEER AF-PCI que van rebre doble teràpia amb rivaroxaban a dosis baixa (15 mg/dia) i un iP2Y₁₂ sense aspirina.

Més recentment, *Lópes i cols* han demostrat amb l'assaig clínic aleatoritzat AUGUSTUS (n = 4614) que el tractament amb l'apixaban a dosi estàndard enlloc de l'AVK com a anticoagulant oral en la TT també redueix la taxa d'hemorràgies totals (141). Aquest estudi va tenir un disseny factorial 2 x 2 i, per un cantó, va comparar la pauta d'apixaban 5 mg/12 hores enfront AVK i, per l'altra, una estratègia de doble teràpia antitrombòtica (placebo + iP2Y₁₂ + ACO) amb la TT (AAS + iP2Y₁₂ + ACO). Es va observar una reducció significativa en la variable principal d'hemorràgies majors o hemorràgies no majors clínicament rellevants en els pacients que van rebre apixaban respecte els que van rebre AVK, amb una incidència del 10,5% en el grup d'apixaban en comparació amb el 14,7% del grup AVK (HR, 0,69; IC del 95%, 0,58-0,81; p<0,001) durant 6 mesos. De la mateixa manera que en els estudis anteriors, també es tracta d'un assaig sense potència estadística suficient per trobar diferències en eficàcia, malgrat que, en aquest cas, en destaca un increment estadísticament no significatiu en el nombre d'esdeveniments isquèmics coronaris en els pacients que van rebre doble teràpia en comparació amb la TT (141).

Els resultats dels tots aquests estudis clínics han donat lloc a dues aportacions importants que s'afegeixen en les consideracions per gestionar aquests pacients: 1) l'assaig REDUAL-PCI amb teràpia doble (anticoagulant oral més iP2Y₁₂) va reduir la taxa d'hemorràgia major en comparació amb la TT; i 2) als assajos PIONEER-AF-PCI i AUGUSTUS-PCI el tractament amb TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVK van reduir les hemorràgies majors.

És evident que els assaigs aleatoritzats han proporcionat evidències fonamentals del benefici en la seguretat del tractament amb ACODs en comparació amb el tractament amb AVKs, permetent situar les estratègies basades en els ACODs com una alternativa a la TT estàndard basada en AVK en els pacients amb FA sotmesos a ICP. Ara bé, és imprescindible remarcar que aquests assajos van ser empoderats per a l'avaluació dels

resultats de seguretat (hemorràgies) i no tenien la potència suficient per a avaluar el seu efecte sobre l'eficàcia (esdeveniments isquèmics).

Malgrat les aportacions recents amb resultats que són favorables pels ACODs en condicions controlades, actualment encara hi ha pocs estudis que avaluin l'eficàcia i la seguretat dels ACODs en pacients amb FA sotmesos a ICP que requereixen TT en condicions de pràctica clínica real, sent aquest treball innovador en aquest sentit perquè pretén aportar llum en aquest camp proporcionant dades comparatives de món real entre l'anticoagulació amb ACODs i AVKs.

Com va assenyalar el *Dr. Kiviniemi* en l'editorial d'agost de 2019 de la revista *American Journal of the Medical Sciences* dedicada a aquest treball (132), si bé els assaigs aleatoritzats proporcionen el nivell més elevat d'evidència, rarament aleatoritzen tots els perfils de pacients i, per tant, els resultats no sempre poden ser generalitzables per a tots els pacients que necessiten tractament. A més, atesa la varietat de combinacions de tractament possibles en els assaigs clínics, és fonamental tenir dades del món real sobre el tema.

El present estudi és el primer amb una població de vida real que ha comparat l'eficàcia i la seguretat de l'ús de la TT antitrombòtica amb ACODs o AVKs després de l'ICP amb implantació d'stent en pacients amb FA. La clara reducció observada del risc d'esdeveniments hemorràgics totals en pacients que rebien ACOD (ACODs 12,9% i AVK 31,4%, HR ajustada, 0,39; IC del 95%, 0,19 - 0,83; $p=0,014$), és consistent amb la reducció reportada a l'assaig PIONEER AF-PCI, en el qual la TT amb rivaroxaban a dosis molt baixa (2,5 mg/12 h) es va associar a una taxa reduïda en la variable principal de seguretat d'hemorràgies clínicament significativa (variable composta per hemorràgies majors o menors i hemorràgies que requereixen atenció mèdica) en comparació amb la TT amb AVK durant 12 mesos de seguiment (rivaroxaban 18,0% vs AVK 26,7%, HR ajustada 0,63, IC del 95%, 0,50 - 0,80; $p<0,001$). La comparació dels HR ajustats suggereix un paper de major seguretat de l'anticoagulant directe en el present estudi, mentre que la taxa lleugerament més elevada d'hemorràgies en el grup de pacients tractats amb AVK en el present estudi (31,4% vs 26,7%) podria tenir diverses explicacions, entre elles per una pitjor qualitat en el control de la coagulació de la teràpia AVK en condicions pràctica clínica real. És conegut que un alt percentatge dels pacients amb FA anticoagulats amb AVK poden tenir un INR fora de rang terapèutic en una important proporció del temps, i a Espanya diversos registres han mostrat que la prevalença del mal control de l'anticoagulació amb AVK és alta, amb dades que indiquen

que entre el 39,4% i el 59,1% dels pacients anticoagulants amb AVK no arriben al mínim TRT per beneficiar-se del tractament (55,68–70).

També s'ha de tenir en compte que, en aquest treball es va trobar que els pacients que van rebre la TT amb AVK tenien un perfil de risc cardiovascular més elevat i un major risc d'hemorràgia (puntuació mitjana HAS-BLED en els pacients tractats amb AVKs de $3,3 \pm 1,0$ i amb ACODs de $2,7 \pm 0,9$; $p < 0,001$). No obstant això, després de l'ajustament de les variables de confusió (inclosa la puntuació HAS-BLED), els esdeveniments hemorràgics van continuar sent més baixos en pacients tractats amb ACODs en comparació amb els tractats amb AVKs.

A l'estudi RE-DUAL (140), en el qual els pacients tractats amb dabigatran van rebre doble teràpia enlloc de TT, també es van observar menors taxes d'hemorràgies majors o no majors clínicament rellevants en els pacients que van rebre l'ACOD en comparació amb els que van rebre la TT amb warfarina després d'un temps de seguiment de 14 mesos (grup dabigatran 110 mg/12h vs TT warfarina: 15,4% vs 26,9%, HR, 0,52; IC 95%, 0,42-0,63; $p < 0,001$; grup dabigatran 150 mg/12h vs TT warfarina: 20,7% vs 25,7% (HR, 0,72; IC 95%, 0,58-0,88; $p = 0,002$). A l'AUGUSTUS (141), les taxes d'hemorràgies majors o no majors clínicament rellevants després de 6 mesos van ser del 10,5% i 14,7% en els pacients tractats amb apixaban i AVK, respectivament, mostrant en la mateixa línia, una reducció significativa en els pacients que van rebre l'ACOD, malgrat que el resultat es troba de forma agregada entre els pacients que van rebre règims de doble i triple teràpia amb un tipus d'anticoagulant oral o altre (HR, 0,69; IC del 95%, 0,58-0,81; $p < 0,001$ per no inferioritat i superioritat).

En el present estudi, la incidència acumulada d'esdeveniments hemorràgics majors durant un any es va reduir quan es van comparar els ACODs amb els AVKs. I no va ser una reducció petita: la HR ajustada va ser del 0,23, amb taxes d'hemorràgies majors del 3,5 i 13,7%, respectivament, pels dos grups de tractament.

Ganse i cols (153) han reportat el 2020 una taxa d'hemorràgies majors del 3,80 al 6,38% en diferents grups de pacients tractats amb dabigatran, rivaroxaban i apixaban, en l'estudi observacional més gran mai realitzat pacients amb FA que no havien pres mai anticoagulació oral, l'estudi NAXOS, que va incloure 321501 pacients. La comparació de les taxes de l'estudi NAXOS amb la taxa del 3,5% del present estudi s'ha de realitzar amb precaució donat que, en el seu registre, es tracta de pacients que no han estat sotmesos a ICP i amb un risc hemorràgic amb puntuació HAS-BLED mitjana de 2.

A l'assaig clínic prospectiu, aleatoritzat i controlat WOEST (138), que va incloure 573 pacients que rebien anticoagulació oral de forma crònica i van ser sotmesos a ICP, es van observar episodis de sagnat en el 19,4% pacients que van rebre doble teràpia amb AVK més clopidogrel en comparació amb el 44,4% dels pacients tractats amb TT estàndard amb AVKs (HR 0,36; IC del 95%: 0,26–0,50, $p < 0,0001$) després d'un any de seguiment.

L'estudi WOEST difereix en diversos aspectes amb l'assaig PIONEER i aquest treball. La població del PIONEER AF-PCI i la d'aquest treball estan formades íntegrament per participants amb FA, mentre que a l'assaig WOEST només el 69% dels participants del grup que va rebre TT estàndard tenia FA. A l'assaig PIONEER, només el 22% dels pacients que van rebre TT es van tractar durant un any, mentre que al WOEST, el 66% dels participants van ser tractats durant un any i la taxa d'esdeveniments va ser bastant alta a causa de la llarga durada de la TT, de 12 mesos, la qual és poc habitual en la pràctica clínica real. També, a l'estudi WOEST la diferència en els resultats de la variable principal va ser conduïda principalment per l'aparició d'hemorràgies menors (133).

La taxa d'hemorràgies totals dels grups de pacients control tractats amb TT amb AVK en els tres assaigs clínics aleatoritzats PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI i AUGUSTUS varien entre el 10,5% i el 26,9%, i va ser del 44,4% a l'estudi WOEST, resultats que no difereixen amb la taxa d'aquest treball del 31,4%. Tot i això, les durades dels diferents estudis van ser diferents (de 6 a 14 mesos). A més, la taxa d'hemorràgies majors del 13,7% en el grup control amb AVK d'aquest treball és coherent amb les descrites en grans estudis multicèntrics retrospectius. *Fosbol i cols* (154) van descriure una taxa del 13,4% en una població de 448 pacients tractats amb TT amb warfarina amb FA i sotmesos a ICP després d'un IAMSEST. Per la seva banda, Lamberts i cols van descriure una taxa del 14,3% en una població de 1,896 pacients amb FA i IAM o intervenció coronària tractats amb TT amb AVKs (155).

En quant als resultats d'eficàcia, en aquest estudi vam trobar que l'eficàcia era òptima i les taxes de les diferents variables avaluades (esdeveniments MACE, esdeveniments embòlics i trombosis d'stent) van ser comparables entre grups, mostrant un perfil d'eficàcia comparable entre la TT amb ACODs i la TT amb AVK en condicions de pràctica clínica real.

En la variable principal d'efectivitat, la proporció de pacients que va presentar un esdeveniment de tipus MACE en finalitzar el període de seguiment d'un any va ser del 16,5% dels pacients tractats amb ACOD i el 22,5% dels pacients tractats amb AVK (HR

ajustada, 0,67; IC del 95%, 0,33 - 1,37, $p=0,273$). A l'estudi RE-DUAL, la taxa pels grups de doble teràpia amb dabigatran 110 mg i 150 mg va ser del 15,2 i 11,8%, respectivament, similar als resultats del present estudi, malgrat tractar-se d'un seguiment de 14 mesos. Tot i això, la taxa del 16,5% és més elevada que la reportada en la variable principal d'eficàcia en els pacients que van rebre la TT amb rivaroxaban a dosis molt baixa en el PIONEER AF-PCI (5,6% vs 16,5%), però aquesta diferència s'explica perquè la seva variable només estava composta per mort cardiovascular, IAM o ictus, mentre que a la del present estudi i del RE-DUAL també s'hi van incloure la trombosis d'stent, TVR i l'embolisme sistèmic. Als 6 mesos, les taxes de la variable principal d'eficàcia de l'AUGUSTUS van ser del 6,7% en els pacients tractats amb doble i triple teràpia amb apixaban. En el present estudi, es va trobar una incidència de la variable de benefici clínic net en 1 de cada 5 pacients del grup d'ACODs en comparació amb aproximadament 1 de cada 3 pacients en el grup d'AVKs.

Tot i que cap dels tres assajos amb apixaban, dabigatran i rivaroxaban en pacients amb FA i ICP ha estat dissenyat per diferències significatives en la incidència d'esdeveniments isquèmics, és interessant senyalar que, 1) al PIONEER AF-PCI, les taxes d'eficàcia dels pacients que van rebre TT amb rivaroxaban a dosis molt baixa van ser comparables als pacients tractats amb la TT amb AVK; 2) al RE-DUAL PCI les teràpies dobles amb dabigatran no van ser inferiors a la TT respecte a la variable principal d'eficàcia composta de mort, IAM, ictus, embòlia sistèmica i TVR; i 3) a l'AUGUSTUS tampoc es van trobar diferències significatives en la incidència d'esdeveniments isquèmics entre els règims que incloïen un AVK o apixaban. En aquest treball, tampoc vam trobar diferències en les diferents variables avaluades d'efectivitat. No hi va haver una diferència estadística en el risc d'esdeveniments tromboembòlics totals en el grup de pacients tractats amb ACODs, sinó una tendència en aquesta direcció (HR ajustada, 0,73; IC del 95%, 0,16 - 3,32, $p=0,682$).

En referència a les trombosis d'stent, al present estudi no es va registrar cap esdeveniment en els dos grups de tractament després de 12 mesos. Cap dels 85 pacients tractats amb ACODs va patir una trombosi d'stent, cosa que pot indicar una taxa de probabilitat real del 0 - 4,4%, segons la fórmula de Hanley que permet estimar la probabilitat d'esdeveniments adversos que encara no s'han produït quan es reporten taxes de complicacions de zero a la literatura (156). També a l'estudi PIONEER, són molts pocs els pacients que van patir una trombosi d'stent: 6 pacients (0,9%) en el grup de TT amb rivaroxaban a dosis molt baixa i 4 pacients (0,7%) en el grup de TT amb AVK ($p=0,57$). De la mateixa manera, al RE-DUAL, es van produir trombosis d'stent en 15

pacients (1,5%) en el grup de teràpia doble de 110 mg, en comparació amb 8 (0,8%) en el grup de TT amb AVK ($p=0,15$) i en 7 pacients (0,9%) en el grup de doble teràpia amb 150 mg en comparació amb 7 (0,9%) del grup de TT corresponent ($p=0,98$). A l'AUGUSTUS, 14 pacients (0,6%) tractats amb apixaban i 18 pacients (0,8%) tractats amb AVK, van patir una trombosis d'stent definida o probable. Probablement, la menor mida mostral del present estudi ha influenciat en que no s'hagi detectat cap esdeveniment d'aquest tipus.

En quant a taxes de mortalitat, en el present estudi es van observar taxes de mortalitat cardiovascular en el 5,9% i 6,9% dels pacients tractats amb TT amb ACOD i TT amb AVKs, respectivament, en comparació amb el 2,2% i el 1,9% dels pacients del PIONEER AF-PCI, després de 12 mesos. A l'estudi RE-DUAL, les taxes de mortalitat global van ser del 5,6 i 3,9% en els pacients tractats amb doble teràpia de dabigatran i del 4,9 i 4,6% en els corresponents grups de pacients tractats amb TT amb AVK. En aquest treball, les taxes de mortalitat global van ser del 7,1% en els pacients que van rebre ACODs i del 7,8% en els que van rebre AVKs.

Kiviniemi va indicar el 2019 que, en resum, les dades del present treball proporcionen senyal de taxes de sagnat més baixes i similar eficàcia dels ACODs en comparació amb VKA en pacients amb AF sotmesos a PCI (132).

Kebernik i cols (157) van realitzar un estudi no comparatiu amb una cohort unicèntrica amb seguiment prospectiu de 216 pacients sotmesos a ICP, des del juliol de 2013 al maig de 2016, amb indicació d'anticoagulació per FA. En aquesta sèrie de món real, els pacients van rebre doble teràpia amb dosis reduïdes d'ACOD més un iP2Y₁₂ durant 6 mesos, seguit per una monoteràpia amb dosis estàndard d'ACOD. La major part dels pacients (84,3%) va rebre rivaroxaban 15 mg/dia. Van descriure una taxa d'incidència d'esdeveniments hemorràgics segons la classificació de BARC del 15,7% (34 pacients), lleugerament superior a la taxa del 12,9% trobada en els pacients tractats amb TT amb ACOD en el present estudi, tot i que el seu seguiment mitjà va ser superior (18,7 mesos).

La seva taxa reportada d'ictus és similar (2,8%) tot i que els pacients de la seva població presentava un risc isquèmic més elevat (puntuació mitjana de CHA₂DS₂-VASc: $4,3 \pm 1,24$ enfront a $3,2 \pm 1,6$ en els pacients tractats amb AVK en el present estudi) i el risc hemorràgic dels pacients era semblant (puntuació mitjana de HAS-BLED: $3,0 \pm 0,2$). En el present estudi, vam trobar una incidència de la variable composta benefici clínic net força superior a la reportada per *Kebernik i cols* (20,0% enfront el 5,6%). Val a dir, però, que la definició d'aquesta variable en el seu estudi va ser definida com a incidència de

mortalitat cardiovascular, l'IAM, trombosis d'stent i ictus, excloent les hemorràgies majors que es van produir en el 3,5% dels pacients d'aquest treball.

Un altre estudi en món real ha aportat dades complementàries en el context dels pacients amb FA i ICP. *Yoshida i cols* (158) van examinar de forma retrospectiva les dades de 2045 pacients sotmesos a ICP i van identificar 129 pacients amb FA tractats amb teràpia combinada d'anticoagulant orals i agents antiplaquetaris, dels quals 84 van rebre AVKs i 45 ACODs. El 75,6% dels pacients tractats amb ACODs i el 91,7% dels pacients tractats amb AVK van rebre la TT, mentre que la resta van rebre altres estratègies de tractament antitrombòtic. La mediana del temps de seguiment va ser de 36 mesos, temps durant el qual van observar una tendència no significativa cap a una menor incidència d'hemorràgies totals en els pacients tractats amb ACODs (ACODs, 21,4% i AVKs, 38,9%, HR, 0,55; IC del 95%, 0,24-1,11; p=0,10). La taxa d'hemorràgies totals dels pacients tractats amb ACODs va ser superior a les d'aquest treball (21,4% enfront 12,9%), i també va ser lleugerament superior en els pacients tractats amb AVK (38,9% enfront el 31,4%). S'ha de tenir en compte que el seu temps de seguiment triplicava el del present treball. En el seu estudi, la proporció de pacients amb puntuació HAS-BLED ≥ 3 (risc hemorràgic alt) també va ser més elevada en tots dos grups (AVK, 79,8%; ACOD, 68,9%; p = 0,17). En la variable principal d'eficàcia, composta per mort, IAM, ictus i TVR, sí que van trobar una menor incidència en els pacients tractats amb ACODs (HR, 0,40; IC del 95%, 0,14-0,91; p=0,03), amb significació estadística, a diferència de les troballes anteriors dels assajos clínics aleatoritzats i del present treball.

L'estudi plantejat en aquest treball presenta diverses limitacions que caldria tenir en compte. Primer, es tracta d'un estudi amb un disseny retrospectiu i no aleatoritzat, la qual cosa comporta un biaix inherent, ja que no ha permès fer cap intervenció ni tenir cap control del registre de dades, amb la qual cosa poden haver-hi errors o poden haver-hi dades que falten en els registres mèdics revisats i, en conseqüència, es podria posar en dubte la qualitat de les dades.

En segon lloc, la investigació es va limitar a una mida mostral reduïda, però es tracta dels primers descobriments que reflecteixen la pràctica clínica real basada en aquesta població limitada de pacients amb FA sotmesos a ICP tractats amb TT.

Degut al seu disseny observacional, la mostra va ser heterogènia i els pacients inclosos van ser tractats amb ACODs diferents, cosa que pot restringir les seves troballes, ja que no es van poder analitzar diferències entre els diferents fàrmacs ACODs. Tampoc es disposa d'informació completa sobre l'adherència al tractament i tampoc es disposa de

la informació sobre les alteracions en la teràpia antitrombòtica prescrita posterior a un esdeveniment isquèmic o hemorràgic.

Finalment, els resultats de seguiment es van limitar a la informació registrada en els registres clínics i l'efecte es va atribuir al tractament inicial rebut després de l'ICP. No es van poder obtenir pautes de dosificació, però suposem que la posologia i el tipus d'anticoagulant oral es van adaptar al risc individual del pacient, tal i com es recomana a les guies de pràctica clínica i a les fitxes tècniques dels ACODs autoritzats.

Tenint en compte que la població de pacients que necessita una teràpia antitrombòtica optimitzada no és despreciable i que presenten un pronòstic complex pels esdeveniments isquèmics i hemorràgics que poden patir en el curt, mitjà i llarg termini, l'aportació de dades de vida real per definir i guiar la teràpia antitrombòtica òptima en aquests pacients és molt rellevant. Les dades de món real sobre la prevenció d'ictus en pacients amb FA són claus per comprendre l'ús de medicaments en la pràctica clínica, que a la vegada és clau per a la prevenció d'ictus. En aquest sentit, s'ha pogut demostrar que, en condicions de pràctica clínica real, l'ús de la TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs és una alternativa igual d'eficaç i més segura en el tractament de pacients amb FA sotmesos a ICP en condicions de pràctica clínica real. La combinació d'aquestes dades amb les troballes reportades pels assajos clínics aleatoritzats, contribuiran a guiar sobre l'ús d'aquestes estratègies, permetent tenir una informació més àmplia sobre l'efectivitat i la seguretat d'aquests fàrmacs en aquest perfil de pacients.

7. CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

1. La utilització de la TT amb ACODs (dabigatran, rivaroxaban i apixaban) en pacients amb FA no valvular sotmesos a un ICP amb implantació d'stent presenta un perfil de seguretat superior a la TT amb AVKs (acenocumarol o warfarina) en condicions de pràctica clínica real, en termes d'esdeveniments hemorràgics totals i majors, durant un seguiment de 12 mesos.
2. La utilització de la TT amb ACODs en pacients amb FA no valvular sotmesos a un ICP amb implantació d'stent és igual d'efectiva, en termes d'esdeveniments adversos cardíacs majors (MACE), que la TT amb AVKs en condicions de pràctica clínica real.
3. Els pacients amb FA sotmesos a ICP que van rebre TT amb AVKs presentaven, en les condicions avaluades, un risc embòlic segons la puntuació CHA₂DS₂-VASc comparable als pacients que van rebre TT amb ACODs.
4. Els pacients amb FA no valvular sotmesos a un ICP amb implantació d'stent que reben tractament amb TT amb ACODs presenten una taxa d'hemorràgies menors comparable als pacients que reben tractament amb TT amb AVKs.
5. El tractament amb TT amb ACODs en pacients amb FA no valvular sotmesos a ICP amb implantació d'stent presenta una taxa d'esdeveniments adversos majors (MAE) comparable al tractament amb TT amb AVKs.
6. El tractament amb TT amb ACODs en pacients amb FA no valvular sotmesos a ICP amb implantació d'stent presenta resultats d'efectivitat mesurats mitjançant la taxa d'esdeveniments tromboembòlics totals similars a la TT amb AVKs.
7. El tractament amb TT amb ACODs en pacients amb FA no valvular sotmesos a ICP amb implantació d'stent en condicions de pràctica clínica real no ha mostrat incidència de trombosis d'stent, com tampoc s'han reportat esdeveniments en els pacients tractats amb la TT amb AVKs.
8. La TT amb ACODs en pacients amb FA no valvular sotmesos a ICP amb implantació d'stent ha mostrat un benefici clínic net comparable a la TT amb AVKs en les condicions avaluades.

9. La incidència de mortalitat global és comparable entre els pacients amb FA sotmesos a ICP que reben tractament amb TT amb ACODs i els que reben tractament amb TT amb AVKs.
10. La incidència de mortalitat cardiovascular és comparable entre els pacients amb FA sotmesos a ICP que reben tractament amb TT amb ACODs i els que reben tractament amb TT amb AVKs.
11. L'avaluació de la influència de les principals comorbiditats com HTA, DM, dislipèmia, MPOC o ICP previ, no modifica de forma apreciable l'efectivitat i la seguretat del tractament TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs en les condicions avaluades.
12. La presència de les factors cardíacs (edat, IAM previ, presentació clínica amb SCA, puntuació HAS-BLED, puntuació CHA2DS2-VASc i lesió de diversos vasos) no modifica de forma apreciable l'efectivitat i la seguretat del tractament TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs en les condicions avaluades.
13. La presència de potencials factors de confusió com el tabaquisme, HTA, DM, dislipèmia, MPOC, insuficiència renal, fracció d'ejecció, ICP previ, tipus de FA, via d'accés arterial i tipus d'stent implantat no modifica de forma apreciable l'efectivitat i la seguretat del tractament TT amb ACODs en comparació amb la TT amb AVKs en les condicions avaluades.

8. BIBLIOGRAFIA

8. **BIBLIOGRAFIA**

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 febrer 2014;129(8):837-47.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. agost 1991;22(8):983-8.
4. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 15 octubre 2013;112(8):1142-7.
5. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
6. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 15 abril 2014;129(15):1568-76.
7. Chiang C-E, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1 agost 2012;5(4):632-9.
8. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. abril 2014;67(4):259-69.
9. Minguito Carazo C, Benito-González T, Pérez de Prado A, Fernández-Vázquez F. Intervención coronaria en pacientes con fibrilación auricular. *Rev Española Cardiol Supl*. 2019;18:15-20.

10. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. setembre 2013;34(35):2746-51.
11. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 11 juliol 2015;386(9989):154-62.
12. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 20 desembre 2014;384(9961):2235-43.
13. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 19 gener 2016;532:h7013.
14. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. febrer 2014;45(2):520-6.
15. Henriksson KM, Farahmand B, Åsberg S, Edvardsson N, Terént A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. juny 2012;7(4):276-81.
16. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 3 abril 2012;184(6):E329-36.
17. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. maig 2006;119(5):448.e1-19.
18. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. maig 2014;167(5):735-42.e2.

19. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol.* diciembre 2000;36(7):2242-6.
20. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):321-32.
21. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol.* 15 novembre 2014;177(1):91-9.
22. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA.* 16 juny 2004;291(23):2851-5.
23. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen S-P, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol.* 4 setembre 2012;60(10):917-21.
24. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith A V, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 29 abril 2012;44(6):670-5.
25. Olesen MS, Nielsen MW, Haunsø S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet.* març 2014;22(3):297-306.
26. Lemmens R, Buysschaert I, Geelen V, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Schmidt H, et al. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke.* setembre 2010;41(9):1850-7.
27. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol.* 1 abril 2014;63(12):1200-10.
28. Luis Merino J. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación

- auricular. *Rev Española Cardiol Supl.* 2016;16:12-9.
29. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1 setembre 2005;67(4):655-66.
 30. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 26 febrer 2013;61(8):852-60.
 31. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 26 juny 2014;370(26):2478-86.
 32. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 26 juny 2014;370(26):2467-77.
 33. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juny 2007;146(12):857-67.
 34. Asunción Esteve-Pastor M, Miguel Rivera-Caravaca J, Roldán V, Marín F. Assessing Embolic, Ischemic and Hemorrhagic Risks. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2019;18:3-8.
 35. Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Española Cardiol Supl.* gener 2013;13:9-13.
 36. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360-420.
 37. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 1 novembre 2012;33(21):2719-47.

38. Lee VWY, Tam CS, Yan BP, Man Yu C, Yin Lam Y. Barriers to warfarin use for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Hong Kong. *Clin Cardiol.* març 2013;36(3):166-71.
39. Brandes A, Overgaard M, Plauborg L, Dehlendorff C, Lyck F, Peulicke J, et al. Guideline adherence of antithrombotic treatment initiated by general practitioners in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Danish survey. *Clin Cardiol.* juliol 2013;36(7):427-32.
40. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 13 juny 2001;285(22):2864-70.
41. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 15 març 2011;123(10).
42. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* desembre 2006;27(24):3018-26.
43. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* febrer 2010;137(2):263-72.
44. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GYH, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J.* 14 gener 2013;34(3):170-6.
45. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 31 gener 2011;342:d124.
46. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA2DS2-

- VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* juny 2012;107(6):1172-9.
47. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2 desembre 2014;130(23):2071-104.
 48. Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* setembre 2014;12(9):1037-40.
 49. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C en, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* novembre 2018;154(5):1121-201.
 50. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* octubre 2014;30(10):1114-30.
 51. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest.* novembre 2010;138(5):1093-100.
 52. Raposeiras Roubín S, Ariza Solé A. Novedades en la evaluación del riesgo hemorrágico del paciente con cardiopatía isquémica. *Rev Española Cardiol Supl.* 2017;17:16-23.
 53. Mehran R, Rao S V, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 14 juny 2011;123(23):2736-47.
 54. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *J Am Coll Cardiol.* 9 juliol 2019;74(1):104-32.

55. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, Roldán V, Muñiz J, Raña-Míguez P, et al. Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in 'real-world' patients with atrial fibrillation: a report from the prospective multicentre FANTASIA registry. *EP Eur.* 1 setembre 2018;20(9):1435-41.
56. Arribas F, SEC Working Group for the 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation., Arribas F, Roldán I, Luis Merino J, Roldán V, et al. Comments on the 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* gener 2017;70(1):2-8.
57. López-Sendón J, Merino JL. Mal control de la anticoagulación en la fibrilación auricular. ¿Hasta cuándo? *Rev Española Cardiol.* setembre 2015;68(9):740-2.
58. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa Tècnica de Sintrom. [Internet]. [citad 11 març 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html
59. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa Tècnica d'Aldocumar. [Internet]. [citad 11 març 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63062/FT_63062.html
60. Roldána V, Marín F. Beneficios y riesgos de los anticoagulantes orales en la fibrilación auricular. *Rev Española Cardiol Supl.* 2019;18:9-14.
61. Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb Haemost.* 30 novembre 2013;110(12):1087-107.
62. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice. *Chest.* juny 2005;127(6):2049-56.
63. Raunsø J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen A-MS, Bretler D-M, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* agost 2012;33(15):1886-92.
64. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GYH, Svensson PJ,

- et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost.* juny 2015;113(6):1370-7.
65. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 13 gener 2015;131(2):157-64.
66. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* novembre 2008;1(2):84-91.
67. Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, et al. Variation in Warfarin Dose Adjustment Practice Is Responsible for Differences in the Quality of Anticoagulation Control Between Centers and Countries. *Circulation.* 6 novembre 2012;126(19):2309-16.
68. Cinza Sanjurjo S, Rey Aldana D, Gestal Pereira E, Calvo Gómez C, ANFAGAL (ANTicoagulación en pacientes con Fibrilación Auricular en ámbito de atención primaria de GALicia) study. Degree of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation in Spain: Need to Minimize Biases and Contextualize Results. Response by Cinza Sanjurjo et al. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* març 2016;69(3):357-8.
69. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Española Cardiol.* setembre 2015;68(9):761-8.
70. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Española Cardiol.* setembre 2015;68(9):769-76.
71. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship Between Time in Therapeutic Range and Comparative Treatment Effect of Rivaroxaban and Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc.* 24 març 2014;3(2).
72. Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of

- anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis*. abril 2000;9(3):283-92.
73. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby J V., et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 11 setembre 2003;349(11):1019-26.
74. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 23 febrer 2016;5(2).
75. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke*. desembre 1997;28(12):2382-9.
76. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Med Fam Semer*. setembre 2019;45(6):413-29.
77. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvula. 2016.
78. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa Tècnica de Pradaxa. [Internet]. [citad 11 març 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08442005/FT_08442005.html
79. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa Tècnica de Xarelto. [Internet]. [citad 11 març 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08472007/FT_08472007.pdf
80. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa Tècnica d'Eliquis. [Internet]. [citad 11

- març 2020]. Disponible a:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11691002/FT_11691002.pdf
81. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa Tècnica de Lixiana. [Internet]. [citada 11 març 2020]. Disponible a:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/115993015/FT_115993015.html
82. Chen ST, Patel MR. Comparison of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation - Novel Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists. *Prog Cardiovasc Dis.* 60(4-5):514-23.
83. Rubboli A, Eeckhout E, Lip GYH. Percutaneous Coronary Intervention in the Patient on Oral Anticoagulation. 1st ed. Rubboli A, Eeckhout E, Lip GYH, editors. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014. 75 p.
84. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA [Internet]. 2020 [citada 12 gener 2020]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
85. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 5 febrer 2013;127(5):634-40.
86. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 17 setembre 2009;361(12):1139-51.
87. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 8 setembre 2011;365(10):883-91.
88. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 15 setembre 2011;365(11):981-92.
89. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 3 març 2011;364(9):806-

- 17.
90. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 28 novembre 2013;369(22):2093-104.
91. Redondo S, Martínez M-P, Ramajo M, Navarro-Dorado J, Barez A, Tejerina T. Pharmacological basis and clinical evidence of dabigatran therapy. *J Hematol Oncol*. 21 desembre 2011;4:53.
92. Aljohani MM, Chinnappan R, Eissa S, Alsager OA, Weber K, Cialla-May D, et al. In Vitro Selection of Specific DNA Aptamers Against the Anti-Coagulant Dabigatran Etexilate. *Sci Rep*. 5 desembre 2018;8(1):13290.
93. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: A New Oral Factor Xa Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. març 2010;30(3):376-81.
94. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Oral Direct Factor Xa Inhibitors. *Circ Res*. 28 setembre 2012;111(8):1069-78.
95. Mueck W, Schwerts S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thromb J*. 2013;11(1):10.
96. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. febrer 2013;75(2):476-87.
97. Tamargo J. Edoxabán. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Rev Española Cardiol Supl*. 2016;16:60-6.
98. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. març 2014;383(9921):955-62.
99. Lim GB. Registries reveal real-world use of anticoagulant drugs in AF. *Nat Rev*

- Cardiol. 2 abril 2017;14(4):189-189.
100. Huisman M V., Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ, et al. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF. *J Am Coll Cardiol.* febrer 2017;69(7):777-85.
 101. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 10 febrer 2017;j510.
 102. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 16 juny 2016;i3189.
 103. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Etxilate and Warfarin in “Real-World” Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* juny 2013;61(22):2264-73.
 104. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation — The RELIEF study. *Int J Cardiol.* gener 2016;203:882-4.
 105. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 10 juny 2006;367(9526):1903-12.
 106. D’Angelo RG, McGinness T, Waite LH. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Where Are We Now? *Ann Pharmacother.* 26 setembre 2018;52(9):884-97.
 107. Sutton NR, Seth M, Ruwende C, Gurm HS. Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 30 agost 2016;68(9):895-904.
 108. Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, 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. *Eur Heart J.* 1 desembre 2014;35(45):3155-79.
109. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* febrer 2014;7(1):113-24.
 110. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple Therapy With Aspirin, Prasugrel, and Vitamin K Antagonists in Patients With Drug-Eluting Stent Implantation and an Indication for Oral Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* maig 2013;61(20):2060-6.
 111. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution o. *Eur Heart J.* 1 octubre 2014;35(37):2541-619.
 112. Artaiz M, Salterain N, Fernández Montero A, Hernández-Hernández A, Canepa Leite JP, Calabuig Nogués J. [Percutaneous coronary intervention in Navarre. Outcomes of a low volume centre]. *An Sist Sanit Navar.* 29 abril 2016;39(1):87-97.
 113. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. Breve historia de los stents coronarios. *Rev Española Cardiol.* maig 2018;71(5):312-9.
 114. Díaz JF, de la Torre JM, Sabaté M, Goicolea J. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 19th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2009). *Rev Esp Cardiol.* novembre 2010;63(11):1304-16.
 115. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC)

- and of the European. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
116. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* abril 2005;26(8):804-47.
117. Fitxa Tècnica de Plavix. [Internet]. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citad 16 febrer 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/98069001/FT_98069001.html
118. Fitxa Tècnica d'Efient. [Internet]. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citad 16 febrer 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08503009/FT_08503009.pdf
119. Fitxa Tècnica de Brilique. [Internet]. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citad 16 febrer 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/110655013/FT_110655013.html
120. Fitxa Tècnica de Kengrexal. [Internet]. Centro de información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citad 16 febrer 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/115994001/FT_115994001.html
121. Guerra E, Ndrepepa G, Schulz S, Byrne R, Hoppmann P, Kufner S, et al. Impact of inhospital stent thrombosis and cerebrovascular accidents on long-term prognosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* desembre 2014;168(6):862-8.e1.
122. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J.* novembre 2009;30(22):2714-21.
123. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, Yerkey MW, et al. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty

- for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1 octubre 2003;42(7):1173-7.
124. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 26 gener 2016;133(4):e38-360.
125. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 14 gener 2018;39(3):213-60.
126. Rubboli A, Halperin JL, Juhani Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med*. 8 gener 2008;40(6):428-36.
127. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 19 novembre 2015;373(21):2038-47.
128. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet (London, England)*. 12 desembre 2009;374(9706):1967-74.
129. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 13 setembre 2010;170(16):1433-41.
130. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. novembre 2011;32(22):2781-9.
131. Ruiz-Nodar JM, Torres Mezcúa F, Cambra Poveda C. Intervención coronaria percutánea y anticoagulantes orales. *Rev Española Cardiol Supl*. 2019;18:21-6.
132. O Kiviniemi T. Evolving Field of Long-term Antithrombotic Therapy After

- Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Med Sci.* agost 2019;358(2):91-2.
133. Saito Y, Kobayashi Y. Triple therapy: A review of antithrombotic treatment for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol. gener* 2019;73(1):1-6.
134. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* novembre 2016;9(11).
135. Andrade JG, Deyell MW, Khoo C, Lee M, Humphries K, Cairns JA. Risk of Bleeding on Triple Antithrombotic Therapy After Percutaneous Coronary Intervention/Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* febrer 2013;29(2):204-12.
136. Rubboli A, Agewall S, Huber K, Lip GYH. New-onset atrial fibrillation after recent coronary stenting: Warfarin or non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants to be added to aspirin and clopidogrel? A viewpoint. *Int J Cardiol.* octubre 2015;196:133-8.
137. Lopes RD, Hong H, Alexander JH. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: finding the sweet spot. *Eur Heart J.* 7 desembre 2019;40(46):3768-70.
138. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, 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.* març 2013;381(9872):1107-15.
139. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 22 desembre 2016;375(25):2423-34.
140. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 19 octubre 2017;377(16):1513-24.

141. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 18 abril 2019;380(16):1509-24.
142. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, 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*. octubre 2019;394(10206):1335-43.
143. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by t. *Eur Heart J*. 1 juny 2010;31(11):1311-8.
144. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the Europ. *Europace*. 1 febrer 2019;21(2):192-3.
145. Casamira N, Sambola A, Montoro JB. Eficacia y seguridad de la triple terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular sometidos a revascularización coronaria mediante implantación de stent. *Farm Hosp*. 2016;Supl 1(18):215-6.
146. Casamira N, Sambola A, García T, Montoro JB, García Del Blanco B, De La Torre JM, et al. Efectividad y seguridad de los anticoagulantes de acción directa frente a los antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervencionismo coronario percutáneo [abstract]. *Rev Esp Cardiol*. 2017;Supl 1(70):5029-9.
147. Casamira N, Sambola A, Garcia T, Montoro JB, Veiga G, Garcia Del Blanco B, et al. P4298 Use and outcomes of triple antithrombotic therapy with vitamin K antagonists versus non-vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 1 agost 2017;38(suppl_1).

148. Casamira N, García-Camarero T, Montoro-Ronsano JB, Veiga G, Del Blanco BG, De La Torre JM, et al. Use and Outcomes of Triple Antithrombotic Therapy with Non-Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med Sci.* 2019;358(2).
149. Casamira-Ruiz N, Sambola-Ayala A, García-Camarero T, Veiga G, García Del Blanco B, De La Torre JM, et al. Riesgo de hemorragia y triple terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervencionismo coronario percutáneo e insuficiencia renal [abstract]. En: Libro de Comunicaciones del 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2019. p. 380-1.
150. Piccini JP, Jones WS. Triple Therapy for Atrial Fibrillation after PCI. *N Engl J Med.* 19 octubre 2017;377(16):1580-2.
151. Kerneis M, Talib U, Nafee T, Daaboul Y, Pahlavani S, Pitliya A, et al. Triple Antithrombotic Therapy for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Prog Cardiovasc Dis.* gener 2018;60(4-5):524-30.
152. 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 Hear.* 3 juny 2018;5(2):e000785.
153. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* juliol 2020;51(7):2066-75.
154. Fosbol EL, Wang TY, Li S, Piccini J, Lopes RD, Mills RM, et al. Warfarin use among older atrial fibrillation patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction managed with coronary stenting and dual antiplatelet therapy. *Am Heart J.* novembre 2013;166(5):864-70.
155. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen A-M, Mikkelsen A, et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* setembre 2013;62(11):981-9.
156. Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H. Probability of adverse events that have

- not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ*. 2 setembre 1995;311(7005):619-20.
157. Kebernik J, Borlich M, Tölg R, El-Mawardy M, Abdel-Wahab M, Richardt G. Dual Antithrombotic Therapy with Clopidogrel and Novel Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Real-world Study. *Cardiol Ther*. 9 juny 2018;7(1):79-87.
158. 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*. 25 juliol 2018;82(8):2016-24.

9. ANNEXES

**9.1. NOTIFICACIÓ DE RESOLUCIÓ DE
CLASSIFICACIÓ D'ESTUDI CLÍNIC O
EPIDEMIOLÒGIC DE L'AEMPS**



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a ANTONIA SAMBOLA AYALA
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL UNIV. VALL D'HEBRÓN
P^o VALL D'HEBRÓN 119-129
08035 - BARCELONA

Fecha: 6 de noviembre de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO NCR-01

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Seguridad de nuevos anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular sometidos a la implantación de stent coronario", con código **ASA-NAC-2015-01**

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS

SALIDA
N. de Registro: 23751 / RG 48537
Fecha: 10/11/2015 10:35:23

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ANTONIA SAMBOLA AYALA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **5 de noviembre de 2015**, por **D^a ANTONIA SAMBOLA AYALA**, para la clasificación del estudio titulado **“Seguridad de nuevos anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular sometidos a la implantación de stent coronario”**, con código **ASA-NAC-2015-01** y cuyo promotor es **D^a ANTONIA SAMBOLA AYALA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 6 de noviembre de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

**9.2. INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ
CLÍNICA**



Vall d'Hebron
Direcció de Recerca

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. +34 93 489 40 10
Fax +34 93 489 41 02

ID-RTF687

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 27 de noviembre de 2015 la propuesta del promotor:

Dra. Antonia Sambola Ayala

para que sea realizado en este Centro, el Estudio Post Autorización código **NCR-01** / EudraCTnº: --, titulado:

Seguridad de nuevos anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular sometidos a la implantación de stent coronario.

Protocolo en español, versión 1.1
HIP/CI

Que el resultado de la evaluación fue el siguiente:

Dictamen **favorable condicionado** a la resolución de los siguientes aspectos:
Se debería aportar la HIP/CI donde conste la versión del documento.
Se debería aportar la clasificación de la AEMPS

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarnies, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales : Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital



Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
 Sánchez Raya, Judith. Médico
 Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
 Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
 Vargas Blasco, Víctor, Médico
 Vilca Yengle, Luz M^a. Médico

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo firmo en Barcelona, a 27 de noviembre de 2015

**MIREIA NAVARRO
 SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
 Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegues
 http://www.catcarl.cat/varsCAT (c)03, ou=Serveis
 Publics de Certificacio CPKSA-2, sn=NAVARRO
 SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
 serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO
 SEBASTIAN
 Fecha: 2015.12.04 15:15:46 +01'00'

Firmado: Sra. Mireia Navarro
 Secretaria CEIC

9.3. ARTICLE

CLINICAL INVESTIGATION



Use and Outcomes of Triple Antithrombotic Therapy with Non-Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention



Núria Casamira, MSc¹, Tamara García-Camarero, MD²,
J. Bruno Montoro-Ronsano, MD, PhD³, Gabriela Veiga, MD²,
Bruno García Del Blanco, MD, PhD⁴, José María De La Torre, MD, PhD²,
Blanca Gordon, MD⁴, David García-Dorado, MD, PhD, FESC⁴ and
Antonia Sambola, MD, PhD, FESC⁴

¹ Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain; ² Department of Cardiology, University Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ³ Department of Pharmacy and ⁴ Department of Cardiology, Vall d'Hebron University Hospital and Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Background: Triple antithrombotic therapy (TT) is recommended for patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). However, there is a lack of comparative data in a real-world clinical setting between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) and vitamin K antagonists (VKA). The aim of this study was to compare the safety and efficacy of TT with NOAC or VKA after PCI in patients with AF at 1-year of follow-up.

Materials and Methods: This was an observational retrospective study in 2 tertiary care hospitals during 2013-2016. Patients with indication for anticoagulation due to AF from an initial registry of 5,269 patients undergoing PCI were identified. Safety primary endpoint was the occurrence of major bleeding events as defined by Bleeding Academic Consortium (BARC ≥ 3). The primary efficacy endpoint was defined as major adverse cardiovascular events (MACE).

Results: A total of 187 consecutive patients on TT were identified: 45.4% of were discharged on NOAC and 54.6% on VKA. Patients who received VKA presented more comorbidities and had a higher bleeding risk than those who received NOACs. Major bleeding events occurred in 17 patients (9%), with a higher rate in the VKA group (3.5% vs. 13% confidence interval, 0.19-0.86, $P=0.02$). There were no differences in the rates of major adverse cardiovascular events, stroke or net clinical benefit.

Conclusions: In this real-world study, patients with AF undergoing PCI treated on NOAC-based TT showed lower bleeding rates than those on VKA, with a lower rate of major bleeding events, while efficacy was similar between groups.

Key Indexing Terms: Anticoagulant; Atrial fibrillation; Percutaneous Coronary Intervention; Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; Bleeding. [*Am J Med Sci* 2019;358(2):95-103.]

INTRODUCTION

Approximately one-third of patients with atrial fibrillation (AF) have concomitant coronary artery disease (CAD). Considering an estimated prevalence of AF in 1-2% of the population, it may be projected that around 1-2 million patients on oral anticoagulation therapy (OAC) in both Europe and the United States may require coronary revascularization, predominately in the form of percutaneous coronary interventions (PCI).^{1,2}

The optimal management of antithrombotic therapy (TT) after PCI with stenting in patients with AF is challenging: the

risk of bleeding needs to be properly balanced against the risk of thromboembolic complications.¹ Dual antiplatelet therapy (DAPT) is indicated in patients who are undergoing a PCI, whereas OAC is indicated in patients with AF.^{3,4} Accordingly, short-term triple TT with DAPT plus OAC is recommended, although it is associated with an increased risk of bleeding as compared to DAPT alone.^{1,3,5,6}

The advent of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) has resulted in a new therapeutic choice for stroke prevention in patients with AF beyond the long-established vitamin K antagonists (VKA).

The pivotal NOAC trials have demonstrated that NOACs are at least as effective as warfarin in the prevention of stroke and systemic embolism in nonvalvular AF, with lower bleeding complications.⁷⁻¹¹ The recently published PIONEER AF-PCI and REDUAL PCI randomized trials have shown that NOAC-based strategies are safer and provide an attractive alternative to VKA-based triple therapy among AF patients who undergo PCI.^{12,13} Furthermore, the upcoming trials AUGUSTUS with apixaban and ENTRUST-AF PCI with edoxaban will further examine the use of NOAC versus VKA in this setting.^{14,15}

Based on the results of the current randomized clinical trials (RCTs), European Society of Cardiology (ESC) guidelines recommend the use of TT with VKA or with NOAC in patients undergoing PCI. However, there is a lack of comparative data between NOAC and VKA in the management of patients with AF undergoing PCI in routine clinical practice. This study was conducted to assess the safety and efficacy of NOAC in real-life in patients with AF undergoing PCI.

METHODS

This was a retrospective longitudinal study of patients with AF who underwent PCI at Vall d'Hebron University Hospital and Marqués de Valdecilla University Hospital, 2 tertiary care hospitals in Spain. All patients with AF who underwent PCI for stable CAD or acute coronary syndrome (ACS) between January 2013 and February 2016 were identified. Data were collected by reviewing charts retrospectively for 1 year after PCI.

The study was conducted according to the standards of Good Clinical Practices and following the current standards of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committees of both hospitals and classified by the national regulatory agency in Spain (ASA-NAC-2015-01). All patients included in this study signed the informed consent.

Patient Population

All patients with AF who underwent PCI with stent implantation for stable CAD or ACS between January 2013 and February 2016 were identified. All consecutive patients undergoing PCI with a pre-existing diagnosis of permanent, persistent or paroxysmal or new-onset AF during index admission who were discharged on TT with VKA (acenocoumarol or warfarin) or NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) were included. The indications for PCI were performed in accordance with the current guidelines.

The study included patients undergoing PCI (conventional bare metal stents or drug-eluting stents [DES]) for stable CAD and ACS, with an individual thromboembolic risk factor of CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 . Demographic and clinical characteristics, information on performed interventions and therapeutic regime prescribed after stent implantation were collected.

Patients on dual combination of NOAC and 1 anti-platelet agent were excluded. Patients were followed-up for 1 year after hospital discharge to assess bleeding and major adverse cardiovascular events (MACE). Medical follow-up available for 1 year after index hospitalization was an inclusion criteria. Electronic clinical records from the hospital where the index hospitalization was performed, as well as external medical records from local hospitals of patients living in other cities, resource use, hospital readmissions, discharge letters and coronary angiography documentation were systematically reviewed as necessary for additional information throughout the 1-year follow-up period via the available electronic sharing of health records system with other hospitals (there is an available network of electronic charts connecting different hospitals in Catalonia, Spain). If a patient was moved to another hospital and follow-up information for 1 year was not available, the patient was excluded from our study.

End Points

The primary endpoints were the occurrence of major bleeding events (safety), as defined by Bleeding Academic Consortium (BARC ≥ 3)¹⁶ and MACE (efficacy) during the 1-year follow-up period. MACE was defined as the composite of stent thrombosis, myocardial infarction, target vessel revascularization (TVR), stroke/peripheral embolism or cardiovascular death. Secondary endpoints included net clinical benefit, which was defined as a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, stent thrombosis or major bleeding event (BARC ≥ 3 bleeding), and major adverse events (MAE) defined as a composite of death, myocardial infarction, TVR, stroke, stent thrombosis, peripheral embolism or bleeding event.

For descriptive purposes, continuous data were expressed as mean (standard deviation) or median (range), and categorical data as absolute value and percentage. Clinical and periprocedural characteristics of the patients were described and compared for the 2 groups of treatment. Comparison of continuous variables was performed using the Student-Fisher's *t* test and categorical variables were compared using the chi-squared test (Fisher's exact test, when necessary).

For analytical purposes, clinical outcomes between the 2 treatment groups were compared using a time-to-event approach. Endpoints proposed were: bleeding events (major, minor and overall bleeding events), MACE, MAE, death, cardiovascular death, overall thrombotic events and net clinical benefit.

Estimates of hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for each variable were performed. To evaluate cumulative event rates for each event, Kaplan-Meier method was applied and 1-year survival curves constructed. Comparison of survival curves for each treatment was performed based on the log-rank test and the influence of other variables following the Cox's

regression analysis. Predictor variables of interest evaluated in the multivariable regression analysis were comorbid factors and cardiac factors (age, previous MI, clinical presentation with ACS, HAS-BLED score, CHADS₂VASC₂ score and multiple-vessel lesion). Potential confounding factors such as smoking, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), renal dysfunction, ejection fraction, previous PCI, AF type, arterial access site and type of stent implanted were also evaluated and included in the final analysis if they significantly modify the effect size. Cox regression HR (95% CI) and adjusted HR (95% CI) by age, previous myocardial infarction (MI), clinical presentation with acute coronary syndromes, HAS-BLED score, CHADS₂VASC₂ score and multiple-lesion treatment were performed.

All statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics software, Version 18.0. A *P* value below 0.05 was considered to indicate statistical significance.

In addition, a complementary competing risk analysis using the R Statistical computer software (The R

Foundation for Statistical Computing, version 3.5.1) was performed, including bleeding events (major and overall bleeding events), MACE, MAE and overall thrombotic events.

RESULTS

Cohort Characteristics

An initial registry of 5,269 patients undergoing PCI was reviewed. Of 545 patients with AF, 252 patients discharged on TT with OAC were identified, 195 were discharged on DAPT and 30 were discharged on OAC and a single antiplatelet agent. Finally, 187 patients (153 [81.9%] male and 34 [18.1%] female) with AF undergoing PCI receiving TT meeting the study criteria were included; 85 were discharged on TT with NOAC and 102 were discharged on TT with VKA (proportion 1:1.2).

Patient baseline characteristics according to the treatment group are detailed in Table 1. Mean age was 73.8 ± 8.4 years. Forty-eight patients (25.7%) had a history of MI and the reason for PCI stenting was index-event as ACS in 132 patients (70.6%). Patients

TABLE 1. Baseline characteristics of the study population.

Characteristics	TT VKA (n = 102)	TT NOAC (n = 85)	P Value
Age (y), mean ± SD	72.6 ± 8.8	75.1 ± 7.7	0.048
Female, n (%)	21 (20.6)	13 (18.6)	0.614
Smoker, n (%)	63 (61.7)	15 (17.6)	<0.001
Hypertension, n (%)	91 (89.2)	58 (68.2)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	42 (41.1)	26 (30.6)	0.134
Dyslipidaemia, n (%)	67 (65.7)	35 (41.2)	0.001
COPD, n (%)	28 (27.4)	11 (12.9)	0.015
Renal dysfunction, n (%)	32 (31.4)	18 (21.2)	0.117
Peripheral vasculopathy, n (%)	20 (19.6)	10 (11.8)	0.146
Previous MI, n (%)	27 (26.5)	21 (24.7)	0.783
Heart failure history, n (%)	39 (38.2)	26 (30.6)	0.274
Previous CABG, n (%)	9 (8.8)	7 (8.2)	0.886
Previous PCI, n (%)	36 (35.3)	19 (22.3)	0.053
Previous stroke, n (%)	11 (10.8)	10 (11.8)	0.833
EF (%), mean (± SD)	47.5 ± 13.1	43.9 ± 11.2	0.047
EF ≤ 40%, n (%)	29 (28.4)	38 (44.7)	0.021
Type of atrial fibrillation			
Paroxysmal, n (%)	47 (46.1)	28 (32.9)	0.068
Permanent, n (%)	55 (53.9)	57 (67.1)	
CHADS ₂ VASC ₂ score, mean (± SD)	3.6 ± 1.7	3.2 ± 1.6	0.080
CHADS ₂ VASC ₂ score ≥ 2, n (%)	93 (91.2)	76 (89.4)	0.684
HAS-BLED score, mean ± SD	3.3 ± 1.0	2.7 ± 0.9	<0.001
HAS-BLED score ≥ 3, n (%)	85 (83.3)	44 (51.7)	<0.001
Clinical presentation			
Stable CAD, n (%)	31 (30.4)	24 (28.2)	0.747
Acute coronary syndrome, n (%)	71 (69.6)	61 (71.8)	
ST-elevation MI, n (%)	29 (28.4)	30 (35.3)	0.382
Non-ST elevation MI, n (%)	42 (41.2)	32 (37.6)	

Abbreviations: CABG, coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EF, ejection fraction; MI, myocardial infarction; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant – apixaban, dabigatran or rivaroxaban; PCI, percutaneous coronary intervention; TT, triple therapy – anticoagulant plus double antiplatelet therapy; SD, standard deviation; VKA, vitamin K antagonist.

TABLE 2. Procedural characteristics.

Characteristics	TT VKA (n = 102)	TT NOAC (n = 85)	P Value
Number of vessels per patient, mean (SD)	1.9 ± 0.8	1.9 ± 0.8	0.947
Arterial access site			
Femoral sheath, n (%)	8 (7.8)	50 (58.8)	<0.001
Radial sheath, n (%)	94 (92.2)	35 (41.2)	
Number of stents implanted, mean (SD)	1.5 ± 0.9	1.8 ± 1.3	0.037
Type of stent implanted			
Drug-eluting stent, n (%)	42 (41.2)	45 (52.9)	0.108
Bare metal stent, n (%)	60 (58.8)	40 (47.1)	

Abbreviations: NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant – apixaban, dabigatran or rivaroxaban; TT, triple therapy – anticoagulant plus double antiplatelet therapy; SD, standard deviation; VKA, vitamin K antagonist.

Table 3. Medication at discharge.

	TT VKA (n = 102)	TT NOAC (n = 85)	Total (n = 187)
Previous oral anticoagulation, n (%)	67 (65.7)	51 (60.0)	118 (63.1)
At discharge			
Acetylsalicylic acid, n (%)	102 (100)	84 (98.8)	186 (99.5)
Clopidogrel, n (%)	99 (97.0)	82 (96.5)	181 (97.3)
Ticagrelor, n (%)	2 (2.0)	4 (4.7)	6 (3.2)
Others, n (%)	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (1.1)
NOAC	–	85	85
Apixaban, n (%)	–	45 (52.9)	
Dabigatran, n (%)	–	14 (16.5)	
Rivaroxaban, n (%)	–	26 (30.6)	
Triple therapy duration (days), mean [range]	133 [1-365]	139 [14-365]	136 [1-365]

Abbreviations: NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; TT, triple therapy – anticoagulant plus double antiplatelet therapy; VKA, vitamin K antagonist.

discharged on VKA had higher HAS-BLED scores (3.3 ± 1.0 vs. 2.7 ± 0.9 ; $P < 0.001$) and more frequently had HAS-BLED scores ≥ 3 (83.3% vs. 51.7%; $P < 0.001$).

Procedural characteristics during the index intervention are shown in Table 2. Previous use of oral anticoagulation and medication use at discharge are detailed in Table 3. Mean duration of TT was 133 days [1-365 days] for patients receiving VKA and 139 days [14-365 days] for patients on NOAC ($P = 0.78$). One hundred and eighty-six patients (99.5%) received acetylsalicylic acid. The intended P2Y₁₂ inhibitor was clopidogrel for the majority of patients (181 patients, 97.3%), followed by ticagrelor in 6 patients (3.2%). In patients receiving TT with a NOAC, the most used NOAC was apixaban (52.9%), followed by rivaroxaban (30.6%) and dabigatran (16.5%).

Safety

Bleeding events were detected in 43 of 187 patients (23.0%) during follow-up. At 12 months, the rate of overall bleeding events was significantly lower in the NOAC group than in the VKA group (12.9% in NOAC vs. 31.4% in VKA, adjusted HR, 0.39; 95% CI, 0.19-0.83, $P = 0.014$) (Table 4 and Figure 1). Similarly, the rate of major bleeding events was higher in the VKA group (3.5% in NOAC vs. 13.7% in VKA, adjusted HR, 95% CI, 0.19-0.86,

$P = 0.028$) (Figure 2); the difference in the rate of minor bleeding between groups did not reach significance (8.2% in NOAC vs. 17.6% in VKA, adjusted HR, 0.45; 95% CI, 0.18-1.14, $P = 0.092$) (Table 4).

No statistical differences between groups were found in the rate of MAE (21.2% in NOAC vs. 30.4% in VKA, adjusted HR, 0.63; 95% CI, 0.34-1.18, $P = 0.404$).

Efficacy

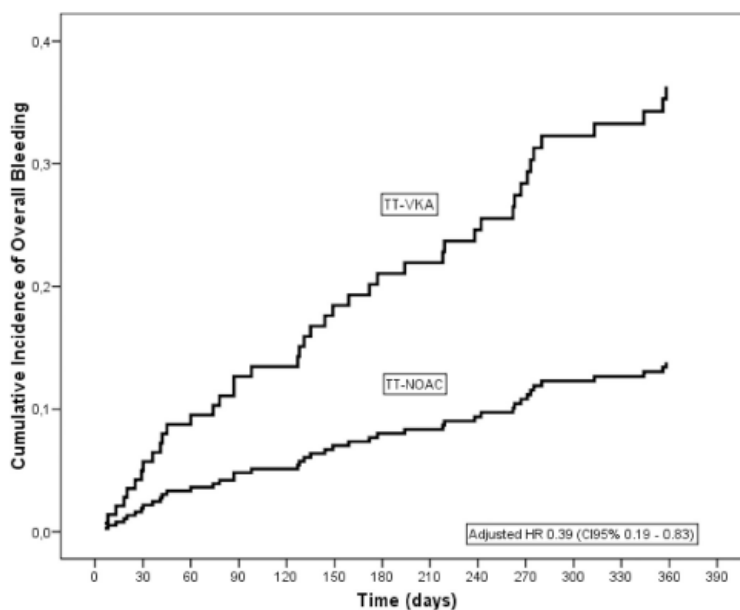
Clinical outcomes within 12 months of follow-up are summarized on Table 4. No stent thrombosis events occurred during the follow-up period and the rates of total embolic events were similar between groups (3.5% in NOAC and 4.9% in VKA; adjusted HR, 0.73; 95% CI, 0.16-3.32, $P = 0.682$). The rates of stroke were low and similar between the 2 groups, even though patients on VKA showed a trend to a higher incidence of stroke (3.5% for NOAC and 4.9% in VKA). Peripheral embolism was rare and only occurred in 1 patient in the VKA group (1/102) and did not occur in the NOAC group (0/85). The incidence of ACS was similar in the 2 groups (9 of 85 patients with NOAC [10.6%] and 11 of 102 with VKA [10.8%], $P = 0.966$). The incidence of repeat TVR after PCI was low in both groups (3 of 85 patients with NOAC [3.5%] and 5 of 102 patients with VKA [4.9%], $P = 0.646$).

Table 4. Clinical outcomes at 1 year of follow-up.

	TT VKA (n = 102)	TT NOAC (n = 85)	Hazard Ratio (95% CI)	P value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted P value
Overall bleeding events	32 (31.4)	11 (12.9)	0.36 (0.18-0.71)	0.003	0.39 (0.19-0.83)	0.014
Major bleeding	14 (13.7)	3 (3.5)	0.23 (0.07-0.81)	0.016	0.23 (0.19-0.86)	0.028
Minor bleeding	18 (17.6)	7 (8.2)	0.42 (0.18-1.00)	0.051	0.45 (0.18-1.14)	0.092
Total embolic events	5 (4.9)	3 (3.5)	0.69 (0.16-2.87)	0.607	0.73 (0.16-3.32)	0.682
Major adverse cardiac events	23 (22.5)	14 (16.5)	0.68 (0.35-1.33)	0.261	0.67 (0.33-1.37)	0.273
Major adverse events	31 (30.4)	18 (21.2)	0.63 (0.35-1.12)	0.114	0.63 (0.34-1.18)	0.404
Net clinical benefit	31 (30.4)	17 (20.0)	0.59 (0.33-1.07)	0.081	0.61 (0.32-1.15)	0.124
Death	8 (7.8)	6 (7.1)	0.87 (0.30-2.51)	0.796	0.86 (0.27-2.68)	0.794
Cardiovascular death	7 (6.9)	5 (5.9)	0.83 (0.26-2.60)	0.742	0.80 (0.23-2.76)	0.228

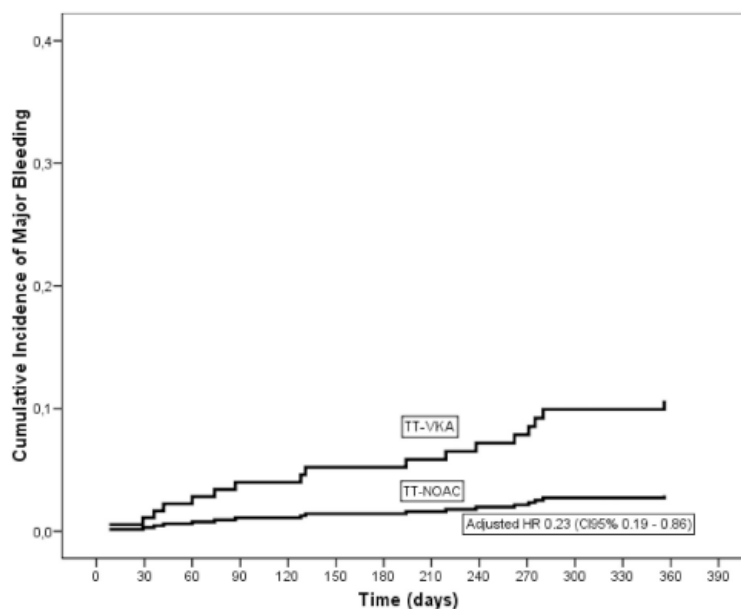
Results are shown as n (%). Numbers of first events (% from Kaplan-Meier estimate) and hazard ratios with 95% confidence intervals from Cox regressions. Adjusted HR (95% CI) from Cox regression adjusting for age, previous MI, clinical presentation with ACS, HAS-BLED score, CHADS₂/VASc₂ score and multiple-lesion vessel.

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant – apixaban, dabigatran or rivaroxaban; TT, triple therapy – anticoagulant plus double antiplatelet therapy; SD, standard deviation; VKA, vitamin K antagonist.



No. of Patients at Risk	0	30	60	90	180	270	360
TT NOAC	85	83	83	82	76	73	69
TT VKA	102	93	88	84	79	72	66

FIGURE 1. Cumulative incidence of overall bleeding events during 1-year of follow-up. Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; TT, triple antithrombotic therapy; VKA, vitamin K antagonist.



No. of Patients at Risk	0	30	60	90	180	270	360
TT NOAC	85	85	85	84	83	79	76
TT VKA	102	97	94	92	88	85	82

FIGURE 2. Cumulative incidence of major bleeding during 1-year of follow-up.

A MACE occurred in 16.5% of patients treated with NOAC and 22.5% of patients treated with VKA, with no significant differences between groups (adjusted HR, 0.67; 95% CI, 0.33-1.37, $P=0.273$) (Table 4 and Figure 3).

Net Clinical Benefit and Mortality

The incidence of net clinical benefit (a composite of death, myocardial infarction, stent thrombosis, stroke or major bleeding events) was 20.0% in the NOAC group as compared with 30.4% in the VKA group, although differences did not reach significance (adjusted HR, 0.59; 95% CI, 0.33-1.07, $P=0.081$).

Fourteen patients (7.5%) died during follow-up. Causes of death were: cardiovascular in 12 (6.4%) and others in 2 (1.1%). Mortality rates were similar in the 2 groups (7.1% NOAC vs. 7.8% VKA, adjusted HR, 0.86; 95% CI, 0.27-2.68; $P=0.794$).

Competing Risk Analysis

The competing risk analysis, after a multiple way approach, showed that the rate of overall thrombotic events

was not statistically significant ($P=0.881$); MAE and MACE were similarly not significant ($P=0.195$ and $P=0.833$, respectively), whereas the rate of major bleeding events retained significance over competing risk analysis ($P=0.037$), with estimated risk values of 3.5 % per year (for NOAC) and 11.7 % per year (for VKA). These results are similar to those obtained in the main approach.

DISCUSSION

The main finding of our study conducted in patients with AF undergoing PCI was that the rate of overall bleeding events was significantly lower in the NOAC-based TT group in comparison with the VKA-based TT group, with a lower rate of major bleeding events in NOAC-treated patients, while no differences were observed in the rate of MACE between groups.

The optimal management of antithrombotic therapy in AF patients undergoing PCI with placement of stents has always been a clinical challenge. The risk of stent thrombosis and stroke needs to be properly balanced against the risk of bleeding, and the use of TT with

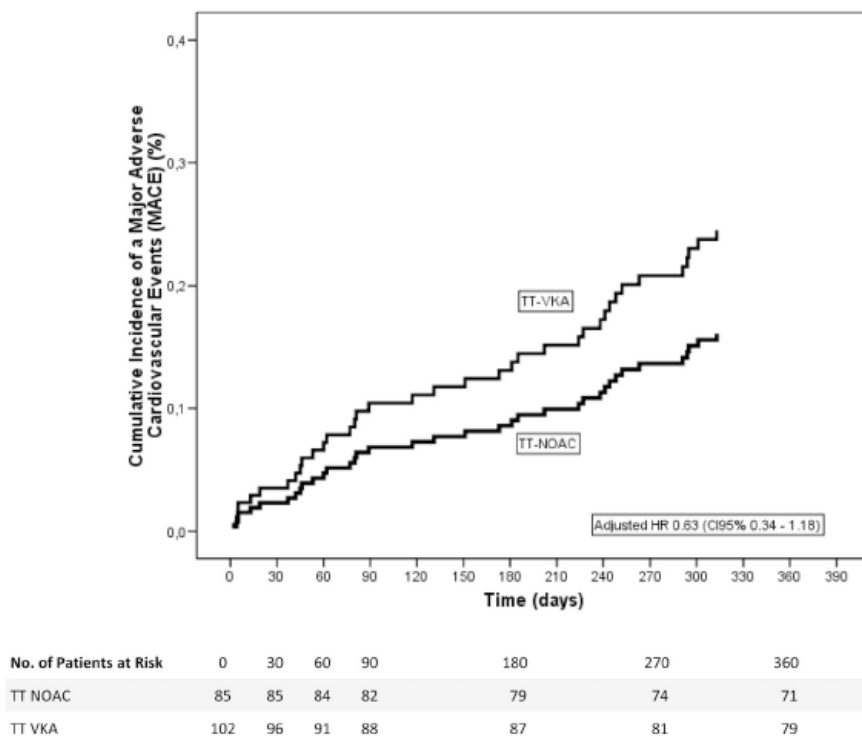


FIGURE 3. Cumulative incidence of major adverse cardiovascular events during 1-year follow-up.

NOAC is an attractive alternative compared to traditional TT using a VKA.^{1,17}

Different NOAC-based treatment strategies have been compared to VKA-based TT in this clinical setting in the PIONEER AF-PCI and REDUAL PCI randomized trials.^{12,13} In the PIONEER AF-PCI trial, patients were assigned to receive either TT with very-low-dose rivaroxaban, dual therapy with low-dose rivaroxaban or standard TT with a VKA.¹² In the REDUAL PCI trial, patients received dual therapy of dabigatran or standard TT with warfarin.¹³ The results of both studies show that NOAC-based strategies are safer and provide an attractive alternative to the standard VKA-based TT among patients with AF who undergo PCI.¹⁸ Nevertheless, the effect of a NOAC-based TT strategy with full doses has not been evaluated in these trials and, in addition, there is a lack of evidence in a real-world patient population setting.

This is the first study in a real-world population comparing the efficacy and safety of the use of triple antithrombotic therapy with either NOAC or VKAs after PCI with stenting in patients with AF. The clear reduction in the risk of total bleeding events in patients receiving

NOAC in our study results (adjusted hazard ratio, 0.39; 95% CI, 0.19-0.83), is consistent with the rates in PIONEER AF-PCI trial, in which a very-low-dose rivaroxaban-based triple therapy was associated with a significantly reduced rate of clinically significant bleeding compared with VKA-based triple therapy (18.0% vs. 26.7%, adjusted HR 0.63, 95% CI, 0.50-0.80). The comparison of the adjusted HR suggests an even safer role of the direct anticoagulant in our study, while the slightly higher rate of bleeding events in our VKA group could be explained by a less frequent coagulation monitoring of VKA therapy in clinical routine practice. On the other side, TT with VKA was used preferentially in patients with a higher cardiovascular risk profile and a higher bleeding risk in our cohort. However, after adjustment for these confounder variables (including HAS-BLED score), bleeding events continued to be lower in patients on NOAC as compared to those on VKA. In *de novo* AF the choice of anticoagulant depends on several factors. The candidates for warfarin therapy are patients unable to afford newer anticoagulants, with mechanical heart valves, creatinine clearance <30 mL/minute, severe hepatic disease, and those with frequent missed doses,

multiple comedications that may interact with NOAC, extremes of body weight and patients with questionable adherence. In the majority of patients, a NOAC-based strategy might be considered.

We found that efficacy was optimal and the rates of stroke, embolic events and MACE were low, finding no differences between NOAC and VKAs. No stent thrombosis was reported in any of the treatment groups. In our study, 0 of 85 patients on NOAC suffered from a stent thrombosis, which may indicate a real probability rate of 0-4.4%.¹⁹ Net benefit rates do also suggest a tendency towards lower values in the NOAC group.

In the PIONEER AF-PCI trial, patients receiving TT with very-low-dose rivaroxaban had similar efficacy rates to TT with VKA. In a similar way to our results, no differences were observed in the rates of stent thrombosis, which were also relatively low (1.5% in patients receiving TT with very-low-dose and 1.2% in patients receiving TT with a VKA, $P=0.53$). We observed higher rates of MACE for the NOAC-treated group than those reported in the very-low-dose rivaroxaban patients in the PIONEER AF-PCI (5.6% vs. 16.5%). These differences could be partially explained by including patients who suffered a TVR as MACE in our series.

The RE-DUAL PCI trial showed that dual therapy with dabigatran and a P2Y₁₂ inhibitor was also superior to TT with warfarin at preventing bleeding (total bleeding rates of 27.1-33.3% vs. 41.4-42.9%). Dual therapies were noninferior to TT with respect to the composite efficacy endpoint of death, myocardial infarction, stroke, systemic embolism or unplanned revascularization (rate of 14.7% in the 2 dual-therapy groups combined as compared with 13.4% in the TT group), showing a comparable rate in the NOAC group to the rate in our equivalent MACE composite endpoint (16.5%). No differences were observed in the rates of stent thrombosis in both the PIONEER AF-PCI trial and our cohort. In the WOEST trial (What is the optimal antiplatelet & anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting), which was a randomized prospective multicenter study of stented patients on chronic OAC (69% of patients had AF) testing triple therapy versus OAC plus clopidogrel, patients randomized to OAC plus clopidogrel versus TT had lower rates of any bleeding complications at 1 year (19.4% vs. 44.4%).²⁰

Total bleeding rates for control groups on TT with VKA in all 3 randomized clinical trials vary from 26.7 to 44.4%, which do not differ with our study rate of 31.4%. Besides, our major bleeding rate of 13.7% in the control VKA group is in line with those described in large retrospective multicentric studies of 14.3-15.5%.^{21,22} Recently, Kebemik et al described slightly higher bleeding events (15.7%) and a similar stroke rate (2.8%) in a series of real-world AF-patients with PCI receiving dual therapy with reduced doses of NOAC plus P2Y₁₂ inhibitor for 6 months, although their population had a higher patient-related risk for ischemic and

bleeding events (mean CHADS₂VASC₂ score: 4.3 ± 1.24 , mean HAS-BLED score: 3.0 ± 0.2).²³

A particular aspect of the current study merits comment. We used triple therapy instead of dual therapy because of the high number of patients with ACS as index event in our series (70%) compared to 51% in the RCTs (51.5% in PIONEER-AF and 51.9% in RE-DUAL, respectively), recommending the use of aspirin to avoid the potential incidence of stent thrombosis and other ischemic events.

The current study has several limitations. First, it was an observational retrospective study, which has inherent bias. However, these data reflect routine clinical practice. Second, the research was limited by a small sample size, but these are the first findings reflecting real-world practice based on the limited population of patients with AF undergoing PCI being treated with triple antithrombotic therapy. Due to its observational design, the sample was heterogeneous and patients included were treated with different NOAC, which may restrict its findings, as differences between the different drugs could not be analyzed. Finally, follow-up outcomes were limited to the information recorded in clinical records and the effect was attributed to the initial treatment. Dosing schedules could not be obtained, but we assume treatment was tailored to individual patient risk as recommended in guidelines.

In conclusion, in a real-world setting, the bleeding rate of patients with AF undergoing PCI on NOAC was lower as compared to those on VKA, with a lower rate of major bleeding events, even considering patients were treated with TT, while efficacy was similar between both groups.

REFERENCES

1. 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 (AACCC) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155-3179.
2. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2014;7:113-124.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260.
4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016;133:1135-1147.

5. Andrade JG, Deyell MW, Khoo C, et al. Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention/stenting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013;29:204–212.
6. Rubboli A, Agewall S, Huber K, et al. New-onset atrial fibrillation after recent coronary stenting: warfarin or non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants to be added to aspirin and clopidogrel? A viewpoint. *Int J Cardiol*. 2015;196:133–138.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
10. Glugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
11. Ruff CT, Glugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
12. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434.
13. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
14. Vranckx P, Lewalter T, Velgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196:105–112.
15. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Identifier: NCT02415400. A study of apixaban in patients with atrial fibrillation, not caused by a heart valve problem, who are at risk for thrombosis (Blood Clots) due to having had a recent coronary event, such as a heart attack or a procedure to open the vessels of the heart. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400>. [Accessed May 07, 2018].
16. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
17. Piccini JP, Jones WS. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med*. 2017;377:1580–1582.
18. Kernels M, Talib U, Nafee T, et al. Triple antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60:524–530.
19. Eypasch E, Lefering R, Kum CK, et al. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ*. 1995;311:619–620.
20. Dewilde WJ, Olrbans 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;381:1107–1115.
21. Fosbol EL, Wang TY, Li S, et al. Warfarin use among older atrial fibrillation patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction managed with coronary stenting and dual antiplatelet therapy. *Am Heart J*. 2013;166:864–870.
22. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981–989.
23. Kebemik J, Borlich M, Tölg R, et al. Dual antithrombotic therapy with clopidogrel and novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a real-world study. *Cardiol Ther*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0108-z>. Accessed 7 May 2018.

Submitted October 1, 2018; accepted March 25, 2019.

Disclosures: The authors have no financial or other conflicts of interest to disclose.

Correspondence: Antonia Sambola, MD, PhD, FESC, Department of Cardiology, Vall d'Hebron University Hospital and Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. (E-mail: asambola@vhebron.net).



9.4. EDITORIAL DE L'ARTICLE

EDITORIAL

Evolving Field of Long-term Antithrombotic Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation



Approximately 10% of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) are long-term users of oral anticoagulation (OAC) due to atrial fibrillation (AF).^{1,2} In recent years, antithrombotic therapy and the management of AF patients after percutaneous coronary intervention have evolved tremendously. Determining the most suitable antithrombotic treatment in this patient subset is based on the assessment of risk factors for recurrent coronary ischemic events in the form of stent thrombosis and de novo lesions, cardioembolic stroke, and bleeding.² Dual antiplatelet therapy with aspirin and ADP-receptor blockade is more effective in preventing recurrent coronary ischemic events as compared to anticoagulation only therapy, whereas it is less efficacious in preventing stroke in patients with AF.³ From this background – based mainly on observational data – triple therapy (OAC plus ADP receptor blocker plus aspirin) became the guideline-recommended therapy in AF patients undergoing PCI.² However, results of recent clinical trials resulted in two major shifts shaping the landscape of the management of these patients: 1) WOEST and REDUAL-PCI trials with double therapy (OAC plus ADP receptor blocker) reduced major bleeding rate compared to triple therapy; and 2) PIONEER-AF-PCI and AUGUSTUS-PCI trials with non-vitamin K oral antagonist treatments (NOAC) instead of vitamin K oral antagonist treatment (VKA) as an oral anticoagulant in triple therapy also reduced major bleeds.⁴⁻⁷ These randomized trials have provided pivotal evidence of the safety benefit of NOACs when compared to vitamin K oral antagonist treatment. It is important to note, however, that these trials were powered for the safety outcome of bleeding and not the ischemic events.

While randomized trials provide the highest standard of evidence in clinical science, they seldom randomize all-comers, and therefore, results may not always be generalizable to all the patients we treat. Moreover, given the variety of possible treatment combinations in these

trials,⁴⁻⁷ not to mention their durations, it is pivotal to have real world data on the topic. In this issue of *Journal*, Casamira et al shed light into this field by providing real-world comparison data of NOAC vs VKA.⁸ They performed an observational retrospective study in two tertiary care hospitals in Spain between 2013-2016. In total, 187 consecutive patients with indication for anticoagulation due to AF from an initial registry of 5,269 patients undergoing PCI were identified. Altogether 45% and 55% of patients were discharged on triple therapy with either NOAC (apixaban, dabigatran or rivaroxaban) or VKA, respectively. Duration of triple therapy was similar and on average 136 days. The safety primary endpoint was the occurrence of major bleeding events as defined by the Bleeding Academic Consortium. At 12 months, the rate of overall bleeding events was significantly lower in the NOAC group than in the VKA group with crude numbers of 12.9% vs 31.4% in NOAC and VKA arms, respectively. Major adverse cardiovascular events occurred in 16.5% of patients treated with NOAC and 22.5% of patients treated with VKA, but given the low sample, no significant differences between groups were noted in this respect. Net clinical benefit defined as a composite of death, myocardial infarction, stent thrombosis, stroke, or major bleeding events occurred in 1 in 5 in the NOAC group as compared to roughly 1 in 3 in the VKA group.

Results of this real-world data need to be interpreted with its limitations in mind. Patients who received VKA presented with more comorbidities such as hypertension, dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, prior PCI, renal impairment, and higher bleeding risk, whereas those with NOACs showed decreased left ventricular ejection fraction more often. Thus, those who received NOACs had lower risk of events based on their baseline characteristics. Sample size was low and outcome events were not adjudicated. Durations of triple therapy components – OAC, ADP-receptor blocker and aspirin – after triple therapy were not reported. Use of periprocedural antithrombotic treatment was not reported in detail in terms of whether bridging was used. In patients on VKA, the simultaneous low-molecular-weight-heparin use – a quadruple therapy – is especially harmful as shown in a prior report from the prospective AFCAS study.⁹ Advantage of NOACs is the relatively rapid onset of action, and therefore, LMWH is useless in this setting as long as the patient can take enteral medication. Moreover, time in therapeutic range was not assessed and poor VKA control may increase the risk of both bleeds and thrombotic events.¹⁰ Despite the limitations, the study findings are in line with the randomized trials.⁵⁻⁷ To summarize, these data provide signal of lower bleeding rates and similar efficacy of NOAC as compared to VKA in patients with AF undergoing PCI.

Nevertheless, many questions remain unsolved in the management of AF patients undergoing PCI. No comparisons can be made between different NOACs based on the trials published so far. There is also a lack data on

Kiviniemi

the role of aspirin used peri- and immediately post procedurally after PCI in these patients. The risk of stent thrombosis is highest within the first days after PCI and whether a loading dose of aspirin only is adequate to mitigate stent thrombosis risk is not known. The safe time to switch between NOAC and VKA is another issue. Therefore, in spite of the progress in the field, many pieces of information remain unaddressed.

Tuomas O. Kiviniemi, MD, PhD

Heart Center, Turku University Hospital, University of Turku, Turku, Finland

Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

E-mail addresses: tuoski@utu.fi, tkiviniemi@bwh.harvard.edu

Conflicts of Interest: I have following conflicts of interests; however, they are not related to the current work submitted or to which the manuscript it is referring. T.O.K. received lecture fees from Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Astra Zeneca, St Jude Medical, and Bristol-Myers Squibb-Pfizer, and research grants from the Finnish Medical Foundation, the Finnish Foundation for Cardiovascular Research, Clinical Research Fund (EVO) of Turku University Hospital, Turku, Finland, Finnish Cardiac Society, the Emil Aaltonen Foundation, the Maud Kuistila Foundation, and an unrestricted grant from Bristol-Myers Squibb-Pfizer. T.O.K. is a member of the advisory board of Boehringer-Ingelheim, and MSD.

REFERENCES

1. Sutton NR, Seth M, Ruwende C, et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:895–904.
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
3. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(6):726–732.
4. 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 Mar 30;381(9872):1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
5. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
6. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
7. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Mar 17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
8. Casamira N, Garcia-Camarero T, Montoro-Ronsano B, et al. Use and Outcomes of Triple Antithrombotic Therapy with Non-Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med Sci*. 2019;358(2):95–103.
9. Kiviniemi T, Alrakinen KE, Rubboli A, et al. Bridging therapy with low molecular weight heparin in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation: the AFCAS study. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 15;183:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.056>.
10. Proietti M, Alrakinen KEJ, Rubboli A, et al. Time in therapeutic range and major adverse outcomes in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: The Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting (AFCAS) registry. *Am Heart J*. 2017 Aug;190:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.05.016>. Epub 2017 Jun 3.

9.5. RESULTATS DE L'ANÀLISI ESTADÍSTICA

9.5.1. ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES DE LA DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ

I. ANOVA ENTRE ELS DOS GRUPS DE TRACTAMENT PER A CARACTERÍSTIQUES GENERALS I DEL PROCEDIMENT

Informe

Grups de tractament		Sexe	Edat (Anys)	FA_Codificada	HAS-BLED	CHADS ₂ Vasc ₂	No. vasos	No. Stents
TT AVK	Media	,21	72,65	1,5784	3,34	3,65	1,8627	1,4608
	N	102	102	102	102	102	102	102
	Desv. tít.	,406	8,834	,57050	,970	1,687	,77126	,94052
TT ACOD	Media	,18	75,08	1,6941	2,72	3,22	1,8706	1,8000
	N	85	85	85	85	85	85	85
	Desv. tít.	,383	7,686	,51231	,881	1,584	,82791	1,26114
Total	Media	,19	73,75	1,6310	3,06	3,45	1,8663	1,6150
	N	187	187	187	187	187	187	187
	Desv. tít.	,395	8,398	,54645	,979	1,650	,79534	1,10784

Tabla de ANOVA

		Suma de quadrats	gl	Mitjana quadràtica	F	Sig.
Sexe	Inter-grups	,040	1	,040	,256	,614
	Intra-grups	29,029	185	,157		
	Total	29,070	186			
Edat	Inter-grups	274,967	1	274,967	3,961	,048
	Intra-grups	12843,718	185	69,426		
	Total	13118,684	186			
FA	Inter-grups	,620	1	,620	2,090	,150
	Intra-grups	54,920	185	,297		
	Total	55,540	186			
HAS-BLED	Inter-grups	18,139	1	18,139	20,945	,000

	Intra-grups	160,214	185	,866		
	Total	178,353	186			
CHADS ₂ VASC ₂	Inter-grups	8,317	1	8,317	3,089	,080
	Intra-grups	498,047	185	2,692		
	Total	506,364	186			
No. de vasos	Inter-grups	,003	1	,003	,004	,947
	Intra-grups	117,655	185	,636		
	Total	117,658	186			
No. d'stents	Inter-grups	5,335	1	5,335	4,427	,037
	Intra-grups	222,943	185	1,205		
	Total	228,278	186			

Medidas de asociación

	Eta	Eta cuadrado
Sexo * TT_AVK_ACOD	,037	,001
Edad (Años) * TT_AVK_ACOD	,145	,021
FA_Cod * TT_AVK_ACOD	,106	,011
HASBLED_Score * TT_AVK_ACOD	,319	,102
CHADS ₂ Vasc * TT_AVK_ACOD	,128	,016
N_Vasos * TT_AVK_ACOD	,005	,000
N_Stents * TT_AVK_ACOD	,153	,023

II. CORRELACIÓ DE PEARSON ENTRE ELS DOS GRUPS DE TRACTAMENT PER A CARACTERÍSTIQUES GENERALS I DEL PROCEDIMENT

Tabaquisme

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Tabaquismo	No	Recuento	39	70	109
		% de Tabaquismo	35,8%	64,2%	100,0%
	Si	Recuento	63	15	78
		% de Tabaquismo	80,8%	19,2%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Tabaquismo	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	37,116(b)	1	,000	,000	,000	
Corrección por continuidad(a)	35,324	1	,000			
Razón de verosimilitudes	39,153	1	,000	,000	,000	
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000	
Asociación lineal por lineal	36,918(c)	1	,000	,000	,000	,000
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 35,45.

c El estadístico tipificado es -6,076.

Hipertensió arterial

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
HTA	No	Recuento	11	27	38
		% de HTA	28,9%	71,1%	100,0%
	Si	Recuento	91	58	149

	% de HTA	61,1%	38,9%	100,0%
Total	Recuento	102	85	187
	% de HTA	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	12,604(b)	1	,000	,000	,000	
Corrección por continuidad(a)	11,342	1	,001			
Razón de verosimilitudes	12,774	1	,000	,000	,000	
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000	
Asociación lineal por lineal	12,537(c)	1	,000	,000	,000	,000
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17,27.

c El estadístico tipificado es -3,541.

Diabetes mellitus

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
DM	No	Recuento	60	59	119
		% de DM	50,4%	49,6%	100,0%
	Si	Recuento	42	26	68
		% de DM	61,8%	38,2%	100,0%
Total	Recuento		102	85	187
	% de DM		54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,246(b)	1	,134	,169	,089	
Corrección por continuidad(a)	1,812	1	,178			

Razón de verosimilitudes	2,261	1	,133	,169	,089	
Estadístico exacto de Fisher				,169	,089	
Asociación lineal por lineal	2,234(c)	1	,135	,169	,089	,040
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 30,91.

c El estadístico tipificado es -1,495.

Dislipèmia

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Dislipemia	No	Recuento	35	50	85
		% de Dislipemia	41,2%	58,8%	100,0%
	Si	Recuento	67	35	102
		% de Dislipemia	65,7%	34,3%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Dislipemia	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	11,234(b)	1	,001	,001	,001	
Corrección por continuidad(a)	10,267	1	,001			
Razón de verosimilitudes	11,324	1	,001	,001	,001	
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001	
Asociación lineal por lineal	11,174(c)	1	,001	,001	,001	,000
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 38,64.

c El estadístico tipificado es -3,343.

MPOC

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
EPOC	No	Recuento	74	74	148
		% de EPOC	50,0%	50,0%	100,0%
	Si	Recuento	28	11	39
		% de EPOC	71,8%	28,2%	100,0%
Total	Recuento		102	85	187
	% de EPOC		54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	5,914(b)	1	,015	,019	,011	
Corrección por continuidad(a)	5,067	1	,024			
Razón de verosimilitudes	6,117	1	,013	,019	,011	
Estadístico exacto de Fisher				,019	,011	
Asociación lineal por lineal	5,882(c)	1	,015	,019	,011	,007
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17,73.

c El estadístico tipificado es -2,425.

Insuficiència renal

Tabla de contingencia

			TT_AVK ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
IR	No	Recuento	70	67	137
		% de IR	51,1%	48,9%	100,0%
	Si	Recuento	32	18	50
		% de IR	64,0%	36,0%	100,0%
Total	Recuento		102	85	187
	% de IR		54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,461(b)	1	,117	,137	,080	
Corrección por continuidad(a)	1,968	1	,161			
Razón de verosimilitudes	2,491	1	,114	,137	,080	
Estadístico exacto de Fisher				,137	,080	
Asociación lineal por lineal	2,447(c)	1	,118	,137	,080	,039
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,73.

c El estadístico tipificado es -1,564.

Vasculopatía periférica**Tabla de contingencia**

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Vascul_Peri	No	Recuento	82	75	157
		% de Vascul_Peri	52,2%	47,8%	100,0%
	Si	Recuento	20	10	30
		% de Vascul_Peri	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Vascul_Peri	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,117(b)	1	,146	,165	,104	
Corrección por continuidad(a)	1,575	1	,209			
Razón de verosimilitudes	2,163	1	,141	,165	,104	
Estadístico exacto de Fisher				,165	,104	

Asociación lineal por lineal	2,106(c)	1	,147	,165	,104	,056
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,64.

c El estadístico tipificado es -1,451.

IAM previ

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
IAM_P reivio	No	Recuento	75	64	139
		% de IAM_Previo	54,0%	46,0%	100,0%
	Si	Recuento	27	21	48
		% de IAM_Previo	56,3%	43,8%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de IAM_Previo	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,076(b)	1	,783	,867	,458	
Corrección por continuidad(a)	,011	1	,915			
Razón de verosimilitudes	,076	1	,783	,867	,458	
Estadístico exacto de Fisher				,867	,458	
Asociación lineal por lineal	,075(c)	1	,784	,867	,458	,129
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 21,82.

c El estadístico tipificado es -,274.

Història d'insuficiència cardíaca congestiva

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
HICC	No	Recuento	63	59	122
		% de HICC	51,6%	48,4%	100,0%
	Si	Recuento	39	26	65
		% de HICC	60,0%	40,0%	100,0%
Total	Recuento		102	85	187
	% de HICC		54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,196(b)	1	,274	,285	,174	
Corrección por continuidad(a)	,882	1	,348			
Razón de verosimilitudes	1,201	1	,273	,285	,174	
Estadístico exacto de Fisher				,285	,174	
Asociación lineal por lineal	1,189(c)	1	,275	,285	,174	,068
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 29,55.

c El estadístico tipificado es -1,090.

Fracció d'ejecció ≤ 40

Tabla de contingencia

			TT_AVK ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
FE_Cod	FE=<40	Recuento	24	34	58
		% de FE_Cod	41,4%	58,6%	100,0%
	FE>40	Recuento	73	47	120
		% de FE_Cod	60,8%	39,2%	100,0%
2,00	Recuento		5	4	9
	% de FE_Cod		55,6%	44,4%	100,0%

Total	Recuento	102	85	187
	% de FE_Cod	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	5,972(a)	2	,050	,047		
Razón de verosimilitudes	5,975	2	,050	,053		
Estadístico exacto de Fisher	5,976			,043		
Asociación lineal por lineal	4,423(b)	1	,035	,041	,024	,012
N de casos válidos	187					

a 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,09.

b El estadístico tipificado es -2,103.

Accident vascular cerebral previ

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
AVC_P	No	Recuento	91	75	166
		% de AVC_Previo	54,8%	45,2%	100,0%
	Si	Recuento	11	10	21
		% de AVC_Previo	52,4%	47,6%	100,0%
Total	Recuento		102	85	187
	% de AVC_Previo		54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,045(b)	1	,833	1,000	,506	
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000			
Razón de verosimilitudes	,045	1	,833	1,000	,506	

Estadístico exacto de Fisher				1,000	,506	
Asociación lineal por lineal	,044(c)	1	,833	1,000	,506	,179
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,55.

c El estadístico tipificado es ,211.

Història d'ICP

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
ACTP_Previo	No	Recuento	66	66	132
		% de ACTP_Previo	50,0%	50,0%	100,0%
	Si	Recuento	36	19	55
		% de ACTP_Previo	65,5%	34,5%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de ACTP_Previo	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3,740(b)	1	,053	,076	,038	
Corrección por continuidad(a)	3,143	1	,076			
Razón de verosimilitudes	3,794	1	,051	,056	,038	
Estadístico exacto de Fisher				,056	,038	
Asociación lineal por lineal	3,720(c)	1	,054	,076	,038	,020
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 25,00.

c El estadístico tipificado es -1,929.

Història de CABG

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
CABG_Previo	No	Recuento	93	78	171
		% de CABG_Previo	54,4%	45,6%	100,0%
	Si	Recuento	9	7	16
		% de CABG_Previo	56,3%	43,8%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de CABG_Previo	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,021(b)	1	,886	1,000	,550	
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000			
Razón de verosimilitudes	,021	1	,886	1,000	,550	
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,550	
Asociación lineal por lineal	,020(c)	1	,886	1,000	,550	,205
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,27.

c El estadístico tipificado es -,143.

Tipus de FA

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
FA_Cod	Paroxística	Recuento	47	28	75
		% de FA_Cod	62,7%	37,3%	100,0%
	Permanente/Persistente	Recuento	51	55	106
		% de FA_Cod	48,1%	51,9%	100,0%
	Flutter	Recuento	4	2	6
		% de FA_Cod	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de FA_Cod	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4,120(a)	2	,127	,130		
Razón de verosimilitudes	4,149	2	,126	,136		
Estadístico exacto de Fisher	4,094			,124		
Asociación lineal por lineal	2,078(b)	1	,149	,178	,095	,038
N de casos válidos	187					

a 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,73.

b El estadístico tipificado es 1,442.

Tipus de FA (2)

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
FA_Cod2	Paroxística	Recuento	47	28	75
		% de FA_Cod2	62,7%	37,3%	100,0%
	Permanente/Persistente/Flutter	Recuento	55	57	112
		% de FA_Cod2	49,1%	50,9%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187

% de FA Cod2	54,5%	45,5%	100,0%
--------------	-------	-------	--------

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3,331(b)	1	,068	,074	,047	
Corrección por continuidad(a)	2,807	1	,094			
Razón de verosimilitudes	3,354	1	,067	,074	,047	
Estadístico exacto de Fisher				,074	,047	
Asociación lineal por lineal	3,313(c)	1	,069	,074	,047	,023
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 34,09.

c El estadístico tipificado es 1,820.

Proporció de pacients amb puntuació HAS-BLED ≥ 3 **Tabla de contingencia**

			TT_AVK ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
HASBLED_Cod	HASBLED <3	Recuento	17	41	58
		% de HASBLED_Cod	29,3%	70,7%	100,0%
	HASBLED =>3	Recuento	85	44	129
		% de HASBLED_Cod	65,9%	34,1%	100,0%
Total	Recuento		102	85	187
	% de HASBLED_Cod		54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	21,595(b)	1	,000	,000	,000	
Corrección por continuidad(a)	20,145	1	,000			
Razón de verosimilitudes	21,948	1	,000	,000	,000	

Estadístico exacto de Fisher				,000	,000	
Asociación lineal por lineal	21,480(c)	1	,000	,000	,000	,000
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 26,36.

c El estadístico tipificado es -4,635.

Pacients amb puntuació CHAD2 Vasc ≥ 2

Tabla de contingencia

				TT_AVK_ACOD		Total
				TT AVK	TT ACOD	TT AVK
CHAD2 Vascular No =>2		Recuento		9	9	18
		% de CHAD2 Vascular =>2		50,0%	50,0%	100,0%
Si		Recuento		93	76	169
		% de CHAD2 Vascular =>2		55,0%	45,0%	100,0%
Total		Recuento		102	85	187
		% de CHAD2 Vascular =>2		54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado Pearson	de	,166(b)	1	,684	,805	,435	
Corrección continuidad(a)	por	,025	1	,874			
Razón verosimilitudes	de	,165	1	,684	,805	,435	
Estadístico exacto de Fisher					,805	,435	
Asociación lineal por lineal		,165(c)	1	,685	,805	,435	,180
N de casos válidos		187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,18.

c El estadístico tipificado es -,406.

Motiu d'ICP

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Mot_Cat	SCA	Recuento	71	61	132
		% de Mot_Cateter	53,8%	46,2%	100,0%
	Angina estable	Recuento	31	24	55
		% de Mot_Cateter	56,4%	43,6%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Mot_Cateter	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,104(b)	1	,747	,872	,437	
Corrección por continuidad(a)	,026	1	,872			
Razón de verosimilitudes	,104	1	,747	,751	,437	
Estadístico exacto de Fisher				,872	,437	
Asociación lineal por lineal	,103(c)	1	,748	,872	,437	,122
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 25,00.

c El estadístico tipificado es -,321.

Tipus de SCA

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
SCA_Tipo	,00	Recuento	1	0	1
		% de SCA_Tipo	100,0%	,0%	100,0%
SCACEST		Recuento	26	26	52
		% de SCA_Tipo	50,0%	50,0%	100,0%
SCASEST		Recuento	40	21	61

	% de SCA_Tipo	65,6%	34,4%	100,0%
Total	Recuento	67	47	114
	% de SCA_Tipo	58,8%	41,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3,518(a)	2	,172	,148		
Razón de verosimilitudes	3,877	2	,144	,148		
Estadístico exacto de Fisher	3,432			,148		
Asociación lineal por lineal	1,878(b)	1	,171	,200	,117	,057
N de casos válidos	114					

a 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,41.

b El estadístico tipificado es -1,370.

Via d'accés en el procediment d'ICP

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Via_Acceso_COD	Radial/Braquial	Recuento	94	35	129
		% de Via_Acceso_COD	72,9%	27,1%	100,0%
	Femoral	Recuento	8	50	58
		% de Via_Acceso_COD	13,8%	86,2%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Via_Acceso_COD	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	56,318(b)	1	,000	,000	,000	
Corrección por continuidad(a)	53,961	1	,000			
Razón de verosimilitudes	60,334	1	,000	,000	,000	

Estadístico exacto de Fisher				,000	,000	
Asociación lineal por lineal	56,017(c)	1	,000	,000	,000	,000
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 26,36.

c El estadístico tipificado es 7,484.

Tipus d'stent

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Tipo_Stent_COD	BMS	Recuento	60	40	100
		% de Tipo_Stent_COD	60,0%	40,0%	100,0%
	DES/Balon FA	Recuento	42	45	87
		% de Tipo_Stent_COD	48,3%	51,7%	100,0%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Tipo Stent COD	54,5%	45,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,579(b)	1	,108	,141	,072	
Corrección por continuidad(a)	2,128	1	,145			
Razón de verosimilitudes	2,583	1	,108	,141	,072	
Estadístico exacto de Fisher				,141	,072	
Asociación lineal por lineal	2,566(c)	1	,109	,141	,072	,033
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 39,55.

c El estadístico tipificado es 1,602.

Tipus de SCA

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
SCA_Tipo	SCACEST	Recuento	29	30	59
		% de SCA_Tipo	49,2%	50,8%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	40,8%	48,4%	44,4%
	SCASEST	Recuento	42	32	74
		% de SCA_Tipo	56,8%	43,2%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	59,2%	51,6%	55,6%
Total	Recuento	71	62	133	
	% de SCA_Tipo	53,4%	46,6%	100,0%	
	% de TT_AVK_ACOD	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,763(b)	1	,382	,484	,242	
Corrección por continuidad(a)	,488	1	,485			
Razón de verosimilitudes	,763	1	,382	,484	,242	
Estadístico exacto de Fisher				,484	,242	
Asociación lineal por lineal	,757(c)	1	,384	,484	,242	,095
N de casos válidos	133					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 27,50.

c El estadístico tipificado es -,870.

Tractament anticoagulant previ

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
ACO_Antes	No	Recuento	35	34	69
		% de ACO_Antes	50,7%	49,3%	100,0%

	% de TT_AVK_ACOD	34,3%	40,0%	36,9%
Si	Recuento	67	51	118
	% de ACO_Antes	56,8%	43,2%	100,0%
	% de TT_AVK_ACOD	65,7%	60,0%	63,1%
Total	Recuento	102	85	187
	% de ACO_Antes	54,5%	45,5%	100,0%
	% de TT_AVK_ACOD	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,644(b)	1	,422	,449	,258	
Corrección por continuidad(a)	,423	1	,516			
Razón de verosimilitudes	,643	1	,423	,449	,258	
Estadístico exacto de Fisher				,449	,258	
Asociación lineal por lineal	,640(c)	1	,424	,449	,258	,088
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 31,36.

c El estadístico tipificado es -,800.

Fracció d'ejecció codificada

Tabla de contingencia

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
FE_Cod	FE=<40	Recuento	29	38	67
		% de FE_Cod	43,3%	56,7%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	28,4%	44,7%	35,8%
	FE>40	Recuento	73	47	120
		% de FE_Cod	60,8%	39,2%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	71,6%	55,3%	64,2%
Total		Recuento	102	85	187
		% de FE_Cod	54,5%	45,5%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	5,341(b)	1	,021	,023	,015	
Corrección por continuidad(a)	4,657	1	,031			
Razón de verosimilitudes	5,343	1	,021	,023	,015	
Estadístico exacto de Fisher				,023	,015	
Asociación lineal por lineal	5,312(c)	1	,021	,023	,015	,009
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 30,45.

c El estadístico tipificado es -2,305.

III. MITJANES**Fracció d'Ejecció****Informe**

TT_AVK_ACOD	Media	N	Desv. típ.
TT AVK	47,5490	102	13,09268
TT ACOD	43,9412	85	11,21155
Total	45,9091	187	12,37311

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FE	* Inter-grupos	(Combinadas)	603,494	1	603,494	4,006	,047
TT_AVK_ACOD	Intra-grupos		27871,961	185	150,659		
	Total		28475,455	186			

Medidas de asociación

	Eta	Eta cuadrado
FE * TT_AVK_ACOD	,146	,021

Primer antiagregant en la combinació de TT**Tabla de contingencia**

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Antiagreg1	AAS	Recuento	102	84	186
		% de Antiagreg1	54,8%	45,2%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	100,0%	98,8%	99,5%
	Clopidogrel	Recuento	0	1	1
		% de Antiagreg1	,0%	100,0%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	,0%	1,2%	,5%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Antiagreg1	54,5%	45,5%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,206(b)	1	,272	,455	,455	
Corrección por continuidad(a)	,008	1	,927			
Razón de verosimilitudes	1,583	1	,208	,455	,455	
Estadístico exacto de Fisher				,455	,455	
Asociación lineal por lineal	1,200(c)	1	,273	,455	,455	,455
N de casos válidos	187					

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,45.

c El estadístico tipificado es 1,095.

Segon antiagregant en la combinació de TT**Tabla de contingencia**

			TT_AVK_ACOD		Total
			TT AVK	TT ACOD	TT AVK
Antiagreg2	Clopidogrel	Recuento	99	81	180
		% de Antiagreg2	55,0%	45,0%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	97,1%	95,3%	96,3%
	Ticagrelor	Recuento	2	3	5
		% de Antiagreg2	40,0%	60,0%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	2,0%	3,5%	2,7%
	Otros	Recuento	1	1	2
		% de Antiagreg2	50,0%	50,0%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	1,0%	1,2%	1,1%
Total		Recuento	102	85	187
		% de Antiagreg2	54,5%	45,5%	100,0%
		% de TT_AVK_ACOD	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de	,458(a)	2	,795	,831		

Pearson						
Razón de verosimilitudes	,457	2	,796	,831		
Estadístico exacto de Fisher	,777			,831		
Asociación lineal por lineal	,327(b)	1	,568	,659	,365	,140
N de casos válidos	187					

a 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,91.

b El estadístico tipificado es ,572.

Temps de tractament amb TT

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Incluidos		Excluidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Tiempo de Tratamiento (Dias) * TT_AVK_ACOD	187	62,5%	112	37,5%	299	100,0%

Informe

Tiempo de Tratamiento (Dias)

TT_AVK_ACOD	Media	N	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
TT AVK	133,4216	102	137,43531	42,5000	1,00	365,00
TT ACOD	139,0235	85	130,57729	90,0000	14,00	365,00
Total	135,9679	187	134,03229	60,0000	1,00	365,00

Tabla de ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo de Tratamiento (Dias) * TT_AVK_ACOD	Inter-grupos	1454,982	1	1454,982	,081	,777
	Intra-grupos	3339970,825	185	18053,896		
	Total	3341425,807	186			

Medidas de asociación

	Eta	Eta cuadrado
Tiempo de Tratamiento (Días) * TT_AVK_ACOD	,021	,000

IV. ANÀLISI DE FREQUÈNCIESTipus d'ACOD prescrit inicialment**Estadístics**

Tipo ACOD

N	Válidos	85
	Perdidos	0

Tipo_ACOD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Dabigatran	14	16,5	16,5	16,5
	Rivaroxaban	26	30,6	30,6	47,1
	Apixaban	45	52,9	52,9	100,0
	Total	85	100,0	100,0	

Anticoagulant al cap d'un any**Estadístics**

ACO_1y

N	Válidos	80
	Perdidos	5

ACO_1y

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AVK	4	4,7	5,0	5,0
	ACOD	76	89,4	95,0	100,0
	Total	80	94,1	100,0	
Perdidos	Sistema	5	5,9		
Total		85	100,0		

Tractament a un any**Estadístics**

		Tto_1y	ACO_1y
N	Válidos	80	80
	Perdidos	5	5

Tabla de frecuencia

Tto_1y

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ACOD_solo	1	1,2	1,3	1,3
	ACOD+1AAG	72	84,7	90,0	91,3
	AVK+1AAG	3	3,5	3,8	95,0
	ACOD_TT	3	3,5	3,8	98,8
	AVK_TT	1	1,2	1,3	100,0
	Total	80	94,1	100,0	
Perdidos	Sistema	5	5,9		
Total		85	100,0		

ACO_1y

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AVK	4	4,7	5,0	5,0
	ACOD	76	89,4	95,0	100,0
	Total	80	94,1	100,0	
Perdidos	Sistema	5	5,9		
Total		85	100,0		

Primer antiagregant a un any

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AAS	82	80,4	96,5	96,5
	Clopidogrel	3	2,9	3,5	100,0
	Total	85	83,3	100,0	
Perdidos	Sistema	17	16,7		
Total		102	100,0		

Segon antiagregant a un any

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Clopidogrel	27	26,5	96,4	96,4
	Otros	1	1,0	3,6	100,0
	Total	28	27,5	100,0	
Perdidos	Sistema	74	72,5		
Total		102	100,0		

Règim de tractament a un any**Estadístics**

Tto_1y

N	Vàlids	218
	Perdidos	81

Tto_1y

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vàlids	ACOD_solo	3	1,0	1,4	1,4
	AVK_solo	8	2,7	3,7	5,0
	ACOD+1AAG	86	28,8	39,4	44,5
	AVK+1AAG	52	17,4	23,9	68,3
	ACOD_TT	7	2,3	3,2	71,6
	AVK_TT	29	9,7	13,3	84,9
	DAP	23	7,7	10,6	95,4
	AAG_solo	9	3,0	4,1	99,5
	Otros	1	,3	,5	100,0
	Total	218	72,9	100,0	
Perdidos	Sistema	81	27,1		
Total		299	100,0		

Règim de tractament a un any en pacients que van rebre inicialment TT amb AVK**Estadístics**

Tto_1y

N	Vàlids	91
	Perdidos	11

Tto_1y AVK

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vàlids	AVK_solo	6	5,9	6,6	6,6
	ACOD+1AAG	10	9,8	11,0	17,6
	AVK+1AAG	45	44,1	49,5	67,0
	ACOD_TT	2	2,0	2,2	69,2
	AVK_TT	24	23,5	26,4	95,6
	DAP	2	2,0	2,2	97,8
	AAG_solo	1	1,0	1,1	98,9
	Otros	1	1,0	1,1	100,0

	Total	91	89,2	100,0
Perdidos	Sistema	11	10,8	
Total		102	100,0	

Règim de tractament a un any en pacients que van rebre inicialment TT amb ACOD

Estadístics

Tto_1y

N	Válidos	80
	Perdidos	5

Tto_1y ACOD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ACOD_solo	1	1,2	1,3	1,3
	ACOD+1AAG	72	84,7	90,0	91,3
	AVK+1AAG	3	3,5	3,8	95,0
	ACOD_TT	3	3,5	3,8	98,8
	AVK_TT	1	1,2	1,3	100,0
	Total	80	94,1	100,0	
Perdidos	Sistema	5	5,9		
Total		85	100,0		

9.5.2. ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES DELS RESULTATS CLÍNICS

I. PROPORCIONES I TAXES DE LES VARIABLES CLÍNQUES AVALUADES

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
TT_AVK_ACOD Emb_Tot *	187	100,0%	0	,0%	187	100,0%
TT_AVK_ACOD Hemorr_Tot *	187	100,0%	0	,0%	187	100,0%
TT_AVK_ACOD Hemorr_Mayor *	187	100,0%	0	,0%	187	100,0%
TT_AVK_ACOD Hemorr_Menor *	187	100,0%	0	,0%	187	100,0%
TT_AVK_ACOD MACE *	187	100,0%	0	,0%	187	100,0%
TT_AVK_ACOD * MAE	187	100,0%	0	,0%	187	100,0%
TT_AVK_ACOD Exitus *	187	100,0%	0	,0%	187	100,0%

Esdeveniments embòlics totals

Tabla de contingencia

			Emb Tot		Total
			No	Si	No
TT_AVK_ACOD	TT AVK	Recuento	97	5	102
		% de TT_AVK_ACOD	95,1%	4,9%	100,0%
		% de Emb_Tot	54,2%	62,5%	54,5%
	TT ACOD	Recuento	82	3	85
		% de TT_AVK_ACOD	96,5%	3,5%	100,0%
		% de Emb_Tot	45,8%	37,5%	45,5%
Total		Recuento	179	8	187
		% de TT_AVK_ACOD	95,7%	4,3%	100,0%
		% de Emb_Tot	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,213(b)	1	,644		
Corrección por continuidad(a)	,010	1	,921		
Razón de verosimilitudes	,216	1	,642		
Estadístico exacto de Fisher				,730	,465
Asociación lineal por lineal	,212	1	,645		
N de casos válidos	187				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,64.

Hemorragies totals**Tabla de contingencia**

			Hemorr_Tot		Total
			No	Si	No
TT_AVK_ACOD	TT AVK	Recuento	70	32	102
		% de TT_AVK_ACOD	68,6%	31,4%	100,0%
		% de Hemorr_Tot	48,6%	74,4%	54,5%
TT ACOD		Recuento	74	11	85
		% de TT_AVK_ACOD	87,1%	12,9%	100,0%
		% de Hemorr_Tot	51,4%	25,6%	45,5%
Total		Recuento	144	43	187
		% de TT_AVK_ACOD	77,0%	23,0%	100,0%
		% de Hemorr_Tot	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,895(b)	1	,003		
Corrección por continuidad(a)	7,885	1	,005		
Razón de verosimilitudes	9,272	1	,002		
Estadístico exacto de Fisher				,003	,002
Asociación lineal por lineal	8,847	1	,003		
N de casos válidos	187				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19,55.

Hemorràgies majors

Tabla de contingencia

			Hemorr Mayor		Total
			No	Si	No
TT_AVK_ACOD	TT AVK	Recuento	88	14	102
		% de TT_AVK_ACOD	86,3%	13,7%	100,0%
		% de Hemorr_Mayor	51,8%	82,4%	54,5%
TT ACOD		Recuento	82	3	85
		% de TT_AVK_ACOD	96,5%	3,5%	100,0%
		% de Hemorr_Mayor	48,2%	17,6%	45,5%
Total		Recuento	170	17	187
		% de TT_AVK_ACOD	90,9%	9,1%	100,0%
		% de Hemorr_Mayor	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,832(b)	1	,016		
Corrección por continuidad(a)	4,664	1	,031		
Razón de verosimilitudes	6,387	1	,011		
Estadístico exacto de Fisher				,020	,013
Asociación lineal por lineal	5,801	1	,016		
N de casos válidos	187				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,73.

Hemorràgies menors

Tabla de contingencia

			Hemorr Menor		Total
			No	Si	No
TT_AVK_ACOD	TT AVK	Recuento	84	18	102
		% de TT_AVK_ACOD	82,4%	17,6%	100,0%

	% de Hemorr_Menor	51,9%	72,0%	54,5%
TT ACOD	Recuento	78	7	85
	% de TT_AVK_ACOD	91,8%	8,2%	100,0%
	% de Hemorr_Menor	48,1%	28,0%	45,5%
Total	Recuento	162	25	187
	% de TT_AVK_ACOD	86,6%	13,4%	100,0%
	% de Hemorr_Menor	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,546(b)	1	,060		
Corrección por continuidad(a)	2,780	1	,095		
Razón de verosimilitudes	3,684	1	,055		
Estadístico exacto de Fisher				,083	,046
Asociación lineal por lineal	3,527	1	,060		
N de casos válidos	187				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,36.

Esdeveniments MACE

Tabla de contingencia

			MACE		Total
			No	Si	No
TT_AVK_ACOD	TT AVK	Recuento	79	23	102
		% de TT_AVK_ACOD	77,5%	22,5%	100,0%
		% de MACE	52,7%	62,2%	54,5%
	TT ACOD	Recuento	71	14	85
		% de TT_AVK_ACOD	83,5%	16,5%	100,0%
		% de MACE	47,3%	37,8%	45,5%
Total		Recuento	150	37	187
		% de TT_AVK_ACOD	80,2%	19,8%	100,0%
		% de MACE	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica	Sig. exacta	Sig. exacta
--	-------	----	-----------------	-------------	-------------

			(bilateral)	(bilateral)	(unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,079(b)	1	,299		
Corrección por continuidad(a)	,730	1	,393		
Razón de verosimilitudes	1,091	1	,296		
Estadístico exacto de Fisher				,358	,197
Asociación lineal por lineal	1,074	1	,300		
N de casos válidos	187				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,82.

Esdeveniments MAE

Tabla de contingencia

			MAE		Total
			No	Si	No
TT_AVK_ACOD	TT AVK	Recuento	71	31	102
		% de TT_AVK_ACOD	69,6%	30,4%	100,0%
		% de MAE	51,4%	63,3%	54,5%
TT ACOD		Recuento	67	18	85
		% de TT_AVK_ACOD	78,8%	21,2%	100,0%
		% de MAE	48,6%	36,7%	45,5%
Total		Recuento	138	49	187
		% de TT_AVK_ACOD	73,8%	26,2%	100,0%
		% de MAE	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,036(b)	1	,154		
Corrección por continuidad(a)	1,588	1	,208		
Razón de verosimilitudes	2,059	1	,151		
Estadístico exacto de Fisher				,183	,103
Asociación lineal por lineal	2,025	1	,155		
N de casos válidos	187				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,27.

Mortalitat**Tabla de contingencia**

			Exitus		Total
			No	Si	No
TT_AVK_ACOD	TT AVK	Recuento	94	8	102
		% de TT_AVK_ACOD	92,2%	7,8%	100,0%
		% de Exitus	54,3%	57,1%	54,5%
TT ACOD	TT ACOD	Recuento	79	6	85
		% de TT_AVK_ACOD	92,9%	7,1%	100,0%
		% de Exitus	45,7%	42,9%	45,5%
Total	Total	Recuento	173	14	187
		% de TT_AVK_ACOD	92,5%	7,5%	100,0%
		% de Exitus	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,041(b)	1	,839		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,041	1	,839		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,533
Asociación lineal por lineal	,041	1	,840		
N de casos válidos	187				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,36.

II. ANÀLISIS DE LES VARIABLES CONFUSIÓ**Regresión de Cox per a les hemorràgies totals****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	43	14,4%
	Censurado	141	47,2%
	Total	184	61,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	3	1,0%
	Total	115	38,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(c)

	Frecuencia	(1)(a)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (b)	102	1
1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
436,748

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado

426,947	9,353	1	,002	9,801	1	,002	9,801	1	,002
---------	-------	---	------	-------	---	------	-------	---	------

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 436,748

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	1,024	,350	8,579	1	,003	2,784	1,403	5,524

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,538

Anàlisi de variables: tabaquisme, HTA, DM

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	43	14,4%
	Censurado	141	47,2%
	Total	184	61,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	3	1,0%
	Total	115	38,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(c)

	Frecuencia	(1)(a)
TT_AVK_ACOD (b) ,00=TT AVK	102	1

1,00=TT ACOD	85	0
--------------	----	---

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
436,748

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
425,932	10,311	4	,035	10,816	4	,029	10,816	4	,029	

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 436,748

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,931	,388	5,756	1	,016	2,538	1,186	5,432
Tabaquismo	,036	,333	,012	1	,913	1,037	,540	1,992
HTA	,254	,452	,315	1	,575	1,289	,531	3,127
DM	,239	,310	,591	1	,442	1,269	,691	2,333

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,538
Tabaquismo	,413
HTA	,793
DM	,364

Anàlisi de variables: Dislipèmia, MPOC, IR**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	43	14,4%
	Censurado	141	47,2%
	Total	184	61,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	3	1,0%
	Total	115	38,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(c)

	Frecuencia	(1)(a)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (b)	102	1
1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
436,748

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado

423,773	12,881	4	,012	12,975	4	,011	12,975	4	,011
---------	--------	---	------	--------	---	------	--------	---	------

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 436,748

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,924	,361	6,571	1	,010	2,520	1,243	5,108
Dislipemia	,163	,321	,257	1	,612	1,177	,627	2,207
EPOC	,004	,366	,000	1	,991	1,004	,490	2,056
IR	,544	,315	2,989	1	,084	1,723	,930	3,194

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,538
Dislipemia	,543
EPOC	,201
IR	,266

Anàlisi de variables: Fracció d'ejecció codificada, ICP previ, Tipus de FA

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	43	14,4%
	Censurado	141	47,2%
	Total	184	61,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	3	1,0%
	Total	115	38,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(c)

	Frecuencia	(1)(a)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (b)	102	1
1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
436,748

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
425,111	11,280	4	,024	11,638	4	,020	11,638	4	,020	

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 436,748

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,969	,359	7,302	1	,007	2,635	1,305	5,321
FE_Cod	,167	,293	,325	1	,569	1,182	,666	2,097
ACTP_Previo	,361	,321	1,267	1	,260	1,435	,765	2,690
FA_Cod	,175	,274	,407	1	,523	1,191	,696	2,040

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,538

FE_Cod	,739
ACTP_Previo	,293
FA Cod	1,630

Anàlisi de variables de confusió: via d'accés de l'ICP, tipus d'stent

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	43	14,4%
	Censurado	141	47,2%
	Total	184	61,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	3	1,0%
	Total	115	38,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(c)

	Frecuencia	(1)(a)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (b)	102	1
1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
436,748

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
424,485	11,401	4	,022	12,263	4	,015	12,263	4	,015	

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 436,748

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B		Wald		Sig.		Exp(B)		95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,768	,422	3,317	1	,069	2,155	,943	4,923		
Via_Acceso_COD	-,500	,486	1,056	1	,304	,607	,234	1,574		
Tipo_Stent_COD	,348	,308	1,273	1	,259	1,416	,774	2,592		
Inh_GP2b3a	-,276	,787	,123	1	,726	,759	,162	3,549		

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,538
Via_Acceso_COD	1,315
Tipo_Stent_COD	1,467
Inh_GP2b3a	,114

III. ANÀLISIS DE SUPERVIVÈNCIA PRINCIPAL SENSE AJUSTAR**Benefici clínic net****Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	48	25,7%
	Censurado	139	74,3%
	Total	187	100,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	0	,0%
Total		187	100,0%

a Variable dependiente: T_Benet

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
488,971

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado

485,811	3,105	1	,078	3,160	1	,075	3,160	1	,075
---------	-------	---	------	-------	---	------	-------	---	------

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 488,971

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-,526	,302	3,035	1	,081	,591	,327	1,068

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,455

Hemorràgies majors

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	17	9,1%
	Censurado	167	89,3%
	Total	184	98,4%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	3	1,6%
	Total	3	1,6%
Total		187	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Mayor (días)

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
175,129

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
168,339	6,197	1	,013	6,790	1	,009	6,790	1	,009	

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 175,129

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-1,453	,636	5,214	1	,022	,234	,067	,814

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,462

Hemorragias menores

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	25	13,4%
	Censurado	149	79,7%
	Total	174	93,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%

Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	13	7,0%
Total	13	7,0%
Total	187	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Mayor (días)

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
253,639

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
249,412	4,063	1	,044	4,227	1	,040	4,227	1	,040

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 253,639

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-,870	,445	3,816	1	,051	,419	,175	1,003

Medias de las covariables y valores de los patrones

	Media	Patrón	
	1	2	1
TT_AVK_ACOD	,483	,000	1,000

Esdeveniments MACE**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	37	19,8%
	Censurado	150	80,2%
	Total	187	100,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	0	,0%
Total		187	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo MACE (días)

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
379,475

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
378,178	1,280	1	,258	1,297	1	,255	1,297	1	,255	

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 379,475

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-,381	,339	1,264	1	,261	,683	,351	1,327

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,455

Esdeveniments MAE**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	49	26,2%
	Censurado	138	73,8%
	Total	187	100,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	0	,0%
Total		187	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo MAE (días)

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
498,840

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
496,264	2,538	1	,111	2,576	1	,108	2,576	1	,108

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 498,840

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT AVK ACOD	-,468	,296	2,493	1	,114	,626	,350	1,120

Medias de las covariables

	Media
TT AVK ACOD	,455

Mortalitat

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

	N	Porcentaje
--	---	------------

Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	14	7,5%
	Censurado	173	92,5%
	Total	187	100,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	0	,0%
Total		187	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Existus (días)

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
145,473

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
145,406	,067	1	,796	,067	1	,796	,067	1	,796

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 145,473

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-,140	,540	,067	1	,796	,870	,302	2,507

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,455

Mortalitat cardiovascular**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	12	6,4%
	Censurado	175	93,6%
	Total	187	100,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	0	,0%
Total		187	100,0%

a Variable dependiente: T_Exitus_CV

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
124,715

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
124,606	,108	1	,742	,109	1	,741	,109	1	,741	

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 124,715

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-,193	,586	,108	1	,742	,825	,262	2,599

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,455

Esdeveniments tromboembòlics totals

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

	N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	8	4,3%
Evento(a)		
Censurado	177	94,7%
Total	185	98,9%
Casos excluidos		
Casos con valores perdidos	0	,0%
Casos con tiempo negativo	0	,0%
Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	2	1,1%

Total	2	1,1%
Total	187	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Embolismo Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TT_AVK_ACOD ,00=TT AVK (a)	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
82,754

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
82,482	,268	1	,604	,272	1	,602	,272	1	,602

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 82,754

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-,376	,730	,265	1	,607	,686	,164	2,873

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,459

IV. ANÀLISIS DE SUPERVIVÈNCIA PRINCIPAL AJUSTAT

A continuació es detallen els resultats de l'anàlisi de supervivència principal per les diferents variables ajustades per l'edat, IAM previ, puntuació HAS-BLED, puntuació CHADS2Vasc2, motiu de l'ICP i el nombre de vasos.

Trombosis d'stent

Regresión de Cox

Advertencia

La regresión de Cox no puede continuar ya que no hay casos disponibles para el análisis.
Este comando no se ha ejecutado.

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	0	,0%
	Censurado	0	,0%
	Total	0	,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	187	62,5%
	Total	299	100,0%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo_Tromb

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

		Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b)	0=No	139	1

	1=Si	48	0
Mot_Cateter(b)	1,00=SCA	132	1
	2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b)	,00=TT AVK	102	1
	1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Esdeveniments tromboembòlics totals

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

	N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	8	2,7%
Censurado	177	59,2%
Total	185	61,9%
Casos excluidos		
Casos con valores perdidos	112	37,5%
Casos con tiempo negativo	0	,0%
Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	2	,7%
Total	114	38,1%
Total	299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Embolismo Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

		Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b)	0=No	139	1
	1=Si	48	0
Mot_Cateter(b)	1,00=SCA	132	1
	2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b)	,00=TT AVK	102	1
	1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
82,754

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
79,027	3,418	7	,844	3,727	7	,811	3,727	7	,811

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 82,754

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,317	,774	,168	1	,682	1,373	,301	6,261
Edad	,029	,050	,331	1	,565	1,029	,933	1,135
IAM_Previo	-,818	,775	1,115	1	,291	,441	,097	2,015
HASBLED_Score	,250	,383	,427	1	,513	1,285	,606	2,722
CHADS2Vasc_2	-,921	1,195	,595	1	,441	,398	,038	4,138
Mot_Cateter	1,269	1,090	1,355	1	,244	3,557	,420	30,114
N_Vasos	-,315	,486	,419	1	,517	,730	,282	1,892

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,541
Edad	73,746
IAM_Previo	,741
HASBLED_Score	3,049
CHADS2Vasc_2	,903
Mot_Cateter	,703
N_Vasos	1,865

Hemorràgies totals**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

	N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	43	14,4%
Evento(a)		
Censurado	141	47,2%
Total	184	61,5%
Casos excluidos		
Casos con valores perdidos	112	37,5%
Casos con tiempo negativo	0	,0%
Casos censurados antes	3	1,0%

	del evento más temprano en un estrato		
	Total	115	38,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Total (días)

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

		Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b)	0=No	139	1
	1=Si	48	0
Mot_Cateter(b)	1,00=SCA	132	1
	2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b)	,00=TT AVK	102	1
	1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
436,748

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi- cuadrado gl	Sig.	Chi- cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado
413,780	24,303	7	,001	22,968	7	,002	22,968	7	,002

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 436,748

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variabls en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,927	,377	6,035	1	,014	2,527	1,206	5,293
Edad	,020	,020	1,004	1	,316	1,020	,981	1,062
IAM_Previo	-,820	,330	6,167	1	,013	,440	,230	,841
HASBLED_Score	,163	,173	,888	1	,346	1,177	,839	1,650
CHADS2Vasc_2	-1,023	,464	4,870	1	,027	,359	,145	,892
Mot_Cateter	-,534	,317	2,838	1	,092	,586	,315	1,091
N_Vasos	-,076	,204	,139	1	,709	,927	,621	1,382

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,538
Edad	73,679
IAM_Previo	,739
HASBLED_Score	3,038
CHADS2Vasc_2	,902
Mot_Cateter	,707
N_Vasos	1,864

Hemorràgies majors**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

				N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)			17	5,7%
	Censurado			167	55,9%
	Total			184	61,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos			112	37,5%
	Casos con tiempo negativo			0	,0%

Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	3	1,0%
Total	115	38,5%
Total	299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Mayor (días)

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

	Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b) 0=No	139	1
1=Si	48	0
Mot_Cateter(b) 1,00=SCA	132	1
2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b) ,00=TT AVK	102	1
1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
175,129

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
156,956	15,146	7	,034	18,173	7	,011	18,173	7	,011

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 175,129

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	1,479	,675	4,798	1	,028	4,387	1,168	16,471
Edad	,023	,034	,485	1	,486	1,024	,958	1,094
IAM_Previo	-,729	,538	1,835	1	,176	,483	,168	1,385
HASBLED_Score	,068	,264	,066	1	,797	1,070	,638	1,795
CHADS2Vasc_2	13,037	486,117	,001	1	,979	459293,809	,000	.
Mot_Cateter	-,597	,512	1,358	1	,244	,551	,202	1,502
N_Vasos	-,785	,371	4,489	1	,034	,456	,220	,943

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,538
Edad	73,679
IAM_Previo	,739
HASBLED_Score	3,038
CHADS2Vasc_2	,902
Mot_Cateter	,707
N_Vasos	1,864

Hemorragies menors

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	25	13,4%
	Censurado	149	79,7%
	Total	174	93,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%

Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	13	7,0%
Total	13	7,0%
Total	187	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Hemorragia Mayor (días)

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e,f)

	Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b) 0=No	139	1
1=Si	48	0
CHADS2Vasc_2(b) 0=No	18	1
1=Si	169	0
Mot_Cateter(b) 1,00=SCA	132	1
2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD(b) ,00=TT AVK	102	0
1,00=TT ACOD	85	1

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: CHADS2Vasc_2 (CHAD2 Vascular =>2)

e Variable de categoría: Mot_Cateter

f Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
253,639

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
237,569	18,019	7	,012	16,070	7	,024	16,070	7	,024

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 253,639

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	-,795	,472	2,834	1	,092	,452	,179	1,139
Edad	,027	,027	1,013	1	,314	1,028	,974	1,084
IAM_Previo	-,827	,418	3,906	1	,048	,438	,193	,993
HASBLED_Score	,148	,230	,413	1	,521	1,159	,738	1,820
CHADS2Vasc_2	1,300	,525	6,120	1	,013	3,669	1,310	10,276
Mot_Cateter	-,273	,433	,397	1	,529	,761	,326	1,779
N Vasos	,271	,281	,932	1	,334	1,312	,756	2,276

Medias de las covariables y valores de los patrones

	Media	Patrón	
	1	2	1
TT_AVK_ACOD	,483	,000	1,000
Edad	73,718	73,718	73,718
IAM_Previo	,747	,747	,747
HASBLED_Score	3,029	3,029	3,029
CHADS2Vasc_2	,103	,103	,103
Mot_Cateter	,713	,713	,713
N Vasos	1,891	1,891	1,891

Esdeveniments MACE**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	37	12,4%
	Censurado	150	50,2%
	Total	187	62,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%

Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
Total	112	37,5%
Total	299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo MACE (días)

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

	Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b) 0=No	139	1
1=Si	48	0
Mot_Cateter(b) 1,00=SCA	132	1
2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b) ,00=TT AVK	102	1
1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
379,475

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
374,661	4,756	7	,690	4,815	7	,683	4,815	7	,683

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 379,475

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,396	,362	1,201	1	,273	1,486	,732	3,019
Edad	,031	,023	1,762	1	,184	1,031	,986	1,079
IAM_Previo	-,041	,382	,012	1	,914	,960	,454	2,027
HASBLED_Score	,112	,178	,399	1	,527	1,119	,789	1,586
CHADS2Vasc_2	-,509	,566	,810	1	,368	,601	,198	1,822
Mot_Cateter	,176	,376	,218	1	,641	1,192	,570	2,492
N Vasos	,164	,213	,590	1	,442	1,178	,776	1,787

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,545
Edad	73,754
IAM_Previo	,743
HASBLED_Score	3,059
CHADS2Vasc_2	,904
Mot_Cateter	,706
N Vasos	1,866

Esdeveniments MAE

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

	N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	49	16,4%
Evento(a)		
Censurado	138	46,2%
Total	187	62,5%
Casos excluidos		
Casos con valores perdidos	112	37,5%
	0	,0%

	Casos con tiempo negativo		
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	112	37,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo MAE (días)

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

	Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b) 0=No	139	1
1=Si	48	0
Mot_Cateter(b) 1,00=SCA	132	1
2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b) ,00=TT AVK	102	1
1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
498,840

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
-2 log de la verosimilitud									

491,265	7,243	7	,404	7,575	7	,372	7,575	7	,372
---------	-------	---	------	-------	---	------	-------	---	------

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 498,840

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
							TT_AVK_ACOD	,455
Edad	,031	,020	2,449	1	,118	1,031	,992	1,072
IAM_Previo	-,261	,322	,656	1	,418	,770	,410	1,448
HASBLED_Score	,110	,155	,510	1	,475	1,117	,825	1,512
CHADS2Vasc_2	,256	,618	,172	1	,678	1,292	,385	4,336
Mot_Cateter	-,171	,310	,304	1	,581	,843	,459	1,547
N_Vasos	,013	,187	,005	1	,945	1,013	,702	1,462

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,545
Edad	73,754
IAM_Previo	,743
HASBLED_Score	3,059
CHADS2Vasc_2	,904
Mot_Cateter	,706
N_Vasos	1,866

Mortalitat**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	14	4,7%
	Censurado	173	57,9%
	Total	187	62,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	112	37,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo Existus (días)

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

		Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b)	0=No	139	1
	1=Si	48	0
Mot_Cateter(b)	1,00=SCA	132	1
	2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b)	,00=TT AVK	102	1
	1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
145,473

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
135,578	7,526	7	,376	9,895	7	,195	9,895	7	,195	

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 145,473

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wal d	g l	Sig .	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)			
							Inferior	Superior	Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,152	,581	,068	1	,794	1,164			,373	3,637
Edad	,092	,045	4,186	1	,041	1,097			1,004	1,198
IAM_Previo	-,056	,619	,008	1	,928	,946			,281	3,181
HASBLED_Score	,267	,286	,871	1	,351	1,306			,746	2,285
CHADS2Vasc_2	12,125	575,583	,000	1	,983	184474,909			,000	.
Mot_Cateter	,304	,656	,215	1	,643	1,355			,374	4,905
N_Vasos	,255	,345	,544	1	,461	1,290			,656	2,538

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,545
Edad	73,754

IAM_Previo	,743
HASBLED_Score	3,059
CHADS2Vasc_2	,904
Mot_Cateter	,706
N Vasos	1,866

Mortalitat cardiovascular

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	12	4,0%
	Censurado	175	58,5%
	Total	187	62,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	112	37,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	112	37,5%
Total		299	100,0%

a Variable dependiente: T_Exitus_CV

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

		Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b)	0=No	139	1
	1=Si	48	0
Mot_Cateter(b)	1,00=SCA	132	1
	2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD	,00=TT AVK	102	1

(b)		
	1,00=TT ACOD	
		85
		0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
124,715

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
113,050	9,350	7	,228	11,665	7	,112	11,665	7	,112

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 124,715

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,225	,633	,126	1	,722	1,252	,362	4,326
Edad	,113	,051	4,935	1	,026	1,120	1,013	1,237
IAM_Previo	-,205	,648	,100	1	,751	,815	,229	2,898
HASBLED_Score	,250	,316	,624	1	,430	1,284	,691	2,386
CHADS2Vasc_2	11,885	634,617	,000	1	,985	145059,830	,000	.
Mot_Cateter	,597	,784	,581	1	,446	1,818	,391	8,443
N_Vasos	,380	,381	,995	1	,319	1,462	,693	3,082

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,545
Edad	73,754
IAM_Previo	,743
HASBLED_Score	3,059
CHADS2Vasc_2	,904
Mot_Cateter	,706
N_Vasos	1,866

Benefici clínic net**Regresión de Cox****Resumen del proceso de casos**

	N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	48	16,1%
Evento(a)		
Censurado	139	46,5%
Total	187	62,5%
Casos excluidos		
Casos con valores perdidos	112	37,5%
Casos con tiempo negativo	0	,0%
Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
Total	112	37,5%
Total	299	100,0%

a Variable dependiente: T_Benet

Codificaciones de variables categóricas(c,d,e)

	Frecuencia	(1)(a)
IAM_Previo(b) 0=No	139	1
1=Si	48	0

Mot_Cateter(b)	1,00=SCA	132	1
	2,00=Angina estable	55	0
TT_AVK_ACOD (b)	,00=TT AVK	102	1
	1,00=TT ACOD	85	0

a Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

b Codificación de parámetros de indicador

c Variable de categoría: IAM_Previo

d Variable de categoría: Mot_Cateter

e Variable de categoría: TT_AVK_ACOD

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
488,971

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
482,334	6,549	7	,477	6,637	7	,468	6,637	7	,468

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 488,971

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TT_AVK_ACOD	,497	,323	2,370	1	,124	1,643	,873	3,092
Edad	,028	,020	2,006	1	,157	1,029	,989	1,070
IAM_Previo	-,102	,336	,091	1	,762	,903	,467	1,747
HASBLED_Score	,122	,155	,619	1	,431	1,130	,833	1,532
CHADS2Vasc_2	-,058	,546	,011	1	,915	,943	,323	2,752
Mot_Cateter	-,188	,312	,362	1	,547	,829	,450	1,528
N Vasos	-,021	,190	,013	1	,910	,979	,674	1,421

Medias de las covariables

	Media
TT_AVK_ACOD	,545
Edad	73,754
IAM_Previo	,743
HASBLED_Score	3,059
CHADS2Vasc_2	,904
Mot_Cateter	,706
N Vasos	1,866

