

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Actualización ESC 2017 sobre el tratamiento antiagregante plaquetario doble en la enfermedad coronaria, desarrollada en colaboración con la EACTS



Grupo de Trabajo sobre el tratamiento antiagregante plaquetario doble en la enfermedad coronaria de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS)

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Marco Valgimigli* (Moderador) (Suiza), Héctor Bueno (España), Robert A. Byrne (Alemania), Jean-Philippe Collet (Francia), Francesco Costa (Italia), Anders Jeppsson¹ (Suecia), Peter Jüni (Canadá), Adnan Kastrati (Alemania), Philippe Kolh (Bélgica), Laura Mauri (Estados Unidos), Gilles Montalescot (Francia), Franz-Josef Neumann (Alemania), Mate Petricevic¹ (Croacia), Marco Roffi (Suiza), Philippe Gabriel Steg (Francia), Stephan Windecker (Suiza) y José Luis Zamorano (España)

Colaborador adicional: Glenn N. Levine (Estados Unidos)

Revisores del documento: Lina Badimon (coordinador de revisión de las GPC) (España), Pascal Vranckx (coordinador de revisión de las GPC) (Bélgica), Stefan Agewall (Noruega), Felicità Andreotti (Italia), Elliott Antman (Estados Unidos), Emanuele Barbato (Italia), Jean-Pierre Bassand (Francia), Raffaele Bugiardini (Italia), Mustafa Cikirikcioglu¹ (Suiza), Thomas Cuisset (Francia), Michele De Bonis (Italia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Nazzareno Galiè (Italia), Martine Gilard (Francia), Christian W. Hamm (Alemania), Borja Ibáñez (España), Bernard Jung (Francia), Stefan James (Suecia), Juhani Knuuti (Finlandia), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Gregory Lip (Reino Unido), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Luc Pierard (Bélgica), Markus Schwerzmann (Suiza), Udo Sechtem (Alemania), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa Uva¹ (Portugal), Eugenio Stabile (Italia), Robert F. Storey (Reino Unido), Michal Tendera (Polonia), Frans Van de Werf (Bélgica), Freek Verheugt (Países Bajos) y Victor Aboyans (supervisor de las GPC) (Francia)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2017.11.011>, *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:6-12.

*Autor para correspondencia: Marco Valgimigli, Cardiology, Inselspital, Freiburgstrasse 8, 3010 Bern, Suiza. Tel: +41 31 632 3077, Fax: +41 10 7035258.

Correo electrónico: marco.valgimigli@insel.ch (M. Valgimigli).

¹Representante de la EACTS.

La lista de miembros del Comité de la ESC para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) y revisores del documento representantes de las Sociedades Nacionales de Cardiología se recoge en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: *Acute Cardiovascular Care Association* (ACCA), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI). Grupos de Trabajo: Farmacoterapia Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Fisopatología Coronaria y Microcirculación, Circulación Periférica, Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha, Trombosis, Valvulopatía.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, y a los representantes autorizados de la ESC para estas cuestiones (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© 2016 The European Society of Cardiology. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Este artículo ha sido copublicado en *European Heart Journal* [DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419] con la autorización de la *European Society of Cardiology* y en *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [DOI 10.1093/ejcts/ezx334] con la autorización de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. Reservados todos los derechos de *European Heart Journal*, © 2017 European Society of Cardiology. Los dos artículos son idénticos excepto en detalles mínimos de estilo y redacción que se han mantenido para respetar el estilo de cada revista. Se puede usar cualquiera de las referencias cuando se cite este artículo.

Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía se encuentran disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

El texto completo y el documento complementario de casos clínicos de la presente actualización se encuentran disponibles en: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt.

Palabras clave:

Guía de práctica clínica • Ácido acetilsalicílico • Clopidogrel • Ticagrelor • Prasugrel • Tratamiento antiagregante plaquetario doble • Síndrome coronario agudo • Cirugía de revascularización coronaria • Enfermedad coronaria • Stents • Stent farmacoactivo • Infarto de miocardio • Trombosis del stent • Sangrado • Intervención coronaria percutánea • Recomendación • Revascularización • Estratificación del riesgo • Angina estable • Enfermedad coronaria estable • Anticoagulante oral • Tratamiento triple • Escala DAPT • Escala PRECISE-DAPT • Cirugía no cardíaca

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas	2
1. Preámbulo	3
2. Introducción	4
2.1. Resultados a corto y largo plazo tras una intervención coronaria percutánea	5
2.2. Riesgo de trombosis del <i>stent</i> según el tipo de <i>stent</i>	5
2.3. Resultados a corto y largo plazo tras la cirugía de revascularización coronaria	5
2.4. Resultados a corto y largo plazo del síndrome coronario agudo en tratamiento médico	5
3. Eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante plaquetario doble y herramientas de estratificación del riesgo	5
3.1. Tratamiento antiagregante plaquetario doble en la prevención de la trombosis del <i>stent</i>	5
3.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble en la prevención del infarto de miocardio espontáneo	5
3.3. Tratamiento antiagregante plaquetario doble y tasa de mortalidad	5
3.4. Seguridad del tratamiento antiagregante plaquetario doble	5
3.5. Herramientas de estratificación de los riesgos de isquemia y sangrado	5
3.6. Tipo de inhibidor del P2Y ₁₂ y momento de iniciar el tratamiento	6
3.7. Medidas para minimizar el sangrado durante el tratamiento antiagregante plaquetario doble	9
3.8. Cambio entre inhibidores del P2Y ₁₂ orales	10
4. Tratamiento antiagregante plaquetario doble e intervención coronaria percutánea	11
4.1. Tratamiento antiagregante plaquetario doble tras una intervención coronaria percutánea en la enfermedad coronaria estable	11
4.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble tras una intervención coronaria percutánea en el síndrome coronario agudo	15
4.3. Lagunas en la evidencia	17
5. Tratamiento antiagregante plaquetario doble y cirugía cardiaca	18
5.1. Tratamiento antiagregante plaquetario doble para pacientes con cirugía de revascularización coronaria y cardiopatía isquémica estable	18
5.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble para pacientes con cirugía de revascularización coronaria y síndrome coronario agudo	18
5.3. Tratamiento antiagregante plaquetario doble para prevenir la oclusión del injerto	20
5.4. Lagunas en la evidencia	20
6. Tratamiento antiagregante plaquetario doble para pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento médico	20
7. Tratamiento antiagregante plaquetario doble para pacientes con indicación de anticoagulación oral	21
7.1. Estratificación del riesgo y estrategias para mejorar el resultado tras una intervención coronaria percutánea	21
7.2. Duración del tratamiento triple	22
7.3. Cese de todos los fármacos antiagregantes plaquetarios	24
7.4. Tipo de anticoagulantes	24
7.5. Tipo de <i>stent</i>	25
8. Cirugía electiva no cardiaca para pacientes que reciben tratamiento antiagregante plaquetario doble	25
9. Consideraciones sobre el sexo y poblaciones especiales	27
9.1. Especificidades del sexo	27
9.2. Diabetes mellitus	27

9.3. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores	27
9.4. Intervención coronaria percutánea compleja	30
9.5. Elección del tratamiento antiagregante plaquetario doble para pacientes con trombosis del <i>stent</i>	30
9.6. Pacientes que sufren hemorragias durante el tratamiento	30
10. Mensajes clave	30
11. Mensajes clave de la guía sobre qué se debe hacer y qué no se debe hacer con base en la evidencia	31
12. Anexo <i>web</i>	33
13. Apéndice	51
14. Bibliografía	52

Abreviaturas

24/7: servicio ininterrumpido
AAS: ácido acetilsalicílico
AcICr: aclaramiento de creatinina
ACO: anticoagulante oral
AVK: antagonista de la vitamina K
BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
CABG: cirugía de revascularización coronaria
CHA ₂ DS ₂ -VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes, accidente cerebrovascular (2 puntos)-enfermedad vascular, edad 65-74, sexo
CHADS ₂ : insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, accidente cerebrovascular (doble)
CYP: citocromo P450
EACTS: <i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
EAPEI: enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores
EC: enfermedad coronaria
ECA: estudio o ensayo clínico aleatorizado
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FA: fibrilación auricular
FDA: <i>Food and Drug Administration</i>
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GPC: guías de práctica clínica
HAS-BLED: hipertensión, disfunción renal y hepática, accidente cerebrovascular, historia de sangrado o predisposición a él, INR lábil, edad avanzada (> 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol
HR: <i>hazard ratio</i>
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IBP: inhibidor de la bomba de protones
IC95%: intervalo de confianza del 95%
ICP: intervención coronaria percutánea
IM infarto de miocardio
INR: razón internacional normalizada
MACCE: eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos mayores
MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores
NACO: nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K)
NNT: número de pacientes que es necesario tratar
OR: <i>odds ratio</i>
RR: riesgo relativo
RRR: reducción del riesgo relativo
SCA: síndrome coronario agudo
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SFA: *stent* farmacológico
 SLZ: *stent* liberador de zotarolimus
 SM: *stent* metálico sin recubrimiento
 TAP: tratamiento antiagregante plaquetario
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) y las actualizaciones redactadas bajo el auspicio del Comité de Guías de la ESC tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, no solo teniendo en cuenta el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona encargada de sus cuidados.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo han sido seleccionados por la ESC y la EACTS en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo de esta entidad concreta (incluidos el diagnóstico, el tratamiento y la relación entre el riesgo y el beneficio) según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la elaboración de GPC y aprobadas por la EACTS. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en la tabla 1 y la tabla 2.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo ha sido financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité de la ESC y expertos externos realizaron una revisión exhaustiva, tras la cual todos los miembros del Grupo de Trabajo aprobaron el documento. Por último, el Comité de GPC de la ESC aprobó el documento final para su publicación en *European Heart Journal* y *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. La presente GPC se ha elaborado tras una metódica evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaborar las GPC de la ESC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, diapositivas, resúmenes en tarjetas para no especialistas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, se debe consultar la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página web de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorecidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y se completa así el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica.

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Tabla 1
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

ca clínica. Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

El número de pacientes que requieren tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD), consistente en la combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor oral del receptor plaquetario P2Y₁₂ de la adenosina 5'-difosfato, es elevado y está aumentando en los últimos años en Europa. Según las estimaciones poblacionales desde 2015, se puede establecer que cada año pueden requerir TAPD después de una intervención coronaria o un infarto de miocardio (IM) alrededor de 1.400.000 y 2.200.000 pacientes, respectivamente¹.

En el año 2017 se ha cumplido el vigésimo primer aniversario de la publicación del primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) para establecer la superioridad del TAPD sobre el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) (figura 1)². Según los más de 35 ECA que han incluido más de 225.000 pacientes, el TAPD es una de las opciones terapéuticas en el área de la medicina cardiovascular estudiadas más exhaustivamente. Junto con el refinamiento progresivo de las estrategias de inhibición

del P2Y₁₂ —primero con el uso de fármacos más seguros (desde la ticlopidina al clopidogrel) y, después, con la introducción de fármacos más potentes y predecibles (desde el clopidogrel al ticagrelor o prasugrel)—, la investigación también se ha centrado en establecer la duración óptima del tratamiento. La necesidad de investigar regímenes terapéuticos de TAPD más largos surgió inicialmente por la preocupación derivada de la aparición de trombosis tardía y muy tardía del *stent*, que tuvo lugar después de la primera generación de *stents* farmacoactivos (SFA)³. El desarrollo de SFA de nueva generación más seguros y los resultados recientes de diversos ECA han establecido un importante cambio de paradigma en cuanto al significado y el uso del TAPD en la práctica clínica. El TAPD sigue siendo un tratamiento preventivo de gran eficacia para prevenir la trombosis del *stent* en todos los ámbitos; no obstante, los riesgos de trombosis tardía del *stent* y, especialmente, muy tardía han disminuido considerablemente con la aparición de los SFA de segunda generación. Por consiguiente, el riesgo de sangrado asociado a la prolongación del TAPD más de 1 año no se justifica por el pequeño beneficio absoluto que se produce en la prevención de trombosis muy tardía del *stent*. Por otra parte, nuevas evidencias indican que el TAPD reduce el riesgo a largo plazo de IM no relacionado con el *stent*, así como los accidentes cerebrovasculares. Por lo tanto, después de 21 años de investigación, el TAPD ha pasado de ser una estrategia terapéutica local (relacionada con el *stent*) a ser un tratamiento sistémico (capaz de prevenir la oclusión arterial trombótica) que forma parte de la protección integral del paciente (figura 1).

No obstante, sigue habiendo cierta confusión sobre cuáles son el tipo de TAPD óptimo y su duración para los pacientes con enfermedad coronaria (EC) establecida, hayan pasado por revascularización coronaria o no⁴. Esta confusión se debe a los resultados aparente-

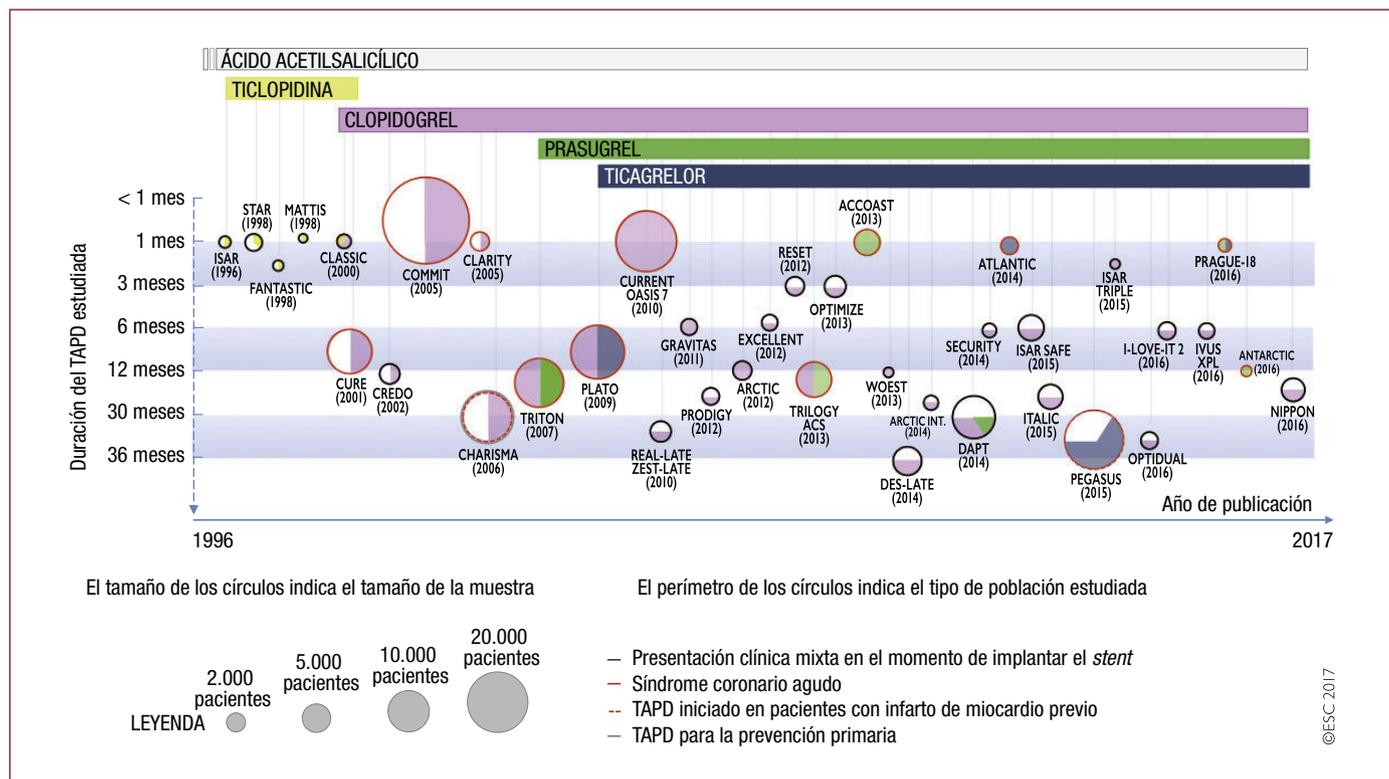


Figura 1. Historia del tratamiento antiagregante plaquetario doble en los pacientes con enfermedad coronaria. El tamaño de los círculos indica el tamaño de la muestra. Los colores de los perímetros identifican el tipo de pacientes incluidos en cada estudio. Los colores de cada círculo identifican el fármaco antiagregante plaquetario estudiado. Los estudios cara a cara que comparan 2 estrategias de TAP diferentes de igual duración se muestran con una línea vertical, mientras que los que investigan tratamientos de duración diferente se muestran con una línea horizontal. Los estudios que investigan estrategias terapéuticas diferentes, pero no la duración o el tipo de tratamiento (p. ej., el pretratamiento en el ACCOAST, el tratamiento personalizado en el GRAVITAS, la dosis doble de clopidogrel en el CURRENT OASIS 7, etc.) se representan con un solo color, que indica el tipo de inhibidor del P2Y₁₂ que se administró además del ácido acetilsalicílico. TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiplaquetario doble.

mente contradictorios de los estudios clínicos y a la escasa evidencia de ciertos subgrupos de pacientes (ancianos, pacientes con comorbilidades o aquellos que tienen mayor riesgo hemorrágico), en los que el balance entre el beneficio y el riesgo del TAPD puede ser diferente del observado en las cohortes de pacientes más seleccionadas que se suele representar en los estudios clínicos. Por lo tanto, esta actualización se centra en las recomendaciones del TAPD para pacientes con EC.

2.1. Resultados a corto y largo plazo tras una intervención coronaria percutánea

Véase el anexo *web*.

2.2. Riesgo de trombosis del *stent* según el tipo de *stent*

Véase el anexo *web*.

2.3. Resultados a corto y largo plazo tras la cirugía de revascularización coronaria

Véase el anexo *web*.

2.4. Resultados a corto y largo plazo del síndrome coronario agudo en tratamiento médico

Véase el anexo *web*.

3. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TAPD Y HERRAMIENTAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La evidencia actual indica que el TAPD mitiga el riesgo de trombosis del *stent* en todo el espectro, desde los episodios agudos hasta los muy tardíos. Sin embargo, el TAPD después del primer año tras un IM o una ICP ejerce la mayor parte de su efecto beneficioso reduciendo la tasa de IM espontáneo, que se asocia con una tasa de mortalidad del 15%⁵. A pesar de ello, y debido a que el tratamiento antiagregante plaquetario (TAP) prolongado también se asocia con un riesgo hemorrágico aumentado, es necesario sopesar el riesgo en relación con el beneficio potencial. La evidencia indica que el riesgo hemorrágico de los pacientes que reciben TAPD es directamente proporcional a su duración, tanto en el primer año de tratamiento como después. Debido a que los beneficios del TAPD, especialmente en los objetivos de mortalidad, parecen ser muy dependientes de la historia cardiovascular (existencia de un síndrome coronario agudo [SCA] previo/IM frente a EC), y a que se han desarrollado modelos predictivos para calcular el riesgo hemorrágico por TAPD, se requiere personalizar el tratamiento evaluando el riesgo isquémico frente al riesgo hemorrágico.

3.1. TAPD en la prevención de la trombosis del *stent*

Véase el anexo *web*.

3.2. TAPD en la prevención del infarto de miocardio espontáneo

Véase el anexo *web*.

3.3. TAPD y tasa de mortalidad

Véase el anexo *web*.

3.4. Seguridad del TAPD

Véase el anexo *web*.

3.5. Herramientas de estratificación de los riesgos de isquemia y sangrado

Debido a que hay un equilibrio entre el riesgo de isquemia y el riesgo hemorrágico para determinada duración del TAPD, puede ser útil el uso de escalas que permitan ajustar la duración del TAPD de forma que se maximice la protección isquémica y se minimice el riesgo hemorrágico en cada caso particular⁶. Las escalas de riesgo que se usan con más frecuencia para valorar los episodios isquémicos⁷⁻⁹ y los sangrados mayores¹⁰⁻¹² se desarrollaron y validaron originalmente para la predicción de eventos que tenían lugar fundamentalmente durante el ingreso o poco después del alta^{13,14}. En consecuencia, la aplicación de estas escalas de riesgo para establecer la duración del TAPD sigue siendo problemática, ya que hay muy pocos datos de investigación sobre su valor¹³. Debe priorizarse el uso de escalas de riesgo diseñadas específicamente para guiar la toma de decisiones relacionadas con la duración del TAPD (tabla 3).

La escala DAPT se desarrolló a partir de 11.648 pacientes incluidos en el estudio DAPT y se validó inicialmente en 8.136 pacientes del estudio PROTECT¹⁵. Esta medida de predicción identificó 9 factores (edad, insuficiencia cardiaca congestiva/fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] baja, *stent* del injerto venoso, IM en el momento de la presentación, IM o ICP previos, diabetes, diámetro de *stent* < 3 mm, tabaquismo y *stent* liberador de paclitaxel) que daban un valor entre -2 y +10. En el estudio DAPT, un valor de riesgo alto (≥ 2) seleccionaba a los pacientes que mostraban una reducción del riesgo de IM/trombosis del *stent* y de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (número de pacientes que es necesario tratar [NNT] para obtener un beneficio en la reducción de eventos isquémicos = 34) después de un periodo de TAPD prolongado de 30 meses, y un aumento del riesgo hemorrágico solo moderado (NNT para producir daño = 272). Por su parte, un valor de riesgo bajo (< 2) seleccionaba a los pacientes incluidos en el estudio DAPT que no se beneficiaban de una reducción de los episodios isquémicos con el TAPD prolongado, pero mostraban un aumento significativo del sangrado moderado/mayor (NNT para producir daño = 64). Como en el estudio PROTECT no se aleatorizó la duración del TAPD, el valor de la escala DAPT para guiar la duración del tratamiento solo se ha podido demostrar en los pacientes incluidos en el estudio DAPT. Es necesario realizar una validación adicional de la escala DAPT para guiar la duración del tratamiento, sobre todo en el contexto de pacientes menos seleccionados que los incluidos en el estudio, que solo incluía a pacientes portadores de SFA de nueva generación.

Se han desarrollado 2 escalas independientes predictivas de sangrado (edad, índice de masa corporal, tabaquismo, anemia, aclaramiento de creatinina [AclCr] y tratamiento triple al alta) e IM o trombosis del *stent* (diabetes mellitus, SCA, tabaquismo, AclCr, ICP previa y cirugía de revascularización coronaria [CABG] previa) a partir del registro PARIS¹⁶. El PARIS es un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo de pacientes con ICP sometidos a implante de *stent* en Estados Unidos y Europa; se diseñó para examinar las diferentes modalidades de interrupción del TAPD y su influencia en los posteriores eventos clínicos adversos¹⁷. Este registro incluyó a pacientes con indicación de anticoagulación oral. Los valores de las escalas de riesgo de sangrado o episodios isquémicos del estudio PARIS para ajustar la duración del TAPD siguen siendo inciertos, ya que la duración del tratamiento no se aleatorizó y, hasta el momento, ningún otro estudio ha aplicado los resultados de estas escalas para guiar la duración o el tipo de TAPD. Se observó un riesgo isquémico elevado en el 40% de los pacientes con riesgo hemorrágico alto¹⁶ y el 65,3% de los pacientes tenía unos riesgos isquémico y hemorrágico bajos¹⁶. Por consiguiente, sigue sin establecerse la duración del TAPD según la evaluación simultánea de los riesgos isquémico y hemorrágico a partir de los resultados del estudio PARIS.

El estudio colaborativo PRECISE-DAPT incluyó a 14.963 pacientes con EC sometidos a ICP emergente, urgente o electiva. El estudio

Tabla 3
Escala de riesgo validadas para decidir la duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble

Tiempo de uso	Escala PRECISE-DAPT ¹⁸		Escala DAPT ¹⁵	
	En el momento de implantar el <i>stent</i> coronario		Tras 12 meses de TAPD sin acontecimientos notables	
Duración del TAPD que se ha evaluado	TAPD corto (3-6 meses) frente a TAPD estándar/largo (12-24 meses)		TAPD estándar (12 meses) frente a TAPD largo (30 meses)	
Cálculo de la puntuación*	Hb		Edad	
	RL		Tabaquismo	+1 pts
	Edad		Diabetes mellitus	+1 pts
	AclCr		IM	+1 pts
	Sangrado previo	No Sí	ICP previa o IM previo	+1 pts
	Puntos		Stent liberador de paclitaxel	+1 pts
			Diámetro de <i>stent</i> < 3 mm	+1 pts
			ICC o FEVI < 30%	+2 pts
			Stent en injerto venoso	+2 pts
Intervalo de la escala	0 a 100 puntos		-2 a 10 puntos	
Valor de corte propuesto para la toma de decisiones	Puntuación ≥ 25 → TAPD corto Puntuación < 25 → TAPD estándar/largo		Puntuación ≥ 2 → TAPD largo Puntuación < 2 → TAPD estándar	
Calculadora	www.precisedaptscore.com		www.daptstudy.org	

AclCr: aclaramiento de creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; CP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; PRECISE-DAPT: *PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy*; RL: recuento leucocitario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

*En la escala PRECISE-DAPT, se usa el nomograma siguiente: se marca el valor del paciente de cada una de las 5 variables clínicas de la escala y se dibuja una línea vertical hasta el eje de «Puntos» para determinar el número de puntos obtenidos en cada variable clínica. Se suman los puntos obtenidos en cada variable para tener la puntuación total. En la figura web 1 del anexo web se muestra un ejemplo de un caso práctico para el cálculo de la puntuación. En la escala DAPT, se suman los puntos positivos de cada valor y se resta el valor de la edad para obtener la puntuación total.

generó un algoritmo predictivo a partir de 5 elementos (edad, AclCr, hemoglobina, recuento leucocitario y sangrado espontáneo previo) para la atención ambulatoria de pacientes en TAPD¹⁸.

El rendimiento predictivo de esta nueva escala de riesgo se evaluó en una cohorte de derivación y se validó en 8.595 y 6.172 pacientes tratados con ICP procedentes del estudio PLATO y el registro Bern PCI^{19,20} respectivamente. La escala PRECISE-DAPT ha demostrado mejor discriminación integrada y mayor capacidad de reclasificación que la escala de riesgo hemorrágico PARIS en las 2 cohortes de validación¹⁸. La utilidad de esta escala también se ha evaluado en pacientes aleatorizados a recibir diferentes duraciones de TAPD (n = 10.081), con el objeto de identificar el efecto de un tratamiento prolongado (12-24 meses) o un tratamiento corto (3-6 meses) en el sangrado y la isquemia en relación con el riesgo hemorrágico basal. Se observó que, entre los pacientes considerados en riesgo hemorrágico alto según la escala PRECISE-DAPT (≥ 25), el TAPD prolongado no se asociaba con beneficio isquémico y, sin embargo, aumentaba considerablemente la carga de sangrado, con NNT = 38 para producir daño¹⁸. Por otra parte, el tratamiento prolongado de pacientes sin riesgo hemorrágico alto (PRECISE-DAPT < 25) no aumentaba el riesgo hemorrágico, pero reducía significativamente el objetivo isquémico combinado de IM, trombosis definitiva de *stent*, accidentes cerebrovasculares y revascularización del vaso ocluido, con NNT = 65 para obtener beneficio¹⁸. Por lo tanto, la elección de un tratamiento de duración < 12 meses para pacientes considerados en riesgo hemorrágico alto puede evitar que se expongan a un riesgo hemorrágico excesivo. En cambio, los pacientes que no tienen un riesgo hemorrágico alto pueden recibir un tratamiento estándar (12 meses) o prolongado (> 12 meses) si lo toleran bien.

No obstante, ninguno de estos modelos de predicción de riesgo se ha probado prospectivamente en los ECA. Por lo tanto, su valor para mejorar el resultado clínico sigue sin estar claro.

Uso de las escalas de riesgo como guía para establecer la duración del TAPD

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se puede considerar ^{15,18} el uso de escalas de riesgo diseñadas para evaluar los beneficios y riesgos de las distintas duraciones del TAPD ^c	IIB	A

TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLas escalas DAPT y PRECISE-DAPT y aquellas que cumplan estos requisitos.

3.6. Tipo de inhibidor del P2Y₁₂ y momento de iniciar el tratamiento

Clpidogrel. El clopidogrel tiene un mejor perfil de seguridad que la ticlopidina, sobre todo en cuanto a alergias, trastornos cutáneos o gastrointestinales y neutropenia, y produce en grado similar y constante inhibición del P2Y₁₂ y riesgo hemorrágico^{21,22}. La gran variabilidad en la respuesta farmacodinámica a la ticlopidina y el clopidogrel se debe a varios factores, incluidos los polimorfismos genéticos²². Más adelante se discute la evidencia clínica sobre la duración óptima del tratamiento con clopidogrel tras una ICP (sección 4).

Prasugrel. El prasugrel consigue una inhibición del P2Y₁₂ más rápida y constante que el clopidogrel. El prasugrel necesita 2 pasos metabólicos para formar su metabolito activo, que es similar químicamente al metabolito activo del clopidogrel. El estudio TRITON-TIMI 38 incluyó a pacientes con SCA que no habían recibido previamente inhibidores del P2Y₁₂ y que tenían una anatomía coronaria considerada apta para ICP, o pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) referidos para ICP primaria²³. El TAPD se prolongó hasta los 15 meses en los 2 brazos del estudio.

El objetivo principal combinado (muerte cardiovascular, IM no mortal o accidente cerebrovascular) ocurrió en el 9,3% de los pacientes tratados con prasugrel frente al 11,2% de los pacientes tratados con clopidogrel (*hazard ratio* [HR] = 0,82; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,73-0,93; $p = 0,002$), principalmente debido a una significativa reducción del riesgo de IM (del 9,2 al 7,1%; reducción del riesgo relativo [RRR], 23,9%; IC95%, 12,7-33,7; $p < 0,001$)²³. No hubo diferencias en las tasas de accidentes cerebrovasculares no mortales o muerte cardiovascular.

El prasugrel se asoció con un aumento significativo de la tasa de sangrado mayor según los criterios TIMI, no relacionado con la cirugía de revascularización coronaria (el 2,4 frente al 1,8%; HR = 1,32; IC95%, 1,03-1,68; $p = 0,03$). El prasugrel aumentó significativamente el sangrado de riesgo vital comparado con el clopidogrel (el 1,4 frente al 0,9%; HR = 1,52; IC95%, 1,08-2,13; $p = 0,01$), así como el sangrado mortal (el 0,4 frente al 0,1%; HR = 4,19; IC95%, 1,58-11,11; $p = 0,002$). El sangrado relacionado con la cirugía de revascularización coronaria también fue más frecuente en los pacientes tratados con prasugrel (el 13,4 frente al 3,2%; HR = 4,72; IC95%, 1,90-11,82; $p < 0,001$). Hubo evidencia de un daño neto en los pacientes tratados con prasugrel que tenían historia clínica de eventos cerebrovasculares. Además, no hubo beneficio clínico aparente en los pacientes de edad ≥ 75 años ni en los que tenían bajo peso corporal (< 60 kg)²³. El prasugrel no se probó en los pacientes con SCA en tratamiento médico del estudio TRITON-TIMI 38. En el estudio TRILOGY ACS, que solo incluyó a pacientes con SCA en tratamiento médico, el objetivo principal de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular en pacientes de menos de 75 años ocurrió en el 13,9% del grupo de prasugrel y el 16,0% del grupo de clopidogrel (HR = 0,91; IC95%, 0,79-1,05; $p = 0,21$), tras un seguimiento medio de 17 meses²⁴. Se han observado resultados similares en la población general (que incluye pacientes ancianos). Por lo tanto, el prasugrel no está indicado para pacientes con SCA en tratamiento médico.

El estudio TRITON-TIMI 38 indicaba el uso de prasugrel o clopidogrel después de la angiografía coronaria cuando había indicación de ICP. El pretratamiento solo estaba permitido para pacientes con IAMCEST que se sometían a intervención primaria ($n = 2.438$).

Para investigar el efecto del prasugrel en el momento de la ICP, el estudio ACCOAST asignó a 4.033 pacientes con IAMSEST programados a angiografía coronaria 2-48 h tras la aleatorización a recibir prasugrel (30 mg de dosis de carga) antes de la angiografía (grupo de pretratamiento) o placebo (grupo de control)²⁵. Cuando estaba indicada la ICP, en el momento de la ICP se administraban 30 mg de prasugrel adicionales en el grupo de pretratamiento y 60 mg de prasugrel en el grupo de control. El objetivo principal de eficacia a los 7 días, compuesto de muerte cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular, revascularización urgente o tratamiento de rescate con un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (rescate con glucoproteína IIb/IIIa), no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (con pretratamiento, HR = 1,02; IC95%, 0,84-1,25; $p = 0,81$)²⁵. El objetivo principal de seguridad de cualquier episodio de sangrado mayor según criterios TIMI, relacionado o no con la cirugía de revascularización coronaria, a los 7 días fue mayor en el grupo de pretratamiento (HR = 1,90; IC95%, 1,19-3,02; $p = 0,006$). Las tasas de sangrado mayor según los criterios TIMI y sangrado de riesgo vital no relacionado con la cirugía de revascularización aumentaron 3 y 6 veces respectivamente. El pretratamiento no redujo el objetivo principal en los pacientes sometidos a ICP (el 69% de los pacientes), pero aumentó el sangrado mayor TIMI a los 7 días²⁵.

Por consiguiente, el prasugrel no está indicado para pacientes con SCA cuya anatomía coronaria no se conozca y sin una indicación clara de ICP, a excepción de los pacientes con IAMCEST programados para cateterización coronaria inmediata e ICP, si está clínicamente indicada.

En el estudio DAPT, se aleatorizó a 3.461 pacientes (el 34,7% de todos los incluidos en el estudio) que estaban en tratamiento con prasugrel en los primeros 12 meses tras la intervención a interrumpir o

mantener el tratamiento otros 18 meses²⁶. No se aleatorizó el tipo de inhibidor del P2Y₁₂ ni el tipo de *stent*. No obstante, la mayor cohorte de pacientes tratados con prasugrel ($n = 2.191$) procede del estudio TAXUS TL-PAS, que es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y sin enmascarar desarrollado para evaluar el resultado del *stent* liberador de paclitaxel Taxus Liberté en la práctica clínica de Estados Unidos²⁷. Los pacientes incluidos en el TL-PAS recibieron prasugrel más AAS durante 12 meses después del implante del *stent*; la inclusión no estuvo restringida a los pacientes con SCA (es decir, los que tenían una indicación aprobada para prasugrel). Las tasas de muerte y accidentes cerebrovasculares fueron similares entre los grupos, pero se redujo significativamente el IM en el grupo de tratamiento prolongado con prasugrel (el 1,9 frente al 7,1%; HR = 0,255; $p < 0,001$). El otro objetivo principal del estudio DAPT, la trombosis del *stent*, también disminuyó en el grupo de tratamiento prolongado (el 0,2 frente al 2,9%; HR = 0,063; $p < 0,001$). El objetivo de seguridad del estudio GUSTO, consistente en sangrado moderado o grave, aumentó numéricamente en los pacientes que mantuvieron el tratamiento con prasugrel hasta los 30 meses, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (el 2,4 frente al 1,7%; HR = 1,438; $p = 0,234$)²⁷. No se han aportado datos sobre análisis de subgrupos de los pacientes tratados con prasugrel en cuanto a la indicación de ICP (SCA frente a EC estable) o el tipo de *stent* (liberador de paclitaxel frente a otros tipos de *stent*).

Ticagrelor. El ticagrelor pertenece a una clase química nueva, la ciclopentil triazolopirimidina, y es un inhibidor del P2Y₁₂ oral, directo y reversible que tiene una vida plasmática media de 12 h. En el estudio PLATO, el ticagrelor se demostró superior al clopidogrel en pacientes con SCA a los que se permitía recibir un pretratamiento con clopidogrel al ingreso, independientemente de la estrategia final de revascularización (intervención invasiva programada o no programada)²⁰. Se aleatorizó a pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCAEST) de riesgo moderado a alto (programados para tratamiento conservador o invasivo) y pacientes con IAMCEST programados para ICP primaria a uno de estos 2 regímenes farmacológicos: 75 mg diarios de clopidogrel, con una dosis de carga de 300 mg, o 90 mg de ticagrelor 2 veces al día, con una dosis de carga de 180 mg²⁰. Los pacientes sometidos a ICP podían recibir de manera enmascarada una dosis de carga adicional de 300 mg de clopidogrel (dosis de carga total de 600 mg) o placebo, y se recomendaba que recibieran otros 90 mg de ticagrelor (o placebo) si habían pasado más de 24 h desde la dosis de carga inicial. Se continuó el tratamiento hasta los 12 meses, la duración mínima del tratamiento fue de 6 meses y la duración media, 9 meses²⁰.

En la cohorte total, el objetivo principal combinado de eficacia (muerte vascular, IM o accidente cerebrovascular) ocurrió en el 9,8% de los pacientes del grupo de ticagrelor y el 11,7% del grupo de clopidogrel (HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,92; $p < 0,001$)²⁰. De acuerdo con el plan de análisis estadístico predefinido, la muerte vascular se redujo significativamente del 5,1 al 4,0% (HR = 0,79; IC95%, 0,69-0,91; $p = 0,001$) y la de IM se redujo del 6,9 al 5,8% (HR = 0,84; IC95%, 0,75-0,95; $p = 0,005$). No hubo diferencias significativas en la tasa de accidentes cerebrovasculares (el 1,3 frente al 1,5%; $p = 0,22$). La trombosis definitiva del *stent* se redujo del 1,9 al 1,3% ($p < 0,01$) y la mortalidad total, del 5,9 al 4,5% ($p < 0,001$). En conjunto, no hubo diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor definida en el estudio PLATO entre los grupos de clopidogrel y ticagrelor (el 11,2 y el 11,6% respectivamente; $p = 0,43$). El sangrado mayor no relacionado con la cirugía de revascularización coronaria aumentó del 3,8% en el grupo de clopidogrel al 4,5% en el grupo de ticagrelor (HR = 1,19; IC95%, 1,02-1,38; $p = 0,03$). Las tasas de sangrado mayor relacionado con la cirugía de revascularización coronaria de los grupos de ticagrelor y clopidogrel fueron similares (el 7,4 y el 7,9%; $p = 0,32$).

No hubo diferencia en la tasa general de hemorragias mortales entre los grupos (el 0,3% en ambos grupos). La superioridad del ticagrelor sobre el clopidogrel en el objetivo principal del estudio, así como en la muerte cardiovascular o la mortalidad total, se mantuvo

en todas las estrategias de tratamiento, es decir, pacientes sometidos a ICP, pacientes en tratamiento médico y pacientes sometidos a CABG²⁰.

No hay ningún estudio que evalúe específicamente el valor de la administración precoz de ticagrelor (antes de la angiografía coronaria) frente a la administración tardía (después de la angiografía coronaria) en pacientes con SCASEST. El estudio ATLANTIC ha incluido a 1.862 pacientes con IAMCEST de duración < 6 h para comparar el tratamiento con ticagrelor prehospitalario (en la ambulancia) frente al tratamiento después del ingreso (en el laboratorio de hemodinámica)²⁸. Los 2 objetivos principales fueron la proporción de pacientes que no tuvieron una resolución $\geq 70\%$ del segmento ST antes de la ICP y la proporción de pacientes que no alcanzaron un flujo TIMI 3 en la arteria relacionada con el infarto durante la angiografía inicial. Los objetivos secundarios fueron la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y la trombosis definitiva de *stent* a los 30 días. La diferencia media del tiempo entre las 2 estrategias terapéuticas fue 31 min. Los 2 objetivos principales no fueron significativamente diferentes entre el grupo de tratamiento prehospitalario y el de tratamiento después del ingreso. La tasa de trombosis definitiva del *stent* fue más baja en el grupo de tratamiento prehospitalario que en el de tratamiento después del ingreso (en las primeras 24 h, 0 frente al 0,8%; $p = 0,008$; a los 30 días, el 0,2 frente al 1,2%; $p = 0,02$). Los episodios de sangrado mayor fueron pocos y prácticamente lo mismo en los 2 grupos, independientemente de la definición de sangrado utilizada²⁸.

El estudio PEGASUS ha investigado el valor del ticagrelor después de los primeros 12 meses en pacientes con SCA previo, tal como se describe en la sección 4²⁹.

Inhibidores del P2Y₁₂ para pacientes con IAMCEST tratados con lisis. El clopidogrel es el único inhibidor del P2Y₁₂ adecuadamente estudiado en pacientes con IAMCEST sometidos a un tratamiento inicial con trombolisis^{31,32}. La administración de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel solo se ha estudiado en pacientes de 75 o más años³¹. En el estudio STREAM, aunque no se investiga específicamente el valor del clopidogrel, los pacientes de edad ≥ 75 años recibieron clopidogrel sin

dosis de carga (se inició el tratamiento con 75 mg 1 vez al día) junto con la mitad de la dosis del tratamiento de lisis³⁰. Por lo tanto, la decisión de administrar una dosis de carga de clopidogrel a un paciente anciano debe tomarse de manera individualizada. Aunque se permitió administrar prasugrel³³ o ticagrelor²⁰ según el protocolo, no hay datos suficientes sobre su seguridad en pacientes con tratamiento previo de lisis no tratados antes con inhibidores del P2Y₁₂ o en pacientes que ya habían tomado clopidogrel, respectivamente, para recomendar su uso concomitante durante o justo después de la trombolisis.

Momento del iniciar el tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂. Se ha discutido ampliamente en guías previas³⁴ y revisiones^{35,36} la evidencia (y la falta de evidencia) sobre el momento óptimo de iniciar un tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂. Una opción razonable es iniciar el tratamiento según la pauta utilizada en los estudios de aprobación (es decir, iniciarlo lo antes posible y considerarlo seguro para el clopidogrel y el ticagrelor y, en el caso del prasugrel, iniciarlo después de que se establezca una indicación de ICP basada en la anatomía coronaria). La decisión de interrumpir la administración precoz de los inhibidores del P2Y₁₂ también puede depender del uso programado de cangrelor en el laboratorio de hemodinámica, que asegura una inhibición inmediata del receptor diana en pacientes que nunca han recibido inhibidores del P2Y₁₂ orales. El momento de administrar los inhibidores del P2Y₁₂ a pacientes que reciben una infusión de cangrelor durante la ICP debe ser específico del tipo de fármaco que se use³⁷. Mientras que el ticagrelor se puede administrar en cualquier momento (antes, durante o al final de la infusión de cangrelor), en el caso del clopidogrel o el prasugrel se recomienda iniciar su administración al terminar la infusión de cangrelor (o en los 30 min previos al final de la infusión para el prasugrel)³⁷. No obstante, es necesario seguir investigando cuáles son la eficacia y la seguridad de la administración sistemáticamente precoz de un inhibidor oral del P2Y₁₂ frente al uso de cangrelor en el laboratorio de hemodinámica en pacientes con SCA sometidos a un procedimiento invasivo. Cuando se conoce la anatomía coronaria o cuando la probabilidad de ICP sea alta (como en los pacientes con IAMCEST), hay evidencia y consenso general de que los beneficios de la administración precoz de inhibidores

Recomendaciones sobre la elección y la pauta del inhibidor del P2Y₁₂

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con SCA, se recomienda ticagrelor (180 mg de dosis de carga, 90 mg 2 veces al día) y AAS ^c ; independientemente de la estrategia terapéutica inicial, también los pacientes pretratados con clopidogrel (que debe interrumpirse cuando se inicia el tratamiento con ticagrelor), excepto si hay contraindicaciones ²⁰	I	B
Se recomienda prasugrel (60 mg de dosis de carga, 10 mg diarios) y AAS para pacientes con SCA que se someten a ICP siempre que antes no hayan recibido inhibidores del P2Y ₁₂ y tengan un SCASEST o un IAMCEST tratado de manera conservadora con indicación de ICP o pacientes con IAMCEST sometidos a cateterización coronaria inmediata ^a , excepto si hay alto riesgo de sangrado de riesgo vital u otras contraindicaciones ²³	I	B
En general se recomienda el pretratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ para pacientes con anatomía coronaria conocida y decisión de ICP ya tomada, así como para pacientes con IAMCEST ^{20,23,38}	I	A
Se debe considerar el ticagrelor (180 mg de dosis de carga, 90 mg 2 veces al día) para pacientes con SCASEST que se someten a tratamiento invasivo. En caso de que el ticagrelor no sea una opción posible, se debe considerar el clopidogrel (600 mg de dosis de carga, 75 mg diarios) en cuanto se establezca el diagnóstico	IIa	C
Se puede considerar el pretratamiento con clopidogrel para pacientes con EC estable si la probabilidad de ICP es alta	IIb	C
Se recomienda clopidogrel (600 mg de dosis de carga, 75 mg diarios) y AAS para pacientes con EC estable que se someten a implante de <i>stent</i> o con SCA que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel, incluidos aquellos que han tenido sangrado intracraneal previo o indicación de ACO ^{20,23,39,40}	I	A
Se recomienda clopidogrel (300 mg de dosis de carga para pacientes de edad ≤ 75 años, 75 mg diarios) y AAS para pacientes con IAMCEST que se someten a trombolisis ^{31,32}	I	A
Se puede considerar ticagrelor o prasugrel, además del AAS, en lugar de clopidogrel, para pacientes con EC estable que se someten a ICP, teniendo en cuenta los riesgos isquémico (puntuación alta en la escala SYNTAX, trombosis del <i>stent</i> previa, localización y número de <i>stents</i> implantados) y hemorrágico (según la escala PRECISE-DAPT)	IIb	C
No se recomienda el prasugrel para pacientes con SCASEST cuya anatomía coronaria no se conozca ²⁵	III	B

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante oral; EC: enfermedad coronaria; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; PRECISE-DAPT: *PRE*dicting *bleeding* *Complications* *In* *patients* *undergoing* *Stent* *implantation* *and* *subsequent* *Dual* *Anti* *Platelet* *Therapy*; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SYNTAX: *Synergy* *Between* *Percutaneous* *Coronary* *Intervention* *With* *Taxus* *Synergy* *Cardiac* *Surgery*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cContraindicaciones para el ticagrelor: hemorragia intracraneal previa o sangrado activo. Contraindicaciones para el prasugrel: hemorragia intracraneal previa, accidente cerebrovascular isquémico previo, accidente isquémico transitorio o sangrado activo; no se recomienda el prasugrel para pacientes de 75 o más años o con un peso corporal < 60 kg.

orales del P2Y₁₂ superan a los riesgos potenciales. En cambio, no hay datos convincentes que demuestren que los beneficios de la administración precoz de un inhibidor del P2Y₁₂ sean mayores que los riesgos en pacientes con EC que se someten a una angiografía diagnóstica.

3.7. Medidas para minimizar el sangrado durante el TAPD

Los episodios de sangrado después de una ICP realizada con éxito se asocian de manera independiente con un aumento de la mortalidad y la morbilidad, y es probable que esta asociación sea causal^{41,42}. Por ello, es importante dirigir todos los esfuerzos a reducir el sangrado. Es fundamental personalizar el tratamiento, lo que debe incluir la identificación de los factores de riesgo hemorrágico, el acceso radial, la dosificación de los tratamientos, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la selección adecuada de los inhibidores del P2Y₁₂.

Sitio de acceso vascular. El estudio MATRIX es el ensayo clínico contemporáneo de mayor tamaño sobre la selección del sitio de acceso. En ese estudio se aleatorizó a 8.404 pacientes con SCA a acceso radial o femoral⁴³. El objetivo principal de MACE a los 30 días (definido como muerte, IM o accidente cerebrovascular) tuvo lugar en el 8,8% de los pacientes con acceso radial y el 10,3% de los pacientes con acceso femoral (riesgo relativo [RR] = 0,85; IC95%, 0,74-0,99; p de 2 colas = 0,031; formalmente no es significativo si se considera el valor preespecificado de α = 0,025). El segundo objetivo principal de eventos clínicos adversos netos a los 30 días (MACE o sangrado mayor BARC [Bleeding Academic Research Consortium] no relacionado con la cirugía de revascularización coronaria) tuvo lugar, respectivamente, en el 9,8 y el 11,7% de los pacientes (RR = 0,83; IC95%, 0,73-0,96; p = 0,009). El acceso radial se asoció con menos riesgo de mortalidad total (el 1,6 frente al 2,2%; RR = 0,72; IC95%, 0,53-0,99; p = 0,045). El sangrado mayor BARC 3 o 5 se redujo significativamente en el grupo de radial (el 1,6 frente al 2,3%; RR = 0,67; IC95%, 0,49-0,92; p = 0,013). El acceso radial se asoció con tasas significativamente inferiores de reparación quirúrgica del sitio de acceso o transfusión sanguínea. Un metanálisis actualizado que incluye los resultados del estudio MATRIX ha demostrado una reducción significativa en sangrado mayor; muerte, IM o accidente cerebrovascular, y mortalidad total en el grupo de acceso radial comparado con el de acceso femoral⁴⁴.

Dosis de AAS para pacientes en TAPD. Se ha demostrado de manera concordante que las dosis más bajas de AAS (\leq 100 mg diarios) se asocian con menos sangrado mayor y sangrado total que las dosis altas, tanto cuando el AAS se administra en monoterapia como cuando se combina con clopidogrel⁴⁵⁻⁵². Esto se debe a que 30-50 mg de AAS diarios son suficientes para inactivar completamente la ciclooxigenasa 1 plaquetaria e inhibir la producción de tromboxano^{53,54}. Además, la eficacia del ticagrelor puede verse disminuida en pacientes tratados con dosis altas de AAS (\geq 300 mg diarios) respecto a los que reciben dosis más bajas (\leq 100 mg diarios)⁵⁵. Aunque el mecanismo molecular que subyace a este efecto no está claro, sirve para reforzar el uso de dosis bajas de AAS. La dosis óptima de AAS para obtener la máxima protección contra los episodios isquémicos y minimizar el riesgo hemorrágico de los pacientes en TAPD está en la franja de 75-100 mg.

Pruebas de función plaquetaria, pruebas genéticas y cambio de inhibidores del P2Y₁₂. Las reactividades plaquetarias alta y baja tras la inhibición del P2Y₁₂ predicen los riesgos isquémico y hemorrágico respectivamente⁵⁶. Estos datos han servido para justificar el uso de un tratamiento antiagregante personalizado con base en la monitorización de la función plaquetaria para identificar a los pacientes que no están en el intervalo de inhibición plaquetaria esperado⁵⁷. Sin embargo, todos los ECA han fracasado a la hora de demostrar un beneficio derivado de la monitorización de la función plaquetaria para ajustar el tratamiento⁵⁸⁻⁶⁰. Como principales limitaciones de estos estudios⁶¹⁻⁶³, se han identificado diversos factores, como el bajo nivel de riesgo de las poblaciones de estudio, el uso exclusivo de clopidogrel y el umbral

de unidades de reacción de del P2Y₁₂ usados para definir la ventana óptima de inhibición del P2Y₁₂.

El estudio ANTARCTIC ha reevaluado el concepto de TAPD personalizado al seleccionar únicamente a pacientes con SCA y riesgo alto de episodios isquémicos y hemorrágicos (basado en la edad \geq 75 años) y utilizar umbrales más precisos de inhibición óptima del P2Y₁₂. El clopidogrel se sustituyó por prasugrel usando la dosis diaria recomendada para pacientes ancianos de 5 mg, con la posibilidad de ajustar al alza o a la baja según la respuesta individual. La monitorización de la función plaquetaria a los 14 días después del alta y posteriormente cuando era necesario condujo a un cambio de tratamiento en el 45% de los pacientes, que se identificó como sobretratados o infratratados a partir de la determinación del grado de inhibición del P2Y₁₂; no obstante, esta estrategia no mejoró los resultados isquémicos o de seguridad⁶⁴. La influencia de las variantes genéticas en la respuesta a los fármacos antiagregantes, sobre todo el clopidogrel, está bien establecida en los pacientes con SCA e ICP programada⁶⁵. La información genética de obtención rápida del genotipo 2C19 puede ayudar a que se alcance la ventana óptima de inhibición del P2Y₁₂ según el perfil del citocromo P450 (CYP) 2C19^{66,67}, pero ningún ECA ha podido demostrar un beneficio clínico con esta estrategia. Además, solo un 6-12% de la variabilidad de la reactividad plaquetaria en respuesta al clopidogrel puede atribuirse a las diferencias genotípicas^{68,69}.

Por todo ello, no se puede recomendar la monitorización de la función plaquetaria ni la realización de pruebas genéticas para ajustar el TAPD. Se podría considerar en algunas situaciones específicas (p. ej., en el caso de pacientes que sufren eventos adversos recurrentes) si los resultados pueden cambiar la estrategia terapéutica. Este puede ser el caso de los pacientes sometidos a CABG que se exponen a TAPD (véase la sección 5).

Inhibidores de la bomba de protones y TAPD. La hemorragia gastrointestinal es la complicación hemorrágica grave más frecuente del TAP a largo plazo⁷⁰. Los ECA han demostrado que los IBP reducen la tasa de sangrado gastrointestinal recurrente en pacientes con riesgo alto tratados con AAS⁷¹. Existen datos similares relacionados con el uso de famotidina, un antagonista del receptor histamínico H₂⁷².

El clopidogrel precisa una transformación metabólica hepática por las isoenzimas CYP (principalmente CYP2C19) para producir su efecto antiagregante plaquetario. Los IBP también se metabolizan por las enzimas CYP y producen una inhibición del CYP2C19 (sobre todo el omeprazol y el esomeprazol), lo que se traduce en una activación metabólica reducida del clopidogrel cuando se administran conjuntamente. Los estudios farmacodinámicos han demostrado una reducción de los efectos antiagregantes plaquetarios del clopidogrel cuando se administra junto con un IBP, especialmente omeprazol⁷³⁻⁷⁶. Según los estudios de interacción farmacológica, el omeprazol y el esomeprazol son los que tendrían mayor propensión a las interacciones clínicamente relevantes, mientras que el lansoprazol tendría una probabilidad intermedia y el pantoprazol y el rabeprazol la tendrían más baja⁷⁷. No obstante, es importante señalar que no se ha observado ninguna interacción entre el uso concomitante de IBP y el prasugrel o el ticagrelor.

Solo los estudios observacionales indican un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares isquémicos cuando el tratamiento con IBP se administra junto con clopidogrel⁷⁸. Los ECA y los estudios de puntuación de propensión no respaldan estas observaciones^{76,79-81}.

El estudio COGENT es un ECA de fase III, a doble ciego, de doble simulación y controlado por placebo, que ha estudiado la eficacia y la seguridad de una combinación de dosis fija de clopidogrel (75 mg) y omeprazol (20 mg) comparada con clopidogrel solo⁷⁹. Se consideró elegibles para el estudio a los pacientes mayores de 20 años cuyo tratamiento con clopidogrel y AAS durante al menos los siguientes 12 meses se pudiera anticipar, incluidos los pacientes con SCA o los que se sometían a implante de *stent* coronario. Se excluyó a los pacientes con riesgo alto de sangrado gastrointestinal (es decir, los que iban a

necesitar un IBP, un antagonista del receptor H₂, sucralfato o misoprostol; los pacientes con esofagitis erosiva, varices esofágicas o gástricas o cirugía gástrica previa no endoscópica; los que tenían indicación de anticoagulación oral que no se puede interrumpir de manera segura por la duración del estudio, o los que habían recibido tratamiento fibrinolítico recientemente). Por lo tanto, según la evidencia previa que demostraba un beneficio derivado del uso de IBP o antagonistas del receptor H₂ en los pacientes con riesgo alto tratados con AAS, el estudio COGENT incluyó a pacientes con riesgo bajo de sangrado gastrointestinal que recibían TAPD, siguiendo la lógica de que el riesgo de hemorragia gastrointestinal es más alto en los pacientes que toman AAS y clopidogrel que en los que solo toman AAS. Este estudio debió interrumpirse prematuramente con un total de 3.761 pacientes, en lugar de los 5.000 previstos inicialmente, por razones económicas. El objetivo principal preespecificado de eficacia gastrointestinal fue el tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia del primer episodio clínico adverso del tracto gastrointestinal superior, que tuvo lugar en el 1,1% de los pacientes con omeprazol y el 2,9% de los pacientes con placebo a los 180 días de la aleatorización (HR = 0,34; IC95%, 0,18-0,63; p < 0,001)⁷⁹.

Además, no se produjo un aumento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares con el uso concomitante de clopidogrel y omeprazol (grupo de omeprazol, 4,9%; IC95%, 3,4-6,4; grupo placebo, 5,7%; IC95%, 4,0-7,3; p = 0,98), un hallazgo coincidente incluso en los subgrupos de alto riesgo y para variables individuales. La tasa de eventos adversos graves no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (el 10,1% en el grupo de omeprazol y el 9,4% en el de placebo; p = 0,48), como tampoco la tasa general de eventos adversos (el 41,3 y el 42,8% respectivamente; p = 0,33). Un 3,0% de los pacientes del grupo de omeprazol presentó diarrea, comparado con el 1,8% del grupo placebo (p = 0,01). No hubo nuevos casos de osteoporosis. Se observó 1 caso de neuropatía periférica en el grupo placebo.

No hay datos de comparación aleatorizada de usar IBP frente a no usar IBP en pacientes que toman AAS y prasugrel o ticagrelor. No obstante, si se compara con el clopidogrel, el riesgo de sangrado gastrointestinal es más alto con un TAPD que incluya prasugrel²³ o ticagrelor⁸². El perfil de riesgo a corto y largo plazo de los IBP está bien establecido⁷⁹. Se ha descrito una alteración de la absorción de magnesio asociada con el uso de IBP en los estudios en que los pacientes los tomaban durante al menos 1 año⁸³. Se recomienda determinar la magneemia en el seguimiento, sobre todo si el tratamiento se prolonga más de 1 año.

Tipo, dosis y duración del tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂. El tipo y la dosis de inhibidor del P2Y₁₂ para cada contexto de EC están establecidos. La hemorragia intracraneal previa o los sangrados activos son contraindicaciones habituales para el prasugrel y el ticagrelor; el prasugrel debe prescribirse con precaución a pacientes de 75 o más años o que tengan bajo peso corporal (< 60 kg). El uso de prasugrel en lugar de clopidogrel puede producir daño a pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previos²³. El

accidente cerebrovascular previo indica fragilidad y riesgo de sufrir accidente cerebrovascular hemorrágico después, sobre todo durante el primer año después de haberlo tenido. Es habitual cambiar el prasugrel o el ticagrelor por clopidogrel, especialmente en casos de sangrado menor o en pacientes con reactividad plaquetaria baja, un marcador de riesgo hemorrágico mayor^{56,84,85}. No se dispone de ECA que tengan suficiente potencia sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo de cambiar un tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ que ha durado semanas o meses por otro inhibidor del P2Y₁₂ diferente. Por lo tanto, se desaconseja esta práctica.

3.8. Cambio entre inhibidores del P2Y₁₂ orales

Las diferencias en la farmacología de los distintos inhibidores del P2Y₁₂ en cuanto a su lugar de unión al receptor, vida media y velocidad de inicio y finalización de su acción son factores importantes que pueden producir interacciones farmacológicas cuando se cambia de un fármaco a otro.

El cambio de clopidogrel a ticagrelor es el único cambio entre inhibidores del P2Y₁₂ investigado en un ensayo clínico con potencia suficiente para alcanzar un resultado clínico, a pesar de que el estudio no se diseñó específicamente para evaluar la seguridad y la eficacia de la transición de clopidogrel a ticagrelor. En el estudio PLATO, casi el 50% de los pacientes aleatorizados a ticagrelor ya habían tomado clopidogrel antes, la mayoría con una dosis de carga de 300-600 mg²⁰. La eficacia y la seguridad del ticagrelor no se vieron afectadas por la exposición previa al clopidogrel⁸⁸. Por el contrario, en el estudio TRITON-TIMI 38 la exposición previa de los pacientes a un inhibidor del P2Y₁₂ era un criterio de exclusión del estudio²³. Aunque los resultados de los registros aportan información que confirma el perfil de seguridad del cambio de clopidogrel a prasugrel⁸⁹⁻⁹¹, no se dispone de datos de ECA específicamente diseñados para evaluar los objetivos clínicos. Igualmente, no se han investigado otras posibilidades de

Cambio entre inhibidores del P2Y₁₂ orales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con SCA ya expuestos a clopidogrel, se recomienda cambiar de clopidogrel a ticagrelor precozmente tras el ingreso, con una dosis de carga de 180 mg independientemente de la pauta y la dosis de carga ^c del clopidogrel, excepto si hay contraindicaciones ²⁰	I	B
Se pueden considerar otros cambios entre inhibidores del P2Y ₁₂ orales en caso de efectos secundarios/intolerancia, siguiendo los algoritmos propuestos	IIb	C

SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cContraindicaciones para el ticagrelor: hemorragia intracraneal previa o sangrado activo.

Medidas para minimizar el sangrado durante el tratamiento antiagregante plaquetario doble

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el acceso radial más que el femoral para la angiografía coronaria y la ICP si lo lleva a cabo un operador experto en acceso radial ^{43,44}	I	A
Para pacientes en TAPD, se recomienda una dosis diaria de AAS de 75-100 mg ^{45-47,51,52}	I	A
Se recomienda ^{70,79,80,86,87} un IBP en combinación con el TAPD ^c	I	B
No se recomiendan las pruebas sistemáticas de la función plaquetaria para ajustar el TAP antes o después de un implante de <i>stent</i> electivo ⁵⁸⁻⁶⁰	III	A

AAS: ácido acetilsalicílico; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ICP: intervención coronaria percutánea; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cAunque la evidencia que indica que un IBP no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares se ha generado con omeprazol basándose en estudios de interacción farmacológica, el omeprazol y el esomeprazol parecen ser los que tienen mayor propensión a interacciones clínicamente relevantes, mientras que el pantoprazol y el rabeprazol son los que menos tienen.

cambio, como de prasugrel a ticagrelor o de ticagrelor/prasugrel a clopidogrel⁹²⁻⁹⁴. Por lo tanto, debido a la ausencia de datos de seguridad/eficacia, se desaconseja realizar estos cambios. Como puede haber causas clínicas para cambiar entre inhibidores del P2Y₁₂ (p. ej., efectos secundarios o intolerancia farmacológica) y teniendo en cuenta que los datos de los registros indican que el cambio no es infrecuente en la práctica clínica, en la figura 2 se muestran algunos algoritmos de cambio basados en los estudios farmacodinámicos.

4. TAPD E INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

En la tabla S1 del anexo *web* (A y B) se muestra un resumen de todos los estudios que han investigado los riesgos y beneficios del TAPD de más de 1 mes de duración, la mayoría centrados en pacientes que se han sometido a una ICP o ya han tenido un SCA. En la figura 3 se presenta un resumen de las recomendaciones adoptadas por esta guía en cuando a la duración del TAPD después de la ICP para pacientes que sometidos a CABG o con SCA en tratamiento médico.

4.1. TAPD tras una intervención coronaria percutánea en la enfermedad coronaria estable

El TAPD no está indicado para pacientes con EC estable sin antecedente de IM que solo reciben tratamiento médico (sin ICP previa). El estudio *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA) ha incluido a pacientes con enfermedad vascular estable o con riesgo de eventos aterotrombóticos, y ha demostrado que el clopidogrel más AAS no es una estrategia significativamente más eficaz que el AAS solo para la reducción de la tasa de IM, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular⁹⁵.

El TAPD es el tratamiento estándar tras la ICP con implante de *stent*. El estudio (ISAR)² y posteriormente otros estudios^{96,97} han establecido 1 mes de TAPD después del implante de un *stent* metálico (SM). A partir de estos estudios, se ha recomendado una duración arbitraria del TAPD de 12 meses o más tras la primera generación de SFA, basada en la opinión de los expertos, independientemente de la presentación clínica.

No hay ningún estudio específico centrado en los pacientes con EC estable sometidos a ICP y expuestos a diferentes duraciones del TAPD. Por consiguiente, las recomendaciones para los pacientes con EC estable sometidos a ICP derivan de los análisis de subgrupos realizados a partir de los correspondientes ECA (figura 4)^{98,99}.

Aunque ningún ECA ha investigado el uso de ticagrelor o prasugrel en lugar de clopidogrel en los pacientes con EC estable sometidos a ICP, se puede considerar esta opción terapéutica para pacientes seleccionados para los que el clopidogrel sea insatisfactorio según los resultados clínicos previos o que presenten un riesgo potencial de eventos isquémicos mayor que el de recurrencias de sangrado.

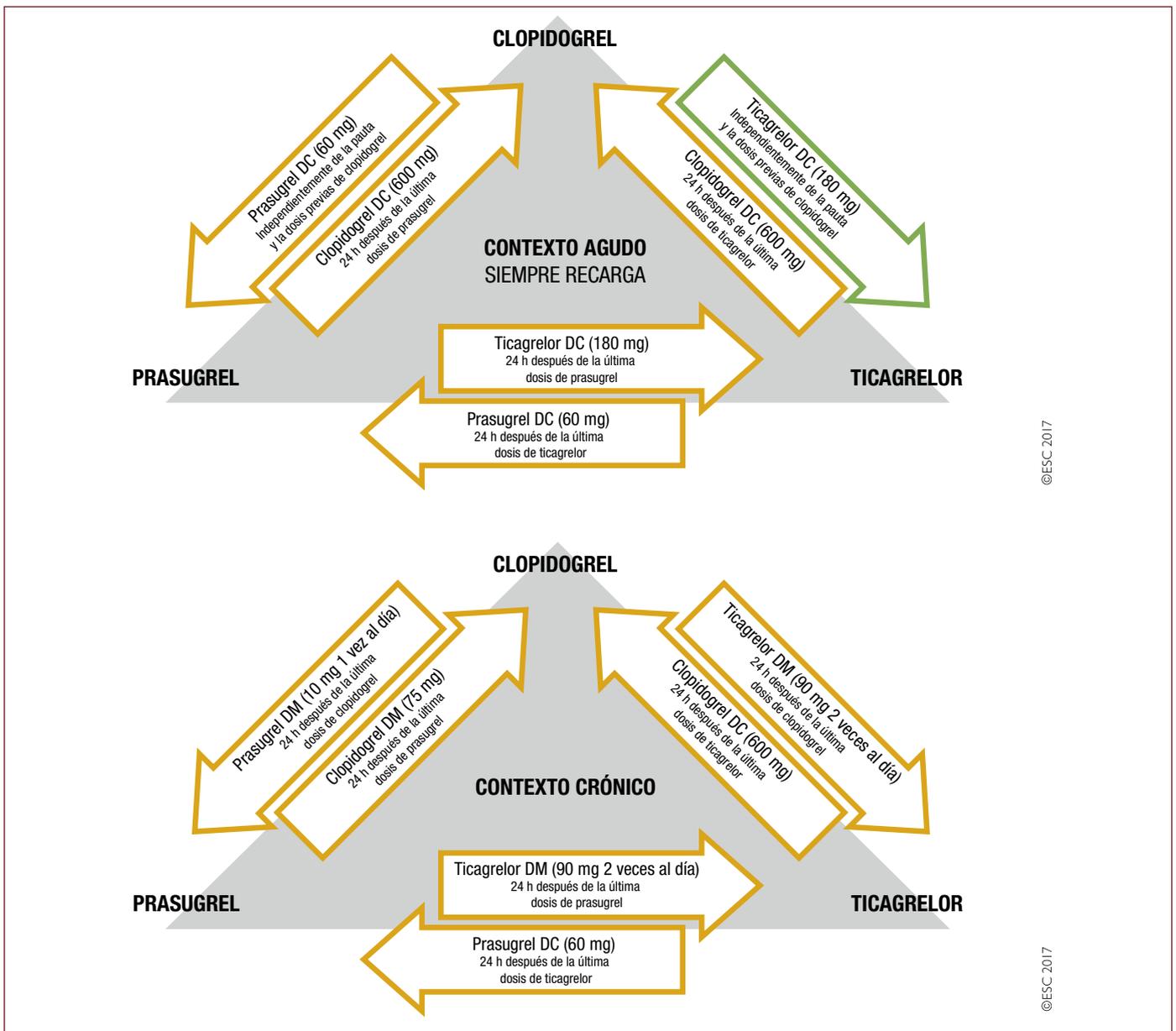
TAPD de 3 o 6 meses frente a 12 meses o más. El estudio EXCELLENT ha comparado el TAPD de 6 meses (AAS + clopidogrel) con el TAPD de 1 año tras implante de un SFA¹⁰⁰. Con 1.443 pacientes aleatorizados, las tasas de fallo del vaso diana —definido como un objetivo combinado de muerte cardiaca, IM o revascularización del vaso diana por isquemia— a los 12 meses fueron del 4,8% en el grupo de TAPD de 6 meses y el 4,3% en el grupo de TAPD de 12 meses ($p = 0,001$ para no inferioridad). Se produjo un riesgo hemorrágico numéricamente inferior en el brazo de tratamiento corto (HR = 0,50; IC95%, 0,09-2,73). No hubo indicios de heterogeneidad en el objetivo principal del estudio en cuanto a la presentación clínica (EC estable, $n = 699$; SCA, $n = 744$). El estudio PRODIGY aleatorizó a 2.013 pacientes¹⁰¹ a 6 o 24 meses de TAPD (AAS + clopidogrel) y a 1 de 4 tipos de *stent* (diseño factorial de 4 por 2), incluyendo SM y 3 tipos distintos de SFA. La incidencia a los 2 años de mortalidad total, IM y accidentes cerebrovasculares fue del 10,1% en el grupo de TAPD de 24 meses y el 10,0% en el grupo de TAPD de 6 meses ($p = 0,91$). El riesgo de sangrado mayor fue inferior en el

grupo de TAPD más corto según las escalas BARC (el 1,9 frente al 3,4%; HR = 0,56; IC95%, 0,32-0,98; $p = 0,037$) o TIMI (el 0,6 frente al 1,6%; HR = 0,38; IC95%, 0,15-0,97; $p = 0,041$). Después de excluir los eventos que tuvieron lugar después de los 12 meses y manteniendo el diseño de aleatorización original, el riesgo de sangrado mayor TIMI fue del 0,5% en el grupo de TAPD más corto frente al 0,9% en el grupo de TAPD prolongado (HR = 0,56; IC95%, 0,19-1,66). En este estudio, hubo un total de 1.465 pacientes (74,3%) con SCA y 505 (25,7%) con EC estable⁹⁹. No se observó heterogeneidad en cuanto al objetivo principal de eficacia. Se produjo una interacción cuantitativamente en el límite entre el tipo de presentación clínica y los resultados de sangrado (para la interacción, $p = 0,056$ para BARC 2, 3 o 5; $p = 0,091$ para BARC 3 o 5), lo que indica una mayor probabilidad de sangrado en el grupo de TAPD de 24 meses que en el de pacientes con EC estable de 6 meses, que no se observó en los pacientes con SCA⁹⁹. El análisis de los eventos clínicos adversos netos —muerte, IM, accidente cerebrovascular o sangrado BARC 2, 3 o 5— reveló un daño significativo en el grupo de pacientes con EC estable y TAPD prolongado (eventos clínicos adversos netos en el grupo de TAPD de 24 meses comparado con el grupo de TAPD de 6 meses, el 13,3 frente al 5,6%; HR = 2,5; IC95%, 1,35-4,69; $p = 0,004$; NNT para producir daño = 13) y ausencia de beneficio en la población de SCA (el 16,1 frente al 14,1%; HR = 1,15; IC95%, 0,88-1,50; $p = 0,29$), con una prueba de interacción cuantitativa positiva (para la interacción, $p = 0,024$)⁹⁹. Los pacientes con un riesgo hemorrágico alto según la escala CRUSADE tratados con TAPD durante 24 meses presentaron un riesgo de sangrado mayor 3 veces superior y un riesgo de transfusión de hematíes 5 veces superior que los que recibieron tratamiento de 6 meses, sin clara evidencia de beneficio¹³.

En 2014 se publicaron otros 3 estudios clínicos que compararon el TAPD de 6 meses con el de 12 o 24 meses (AAS + clopidogrel): ITALIC¹⁰², SECURITY¹⁰³ e ISAR-SAFE¹⁰⁴. El estudio ISAR-SAFE es el de mayor tamaño, con 4.005 pacientes aleatorizados, y el único que utilizó un diseño a doble ciego. Los resultados de este estudio confirmaron que el TAPD de 12 meses no aporta ningún beneficio adicional en los objetivos isquémicos respecto al de 6 meses. Asimismo, el beneficio clínico neto (compuesto de muerte, IM, trombosis del *stent* y sangrado mayor TIMI) fue neutro. En el análisis de subgrupos, no hubo indicios de heterogeneidad en cuanto a los objetivos principales del estudio entre los 2.394 pacientes con EC estable, a diferencia de los 1.601 pacientes con SCA¹⁰⁴. Los estudios ITALIC y SECURITY mostraron resultados coincidentes con estos datos. Otros 2 estudios, el RESET¹⁰⁵ y el OPTIMIZE¹⁰⁶, han investigado el TAPD (AAS + clopidogrel) de 3 meses. El estudio RESET aleatorizó a 2.117 pacientes a TAPD de 3 o 12 meses de duración y no demostró un daño significativo en el grupo de tratamiento corto (objetivo combinado de mortalidad total, IM o trombosis del *stent*, el 0,8 frente al 1,3%; $p = 0,48$). Se obtuvieron resultados similares en el estudio OPTIMIZE con 3.119 pacientes aleatorizados. En ese estudio, la incidencia de MACE al año fue del 8,3% en el grupo de tratamiento corto y el 7,4% en el grupo de tratamiento prolongado (HR = 1,12; IC95%, 0,87-1,45). En ambos estudios era obligatorio usar el *stent* liberador de zotarolimus (SLZ) Endeavor, que ya no está disponible en el mercado, en los grupos de TAPD de 3 meses. No está claro hasta qué punto los resultados de los estudios RESET y OPTIMIZE se pueden aplicar a otros tipos de SFA.

Palmerini et al. han realizado un metanálisis sobre los resultados clínicos del TAPD ≤ 6 meses frente al TAPD de 1 año en pacientes que llevan un SFA¹⁰⁷. Los resultados del análisis indican que el TAPD de 1 año no confiere ninguna ventaja sobre el TAPD más corto en cuanto a la supervivencia, la trombosis del *stent* o el IM, pero aumenta considerablemente el riesgo de sangrado mayor. Otros metanálisis han arrojado resultados similares^{108,109}.

TAPD de 12 meses frente a > 12 meses. Considerando una duración estándar del TAPD tras un SFA de 12 meses, el estudio DAPT ha investigado si la prolongación del tratamiento puede aportar algún beneficio¹¹⁰. Este estudio incluyó a pacientes que a los 12 meses de un implante de SFA todavía recibían TAPD y no habían sufrido ningún



©ESC 2017

©ESC 2017

Figura 2. Algoritmo para cambiar el tipo de inhibidor del P2Y₁₂ oral en el contexto agudo y crónico. Los códigos de color se refieren a las clases de recomendación según la ESC (verde, clase I; naranja, clase IIb). La flecha verde que va del clopidogrel al ticagrelor resalta el único algoritmo de cambio para el que se dispone de datos sobre resultados en los pacientes con síndrome coronario agudo. No hay datos sobre resultados (flecha naranja) para los demás algoritmos de cambio. Un cambio que tiene lugar durante la hospitalización se considera contexto agudo. DC: dosis de carga; DM: dosis de mantenimiento.

episodio isquémico o de sangrado. Se aleatorizó a los pacientes a recibir tienopiridina o placebo durante 18 meses adicionales. El AAS se mantuvo todo el periodo de estudio. El TAPD de 30 meses redujo la tasa de trombosis del *stent* comparado con el de 12 meses (el 0,4 frente al 1,4%; $p < 0,001$), así como los eventos adversos cardiacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) (el 4,3 frente al 5,9%; $p < 0,001$). Esto incluye una reducción sustancial de la tasa de IM (el 2,1 frente al 4,1%; $p < 0,001$); algo más de la mitad de este beneficio se puede atribuir a la prevención del IM espontáneo (véase el apartado 3.2). Esta protección isquémica se produjo a costa de un aumento del riesgo hemorrágico (sangrado moderado o grave según la escala GUSTO, el 2,5 frente al 1,6%; $p < 0,001$) y de la mortalidad total, con un valor que estaba en el límite de la significación estadística (véase el apartado 3.3).

De los 11.648 pacientes aleatorizados del estudio DAPT (9.961 tratados con SFA y 1.687 con SM), el 30,7% tenía IM⁹⁸. El exceso de mortalidad observado en el grupo de TAPD de 30 meses se debió enteramente a la muerte de pacientes sin IM previo (el 2,1% en el

grupo de tienopiridina continuada frente al 1,5% del grupo de placebo; HR = 1,43; IC95%, 1,02-2,00; $p = 0,04$). Aun así, el valor de p de la interacción no alcanzó significación estadística (para la interacción del efecto del IM frente a sin IM, $p = 0,13$)⁹⁹.

Tres metanálisis independientes que incluyeron a 5.045 pacientes procedentes del estudio LATE¹¹¹ y 1.259 pacientes del estudio ARCTIC-Interruption¹¹² han proporcionado datos compatibles con un posible aumento de la mortalidad asociada con el TAPD prolongado, tal como se demuestra en el estudio DAPT. Un metanálisis más reciente realizado a partir de 11 ECA, que incluyó a 33.051 pacientes que habían recibido predominantemente SFA de nueva generación, también aporta una evidencia débil de mayor mortalidad asociada con el TAPD prolongado¹¹³.

Por lo tanto, si el TAPD se administra durante un tiempo lo bastante largo tras el implante de un SFA en pacientes con EC estable, se produce un beneficio considerable en cuanto a la prevención secundaria y la reducción de la trombosis del *stent*. Sin embargo, este bene-

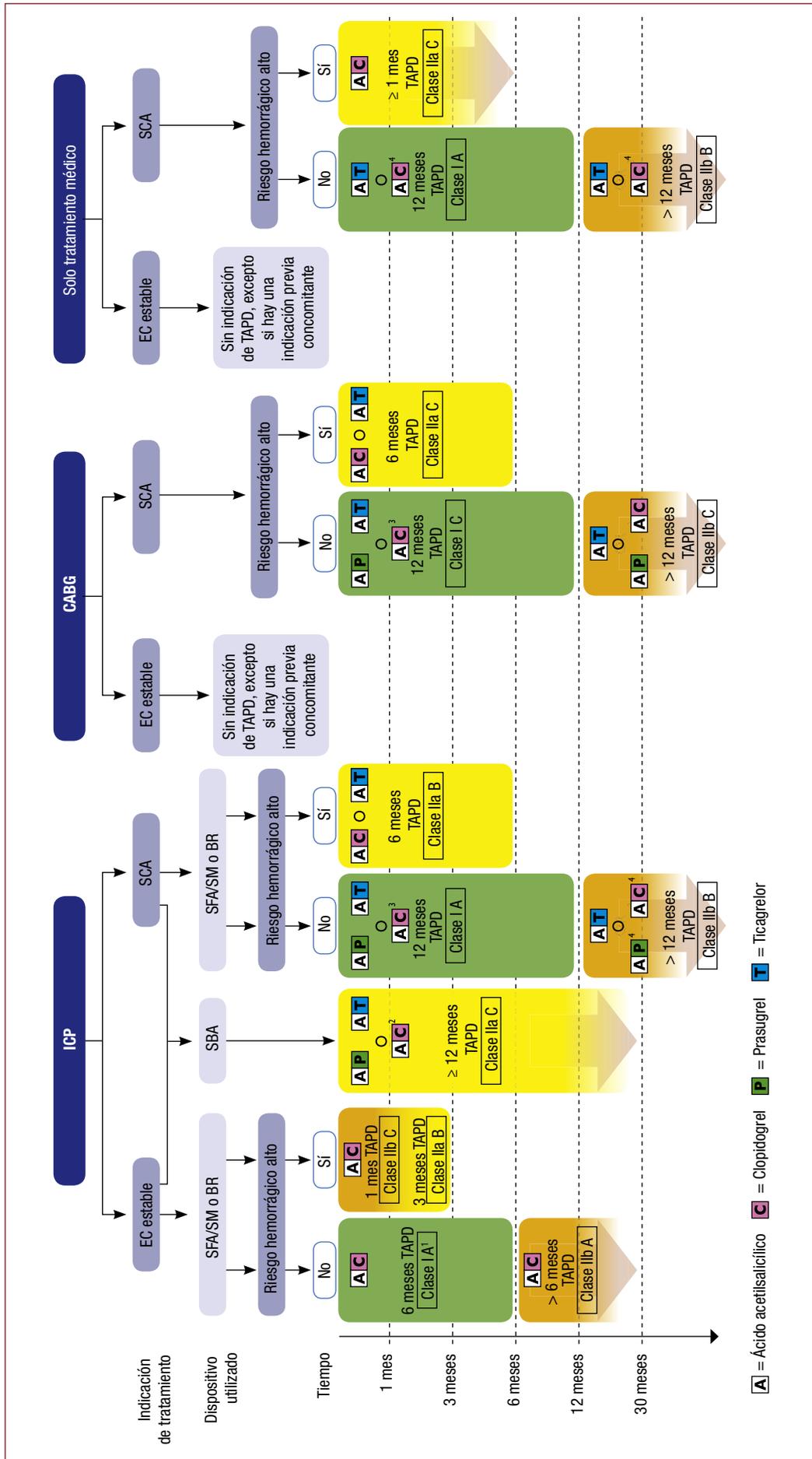


Figura 3. Algoritmo de TAPD para pacientes con enfermedad coronaria. Se considera riesgo hemorrágico alto cuando hay un aumento del riesgo de sangrado espontáneo durante el TAPD (escala PRECISE-DAPT ≥ 25). Los códigos de color se refieren a las clases de recomendación de la ESC (verde, clase I; amarillo, clase IIa; naranja, clase IIb). Los tratamientos que se presentan en la misma línea están en orden alfabético; no hay recomendaciones preferentes excepto cuando se indica de forma clara. BR: balón recubierto; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SBA: stent bioabsorbible; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: stent farmacológico; SM: stent metálico.
¹Después de la ICP con BR, 6 meses. Se debe considerar el TAPD (clase IIa B).
²Si el paciente tiene EC estable o, en caso de SCA, no es apto para el tratamiento con prasugrel o ticagrelor.
³Si el paciente no es apto para el tratamiento con prasugrel o ticagrelor.
⁴Si el paciente no es apto para el tratamiento con ticagrelor.

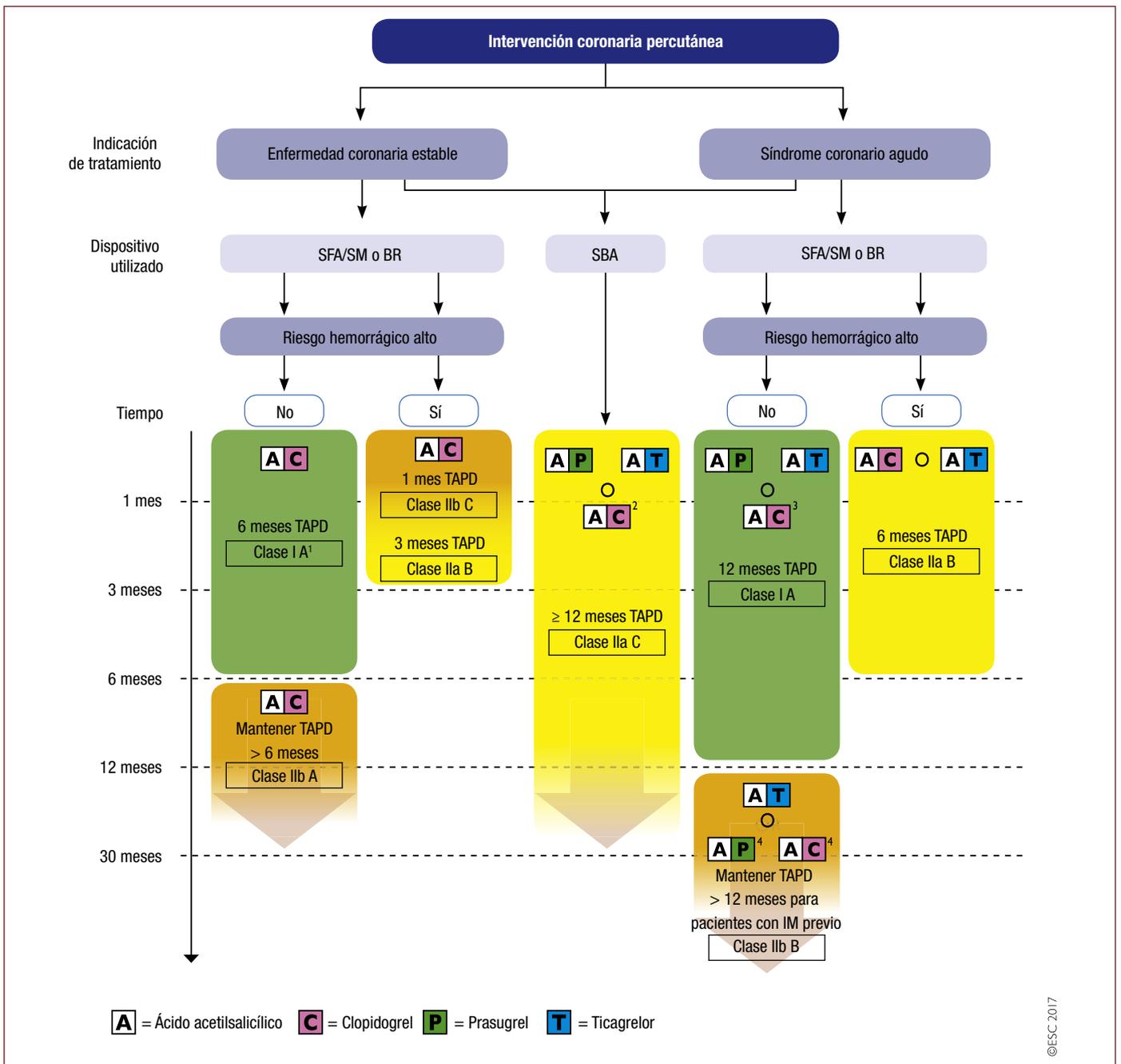


Figura 4. Algoritmo de TAPD para pacientes tratados con ICP. Se considera riesgo hemorrágico alto cuando hay un aumento del riesgo de sangrado espontáneo durante el TAPD (puntuación en la escala PRECISE-DAPT ≥ 25). Los códigos de color se refieren a las clases de recomendación de la ESC (verde, clase I; amarillo, clase IIa; naranja, clase IIb). Los tratamientos que se presentan en la misma línea están en orden alfabético; no hay recomendaciones preferentes excepto cuando se indica de forma clara; no hay recomendaciones preferentes excepto cuando se indica de forma clara. BR: balón recubierto; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SBA: *stent* bioabsorbible; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: *stent* farmacoactivo; SM: *stent* metálico.

¹Después de la ICP con BR, 6 meses. Se debe considerar el TAPD (clase IIa B).

²Si el paciente tiene EC estable o, en caso de SCA, no es apto para el tratamiento con prasugrel o ticagrelor.

³Si el paciente no es apto para el tratamiento con prasugrel o ticagrelor.

⁴Si el paciente no es apto para el tratamiento con ticagrelor.

ficio se contrarresta por un aumento del riesgo hemorrágico e indicios de mayor mortalidad. Por consiguiente, la prolongación sistemática del TAPD más de 6 meses no está justificada para todos los pacientes y debe basarse en el perfil de riesgo individual del paciente (véase el apartado 3.5).

Impacto del tipo de SFA en la duración del TAPD. El beneficio de prolongar el TAPD varía según el tipo de *stent*. No obstante, existen diferencias entre los primeros SFA y los SFA de nueva generación. En el estudio PRODIGY, solo los pacientes portadores de un *stent* liberador

de paclitaxel se beneficiaron del TAPD prolongado con una reducción significativa del riesgo de trombosis del *stent*¹¹⁴. De modo parecido, en el estudio DAPT, el mayor beneficio de prolongar el TAPD lo obtuvieron los pacientes portadores de un *stent* liberador de paclitaxel, mientras que los portadores de un *stent* liberador de everolimus fueron los que obtuvieron el menor beneficio^{110,115}. También se produjo una interacción significativa entre el tipo de *stent* y el beneficio del TAPD prolongado en cuanto a los MACCE¹¹⁰. En los pacientes con *stent* liberador de everolimus, el NNT para prevenir la trombosis del *stent* a

1 año fue 157, mientras que para producir daño de sangrado moderado o grave a 1 año fue $NNT = 56^{115}$. En el metanálisis de Giustino et al.¹⁰⁹, la reducción de la trombosis del *stent* derivada del TAPD prolongado disminuyó significativamente con los *stents* de nueva generación respecto a los SFA de la primera generación, y la significación estadística se perdió en el subgrupo de SFA de nueva generación. No se encontró este tipo de interacción en las complicaciones hemorrágicas. Se han obtenido resultados parecidos en otros 2 metanálisis (Sharma et al.¹¹⁶ y Palmerini et al.¹¹⁷).

Stents bioabsorbibles y balones recubiertos de fármacos. No se dispone actualmente de estudios diseñados específicamente para examinar la duración óptima del TAPD tras implantar un *stent* bioabsorbible. En el ECA de mayor tamaño que ha investigado el tratamiento de los pacientes portadores de un *stent* reabsorbible a base de ácido poliláctico, se recomendó TAPD durante al menos 12 meses¹¹⁸. No obstante, un metanálisis ha demostrado un riesgo de trombosis del *stent* aproximadamente el doble que con los SM convencionales, sobre todo en los primeros 30 días tras el implante¹¹⁹. Estas evidencias proporcionan una justificación para considerar el uso de inhibidores del P2Y₁₂ más potentes en estos pacientes. Además, se han planteado algunas dudas respecto a la trombosis tardía del *stent* después de 1 año del implante^{120,121}, y podría ser necesario un TAPD de mayor duración, al menos para los pacientes con bajo riesgo hemorrágico. No hay estudios clínicos a gran escala sobre los *stents* reabsorbibles de magnesio. No hay estudios clínicos que investiguen la duración

óptima del TAPD para los pacientes tratados con balón recubierto. En los casos de pacientes tratados por reestenosis del *stent*, los principales ECA sobre el tratamiento con balón recubierto han recomendado una duración de 3-12 meses¹²²⁻¹²⁴. Algunos estudios clínicos pequeños y registros de mayor tamaño que han incluido a pacientes con EC estable sometidos a angioplastia con balón recubierto han recomendado una duración del TAPD de al menos 1 mes¹²⁵.

Angioplastia con balón simple. No se dispone de datos sobre TAPD ni su duración tras una angioplastia con balón simple, que actualmente se reserva para una minoría de pacientes a los que no es posible implantar un *stent* (vasos de pequeño calibre o con gran tortuosidad) o no conviene (para evitar el TAPD cuando está programada una CABG). La instauración de un régimen de TAPD y su duración, en caso de iniciarse, deben basarse en el perfil clínico (riesgo isquémico frente a riesgo hemorrágico) y en los motivos para evitar la colocación de un *stent* (cirugía programada).

4.2. TAPD tras una intervención coronaria percutánea en el síndrome coronario agudo

TAPD durante 1 año tras ICP por SCA con los nuevos inhibidores del P2Y₁₂. La evidencia que respalda el beneficio de la combinación de AAS y clopidogrel para los pacientes con SCA se han revisado exhaustivamente en guías previas (SCASEST), y los datos que respaldan la superioridad del ticagrelor y el prasugrel sobre el clopidogrel en este contexto se discuten en el apartado 3.6. Aunque tanto el prasugrel como el ticagrelor aumentan significativamente el riesgo de sangrados mayores TIMI no relacionados con la CABG, el cociente entre el beneficio y el riesgo ha sido favorable, con $NNT = 46$ y $NNT = 53$, respectivamente, para obtener beneficio y $NNT = 167$ para producir daño con ambos fármacos. Estos resultados han establecido la necesidad de prescribir TAPD durante 1 año, preferiblemente con prasugrel o ticagrelor, a los pacientes que se someten a ICP por SCA, excepto cuando haya contraindicaciones (figura 4).

Evidencia creciente sobre prevención secundaria con tratamiento antiagregante intensificado. En los pacientes con SCA, el riesgo cardiovascular se mantiene considerablemente elevado después del primer año, incluso tras una revascularización con éxito. En este contexto, se ha demostrado que el tratamiento antiagregante intensificado además del AAS es una estrategia terapéutica eficaz para prevenir la recurrencia de los episodios isquémicos. No obstante, el balance entre el beneficio y el riesgo parece ser menos favorable que el observado en los estudios que han evaluado el TAPD ≤ 1 año. La información más relevante se ha obtenido a partir de análisis de subgrupos de diversos estudios, como el subgrupo de pacientes con IM previo incluidos en los estudios CHARISMA¹³⁵ ($n = 3.846$) y DAPT⁹⁸ ($n = 3.576$), que comparaba fundamentalmente el clopidogrel con placebo en pacientes que tomaban AAS; el subgrupo de pacientes que se sometían a angiografía coronaria del estudio TRILOGY¹³⁶, que comparaba el prasugrel con el clopidogrel, y el subgrupo de pacientes con IM previo del estudio TRA 2P-TIMI 50¹³⁷ ($n = 17.779$), que comparaba el vorapaxar con placebo. Considerados por separado, los resultados de estos estudios clínicos son difíciles de interpretar porque se basan en análisis de subgrupos. Además, los estudios CHARISMA y TRILOGY tuvieron un resultado neutro y los principales resultados del estudio TRA 2P-TIMI 50 mostraron un balance beneficio-riesgo desfavorable. Por lo tanto, era necesario realizar un estudio clínico específico sobre el TAPD en la prevención secundaria tras un SCA. Esta necesidad se cubrió con el estudio PEGASUS²⁹.

TAPD con ticagrelor en la prevención secundaria después de un IM. El estudio PEGASUS reclutó a 21.162 pacientes que habían tenido un IM espontáneo 1-3 años antes de su inclusión en el estudio, de edad ≥ 50 años y ≥ 1 factor de riesgo alto adicional: edad ≥ 65 años, diabetes mellitus, un segundo IM espontáneo, EC multivaso o disfunción renal crónica²⁹. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ticagrelor 90 mg/12 h, ticagrelor 60 mg/12 h o placebo. Todos los pacientes reci-

Duración del TAPD y elección del tipo de *stent* para pacientes con EC estable sometidos a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con EC estable tratados con <i>stent</i> , independientemente del tipo, en general se recomienda ^c un TAPD con clopidogrel y AAS durante 6 meses ^{100,101,104,126-130}	I	A
Los SFA ^c son la opción terapéutica preferida, independientemente de la duración del TAPD ¹²⁹⁻¹³²	I	A
Se debe considerar el TAPD de 3 meses ^d para pacientes con EC estable considerados en alto riesgo de sangrado (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25) ^{105,106}	IIa	B
Se debe considerar el TAPD de 6 meses para pacientes con EC estable tratados con balón recubierto ^{122,124,133}	IIa	B
Se debe considerar el TAPD durante al menos 12 meses para pacientes con EC estable tratados con dispositivos vasculares reabsorbibles	IIa	C
Para pacientes con EC estable que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas y presentan un riesgo de sangrado bajo y un riesgo trombótico alto, se puede considerar la continuación del TAPD con clopidogrel > 6 y ≤ 30 meses ^{26,107-109}	IIb	A
Para los pacientes con EC estable en quienes el TAPD de 3 meses plantea problemas de seguridad, se puede considerar un TAPD de 1 mes ^e	IIb	C

AAS: ácido acetilsalicílico; EC: enfermedad coronaria; ECA: estudio o ensayo clínico aleatorizado; IM: infarto de miocardio; PRECISE-DAPT: *PRE*dicting *bleeding* *Complications* *In* *patients* *undergoing* *Stent* *implantation* *and* *subsequent* *Dual* *Anti* *Platelet* *Therapy*; SFA: *stent* farmacológico; SM: *stent* metálico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEstas recomendaciones se refieren a *stents* probados en ECA a gran escala que evaluaron resultados clínicos que condujeron a la marca CE sin condiciones, tal como detallan Byrne et al.¹³⁴.

^dLa evidencia que respalda esta recomendación procede de 2 estudios que investigaron el *stent* Sprint Endeavour liberador de zotarolimus siguiendo un régimen de TAPD de 3 meses.

^eEl TAPD de 1 mes tras el implante de un *stent* Sprint Endeavour liberador de zotarolimus o un *stent* BioFreedom recubierto ha reducido el riesgo de reintervención, infarto de miocardio y, de manera menos estable, la trombosis del *stent*, comparado con los *stents* metálicos, con la misma duración de DAPT^{129,130}. No está claro si esta evidencia se puede aplicar a otros SFA actuales.

bían AAS a dosis bajas. De los pacientes incluidos en el estudio PEGASUS, el 53% había tenido un IAMCEST y el 83% había sido tratado previamente con ICP. El objetivo principal de eficacia estaba compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular a los 3 años, y fue del 7,85% en el grupo de 90 mg, el 7,77% en el de 60 mg y el 9,04% en el de placebo (para las dosis alta y baja, respectivamente, frente a placebo, $p = 0,008$ y $p = 0,004$)²⁹. Se observó una reducción constante de todos los componentes del objetivo principal con ticagrelor frente a placebo, que alcanzó significación estadística con las 2 dosis de ticagrelor para el IM y con la dosis baja para el accidente cerebrovascular. También se produjo una tendencia a menor mortalidad cardiovascular. Debido a que hubo un aumento numérico, aunque no significativo estadísticamente, de la mortalidad no cardiovascular en los 2 grupos de ticagrelor, el resultado fue neutro respecto a la mortalidad total. El objetivo principal de seguridad de sangrado mayor TIMI se observó más frecuentemente en el grupo de ticagrelor (el 2,60% con 90 mg y el 2,30% con 60 mg) que en grupo placebo (1,06%) ($p < 0,001$ para cada dosis frente a placebo). Con la dosis de 90 mg se obtuvo NNT = 250 y con la dosis de 60 mg, NNT = 238 para obtener beneficio en el objetivo principal; para producir daño, los NNT correspondientes fueron 244 y 322 con una y otra dosis de ticagrelor²⁹. Con la dosis de 90 mg, el beneficio absoluto en términos de eficacia fue parecido al daño absoluto en cuanto a seguridad, y con la dosis de 60 mg, el beneficio absoluto fue solo ligeramente superior al daño absoluto. No obstante, la relevancia de los otros objetivos clínicos para el bienestar general del paciente puede diferir y, por lo tanto, es difícil establecer su valor relativo. El impacto del IM y el sangrado en la mortalidad fue parecido en estudios previos^{11,138}. Un análisis *post hoc* del estudio TRACER indica que, si bien el sangrado según los criterios BARC 2 y 3a tenía menor valor pronóstico de mortalidad que de IM, el riesgo de muerte es equivalente entre el sangrado BARC 3b y el IM, y mayor tras un sangrado BARC 3c. Además, contrariamente a lo observado en análisis previos, tanto el IM como el sangrado tuvieron un impacto en la mortalidad con la misma dependencia temporal⁴². A la vista de la concordancia de estos hallazgos entre diversos estudios independientes, tanto los objetivos de eficacia como los de seguridad merecen atención, ya que ambos probablemente tengan el mismo impacto en la mortalidad. Con estos antecedentes, la estrecha relación entre beneficio y riesgo advierte contra la administración del ticagrelor sistemáticamente prolongada para la prevención secundaria tras un IM, e indica decisiones terapéuticas personalizadas basadas en los riesgos isquémico y hemorrágico. Los pacientes que mantuvieron su tratamiento con tienopiridina sin interrupciones importantes (≤ 30 días) obtuvieron más beneficio del tratamiento prolongado con ticagrelor que los pacientes que interrumpieron el tratamiento durante periodos más largos¹³⁹. Dependiendo del tiempo de interrupción del tratamiento con tienopiridina, el objetivo principal con el ticagrelor (dosis agrupadas) frente a placebo tiene HR = 0,73 (IC95%, 0,61-0,87) sin interrupciones de más de 30 días, HR = 0,86 (IC95%, 0,71-1,04) interrumpiendo el tratamiento de 30 días a 1 año y HR = 1,01 (IC95%, 0,80-1,27) interrumpiéndolo más de 1 año (para la interacción, $p < 0,001$)¹³⁹. No se produjo una interacción significativa del tiempo con el efecto del ticagrelor en el riesgo hemorrágico. Estos hallazgos indican que los pacientes que pueden mantener su tratamiento inicial con tienopiridina son los que obtienen mayor beneficio relativo de mantener el TAPD con ticagrelor. No obstante, incluso en este subgrupo de pacientes, el aumento absoluto de los sangrados mayores TIMI asociado con el tratamiento prolongado con ticagrelor fue similar en magnitud que la disminución absoluta del objetivo isquémico combinado (1,9 puntos porcentuales de diferencia tanto para los objetivos de seguridad como para los de eficacia)¹³⁹. Los pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores, que tienen un riesgo isquémico mayor, también obtuvieron más beneficio del tratamiento prolongado con ticagrelor¹⁴⁰. En estos pacientes, la disminución absoluta del objetivo principal de eficacia en el grupo de ticagrelor frente a placebo fue del 3,0% con la

dosis de 90 mg y el 5,2% con la de 60 mg, mientras que el aumento de sangrado mayor TIMI fue solo del 0,22 y el 0,02% respectivamente. Además, el ticagrelor se asoció de manera significativa con menos eventos relacionados con la enfermedad arterial de las extremidades inferiores (isquemia aguda de la extremidad y procedimientos de revascularización periférica).

TAPD con tienopiridinas (clopidogrel o prasugrel) para la prevención secundaria tras IM. En el estudio DAPT, 3.567 pacientes ya habían tenido un IM⁹⁸. Un análisis no preespecificado de estos pacientes investigó si los beneficios y riesgos del tratamiento con TAPD prolongado frente al TAPD de duración estándar eran similares entre los pacientes con y sin IM. El comparador activo fue el prasugrel en 1 tercio de los pacientes con IM y el clopidogrel en los 2 tercios restantes.

En los pacientes con IM, el TAPD prolongado comparado con el AAS solo redujo significativamente la trombosis del *stent* (el 0,5 frente al 1,9%; $p < 0,001$). También se produjo una reducción significativa de los MACCE (el 3,9 frente al 6,8%; $p < 0,001$). Esto incluye una reducción importante en la tasa de IM recurrente (el 2,2 frente al 5,2%; $p < 0,001$). En el otro extremo, el sangrado moderado o grave GUSTO aumentó significativamente en el grupo de TAPD prolongado (el 1,9 frente al 0,8%; $p = 0,005$). A diferencia del estudio principal, la mortalidad total fue similar en el grupo de TAPD prolongado que en el de placebo (el 1,4 frente al 1,6%; $p = 0,61$), a pesar de que la prueba formal de interacción no fue concluyente. Se ha publicado recientemente un metanálisis¹⁴¹ sobre el efecto del TAPD prolongado en pacientes con IM previo que ha incluido a los pacientes del estudio PEGASUS y los subgrupos de IM de estudios con tienopiridinas—CHARISMA, PRODIGY y DESLATE con clopidogrel, así como ARCTIC-Interruption y DAPT con clopidogrel o prasugrel—. Los resultados del análisis indican que el TAPD prolongado disminuye el riesgo de MACCE comparado con el AAS solo (el 6,4 frente al 7,5%; $p = 0,001$). Se observa una reducción constante y significativa de cada uno de los componentes del objetivo principal (muerte cardiovascular, RR = 0,85; IC95%, 0,74-0,98; IM, RR = 0,70; IC95%, 0,55-0,88; accidente cerebrovascular, RR = 0,81; IC95%, 0,68-0,97). Este beneficio se logra a costa de un riesgo de sangrado mayor significativamente aumentado (el 1,85 frente al 1,09%; $p = 0,004$). Aunque se produce una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular asociada con el TAPD prolongado, la reducción absoluta del riesgo es pequeña (0,3%). Además, no hay diferencias en la mortalidad total (el 4,0% en el grupo de TAPD prolongado y el 4,2% en el grupo de AAS solo). No se han identificado diferencias significativas en la heterogeneidad del estudio en los objetivos evaluados. Esto puede indicar un importante efecto de clase en los 3 inhibidores del P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor y prasugrel). No obstante, se debe tener precaución a la hora de interpretar este hallazgo, ya que el estudio PEGASUS ha contribuido por sí solo con al menos el 60% de los cálculos de los objetivos agrupados y es el único estudio clínico que se ha incluido en su totalidad (y como tal, es el único con suficiente potencia para estudiar a los pacientes con IM previo), mientras que los subgrupos *post hoc* de pacientes inscritos en los otros 4 estudios se han agrupado. Además, cuando se agrupó a toda la población de los 4 estudios disponibles que evaluaban el TAPD > 1 año frente al tratamiento de 12 meses, el tratamiento prolongado con ticagrelor tuvo mayor efecto favorable en la mortalidad total que el tratamiento prolongado con tienopiridinas, debido a una tendencia a menos muertes cardiovasculares y un efecto nulo en las muertes no cardiovasculares¹⁴². Por último, PEGASUS es el único estudio que ha permitido a los pacientes que habían interrumpido el TAPD meses o años antes a reiniciar el tratamiento aleatoriamente; esto probablemente haya resultado en una eficacia menor que la obtenida en otros estudios que han evaluado la duración de las tienopiridinas, en los que el tratamiento se interrumpía permanentemente o se continuaba sin mediar interrupciones. Por lo tanto, es razonable recomendar el uso de ticagrelor 60 mg/12 h como fármaco de elección para prolongar más de 12 meses el TAPD de pacientes estabilizados tras un IM con

riesgo hemorrágico bajo, y reservar el uso de clopidogrel (o prasugrel, el fármaco menos investigado en este contexto) como alternativa si no se tolera el ticagrelor o no es posible administrarlo.

Reducción de la duración del TAPD para pacientes con riesgo hemorrágico alto. No hay ningún ECA que evalúe específicamente la duración óptima del TAPD para los pacientes con riesgo hemorrágico alto. Además, prácticamente todos los estudios sobre TAPD han excluido formalmente a este tipo de pacientes. Los estudios ZEUS y LEADERS-FREE reclutaron a una población seleccionada de pacientes con riesgo hemorrágico alto y los aleatorizaron a recibir un SM o un SFA, con un protocolo de TAPD de 1 mes^{129,130}. Ambos estudios demostraron la superioridad de los SFA estudiados sobre los SM, pese a aplicar el mismo TAPD corto, tal como se discute en el apartado 2.4. Sigue sin establecerse el equilibrio entre la prevención del sangrado y la protección isquémica que se asocia con la prolongación del TAPD más de 1 mes en este subgrupo de pacientes. Como se discute en el apartado 4.1, 2 estudios clínicos han comparado el efecto del TAPD de 3 meses frente al TAPD de 12 meses tras un SFA. No se seleccionó a los pacientes según los criterios de riesgo hemorrágico alto y ambos estudios incluyeron una proporción muy baja de pacientes con IAM (el 14,3 y el 5,4% en los estudios RESET y OPTIMIZE respectivamente)^{105,106}. Después de un SCA, tener un riesgo hemorrágico alto supone un reto aún mayor en cuanto a seleccionar la duración del TAPD. Un metanálisis previo¹⁴³ ya ha tratado los riesgos derivados de reducir la duración del TAPD a menos de 1 año. Incluye los datos de 6 estudios clínicos que compararon el TAPD de 3 o 6 meses con el TAPD de 12 meses en un total de 11.473 pacientes, de los que 4.758 tenían SCA. En pacientes con SCA, la reducción del TAPD a ≤ 6 meses se asoció con un aumento del riesgo de IM o de trombosis definitiva/probable del *stent* del 1,7 al 2,4% respecto al TAPD de 1 año. Aunque este aumentó no llegó a alcanzar significación estadística (HR = 1,48; IC95%, 0,98-2,22; $p = 0,059$), es importante tener en cuenta que la potencia estadística de este análisis era escasa, ya que el número de pacientes con SCA era aproximadamente 1 tercio o 1 cuarto del que había en los estudios TRITON o PLATO, que establecieron la superioridad del tratamiento antiagregante intensificado sobre el tratamiento convencional de 1 año con clopidogrel. A pesar de esta limitación, parece razonable concluir que el riesgo isquémico derivado de reducir el TAPD a 6 meses tras la ICP en el SCA es bajo, aunque no despreciable. En este sentido, también es importante tener en cuenta que no hubo indicios de mayor mortalidad cardíaca o mortalidad total (HR = 0,75; IC95%, 0,45-1,27, y HR = 0,85; IC95%, 0,58-1,26). Solo se producía un aumento considerable del riesgo de IM o trombosis definitiva/probable del *stent* cuando el TAPD se reducía a 3 meses (HR = 2,08; IC95%, 1,10-3,93). En conclusión, la evidencia disponible hoy indica considerar la interrup-

ción del tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ después de los 6 meses cuando el riesgo hemorrágico sea alto.

4.3. Lagunas en la evidencia

Debido al beneficio marginal que se observa en el cociente entre beneficio y riesgo con el TAPD de más de 1 año tras el implante de un SFA, es fundamental encontrar herramientas capaces de identificar a los candidatos que puedan beneficiarse de un tratamiento prolongado o incluso indefinidamente. La escala DAPT¹⁵ y los análisis de subgrupos del estudio PEGASUS^{139,140,144,145} son avances importantes, pero es necesario llevar a cabo validaciones prospectivas en cohortes actuales de pacientes portadores de SFA de nueva generación.

El nivel óptimo de inhibición plaquetaria en las distintas etapas de la EC sigue sin conocerse. El riesgo de complicaciones isquémicas es máximo inmediatamente después de la ICP y después disminuye gradualmente. Ocurre lo mismo en los pacientes tratados por un SCA, aunque en este caso el riesgo permanece más alto que el de quienes no han tenido un episodio agudo en años. Por lo tanto, es razonable reducir el grado de inhibición plaquetaria durante la fase crónica de la estabilización respecto a la fase aguda. Hasta fechas recientes estaban disponibles muy pocos datos que abordasen el problema desde la fase periprocedimiento hasta 1 año. Actualmente, 2 estudios clínicos que abordan esta cuestión acaban de finalizar la fase de reclutamiento: el TROPICAL-ACS (NCT01959451), con un protocolo de reducción de prasugrel a clopidogrel después de la fase periprocedimiento en el IAM, y el GLOBAL-LEADERS (NCT01813435)¹⁴⁶, con un protocolo de reducción de TAPD a tratamiento antiagregante simple con ticagrelor después del primer mes tras la ICP en todas las cohortes con SFA.

También hay poca evidencia sobre los riesgos y beneficios derivados de reducir el TAPD a 3 meses o menos. Solo hay datos de 2 ECA con un total de 5.236 pacientes^{105,106}. En ambos estudios se usaron SLZ de primera generación que, debido a su poca eficacia para suprimir la formación de neointima, se han sustituido por una nueva generación de *stents*. Por lo tanto, en la mayoría de los casos con riesgo hemorrágico alto, la decisión de reducir el TAPD a menos de 6 meses debe basarse en evidencias circunstanciales que indiquen una seguridad similar en los distintos tipos de *stents*.

Como se ha explicado en el apartado 4.1, no hay estudios específicamente sobre la duración del TAPD tras la utilización de un balón recubierto o el implante de un dispositivo reabsorbible. Tampoco está claro si el uso precoz de inhibidores del P2Y₁₂ más potentes, como el prasugrel o el ticagrelor, tras implantar un *stent* reabsorbible, proporciona un beneficio adicional respecto al tratamiento actual con clopidogrel.

Duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble para pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el TAPD con un inhibidor del P2Y ₁₂ y AAS durante 12 meses para pacientes con SCA sometidos a implante de <i>stent</i> , excepto cuando haya contraindicaciones, como un exceso de riesgo de sangrado (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25) ^{20,23,40}	I	A
Para los pacientes con SCA e implante de <i>stent</i> que tengan riesgo de sangrado alto (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25), se debe considerar la interrupción del tratamiento con el inhibidor del P2Y ₁₂ después de los 6 meses ^{13,18,143}	Ila	B
Se debe considerar el TAPD de al menos 12 meses para los pacientes con SCA tratados con dispositivos vasculares reabsorbibles	Ila	C
Se puede considerar la continuación del TAPD más allá de 12 meses para los pacientes con SCA que han tolerado el tratamiento y no han sufrido complicaciones hemorrágicas ^{26,139}	Ilb	A
Para pacientes con IM y riesgo isquémico alto ^c que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas, puede ser preferible el ticagrelor 60 mg 2 veces al día durante más de 12 meses, además de AAS, en lugar de clopidogrel o prasugrel ^{29,115,142}	Ilb	B

AAS: ácido acetilsalicílico; ECA: estudio o ensayo clínico aleatorizado; IM: infarto de miocardio; PRECISE-DAPT: *PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy*; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cDefinido como edad ≥ 50 años y 1 o más de las siguientes características de riesgo adicionales: 65 años o más, diabetes mellitus que requiere medicación, segundo infarto de miocardio espontáneo previo, enfermedad coronaria multivaso o disfunción renal crónica, definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min.

Estas recomendaciones se refieren a *stents* probados en ECA a gran escala que evaluaron resultados clínicos que condujeron a la marca CE sin condiciones, tal como detallan Byrne et al.¹³⁴.

5. TAPD Y CIRUGÍA CARDIACA

5.1. TAPD para pacientes con cirugía de revascularización coronaria y cardiopatía isquémica estable

El TAPD disminuye significativamente el riesgo de complicaciones tromboticas de los pacientes con SCA, pero aumenta el de complicaciones hemorrágicas tanto espontáneas como quirúrgicas^{20,23,40}. Tanto el riesgo hemorrágico como el beneficio isquémico aumentan aún más si se usa ticagrelor o prasugrel en lugar de clopidogrel^{20,23}. A diferencia del SCA, no hay ninguna evidencia sobre el beneficio en la supervivencia o la reducción de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con EC estable tratados con TAPD que se someten a CABG. No obstante, alguna evidencia indica que el uso de TAPD en pacientes con EC estable mitiga el riesgo de oclusión de los injertos venosos (pero no los arteriales).

5.2. TAPD para pacientes con cirugía de revascularización coronaria y síndrome coronario agudo

Antecedentes

El TAPD, comparado con la monoterapia de AAS, se ha demostrado beneficioso para reducir el riesgo isquémico de los pacientes con SCA (figura 5). Sin embargo, hay poca evidencia en pacientes que se someten a CABG, ya que no hay ningún estudio clínico específicamente diseñado para ello. En el estudio CURE, los resultados obtenidos en el subgrupo de CABG concordaban con el conjunto de resultados del estudio¹⁴⁷. Estos datos se han confirmado en 2 metanálisis^{148,149}. En los subestudios de CABG de los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO, en los que se probaron el prasugrel y el ticagrelor, respectivamente, frente a la combinación de clopidogrel y AAS, ambos inhibidores del P2Y₁₂ se demostraron más eficaces que el clopidogrel para la prevención de los eventos mortales, con un riesgo hemorrágico aumentado en el primer estudio que no se observó en el segundo estudio^{150,151}.

La prolongación del TAPD hasta el momento de la CABG aumenta el riesgo perioperatorio de sangrado excesivo, transfusiones y necesidad de nuevas exploraciones por sangrado, según se ha demostrado en ECA^{147,150,151}, estudios observacionales^{152,153} y metanálisis^{154,155}. Por lo tanto, se recomienda interrumpir el tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ antes de la CABG electiva siempre que sea posible^{156,157}. Como alternativa, la cirugía electiva puede posponerse hasta que se complete el periodo de tratamiento con TAPD. En los casos urgentes, que suelen ser pacientes con SCA, se debe sopesar el riesgo de episodios tromboticos (trombosis del *stent* o IM) mientras se espera que desaparezca el efecto del inhibidor del P2Y₁₂, frente al riesgo perioperatorio de complicaciones hemorrágicas. Para los pacientes con un riesgo extremadamente alto, como los que llevan un SFA de implante reciente, se puede considerar un tratamiento puente con cangrelor o un antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa^{156,157}.

Inhibidores del P2Y₁₂

El intervalo de seguridad para interrumpir el tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ es distinto con cada tipo de fármaco, debido a la variabilidad en su efecto antiagregante y sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas¹⁵⁸. En el caso del clopidogrel, el subestudio de los pacientes de CABG del estudio CURE ha demostrado que la interrupción del tratamiento al menos 5 días antes de la CABG no aumentaba el riesgo de complicaciones hemorrágicas¹⁴⁷. En el caso del prasugrel, se recomienda interrumpirlo antes (7 días), debido a que el tiempo de compensación es mayor que con el clopidogrel¹⁵⁸ y porque se ha asociado con una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la CABG en el subestudio de pacientes quirúrgicos del estudio TRITON-TIMI 38¹⁵¹. En el caso del ticagrelor, inicialmente se recomendaba interrumpir el tratamiento 5 días antes

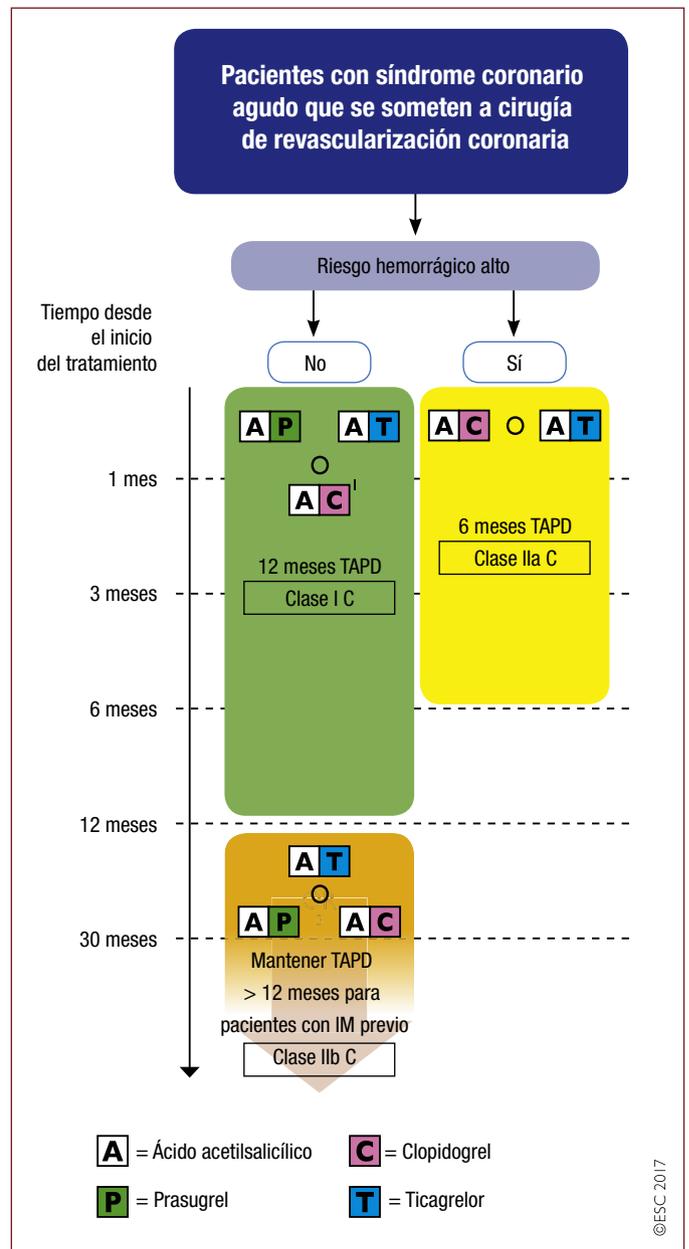


Figura 5. Algoritmo de TAPD para pacientes con síndrome coronario agudo que se someten a cirugía de revascularización coronaria. Se considera riesgo hemorrágico alto cuando hay un aumento del riesgo de sangrado espontáneo durante el TAPD (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25). Los códigos de color se refieren a las clases de recomendación de la ESC (verde: clase I; amarillo: clase IIa; naranja: clase IIb). Los tratamientos que se presentan en la misma línea están en orden alfabético; no hay recomendaciones preferentes excepto cuando se indica de forma clara. IM: infarto de miocardio; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

¹Si el paciente no es apto para el tratamiento con prasugrel o ticagrelor.

de la CABG. Esta recomendación se basaba en estudios farmacocinéticos y datos clínicos de pacientes con EC estable¹⁵⁹. Sin embargo, los datos más recientes de los grandes estudios observacionales con pacientes de CABG ponen en duda esta recomendación^{152,153,160}. Un estudio sueco ha investigado exhaustivamente el efecto del intervalo de interrupción del tratamiento con ticagrelor o clopidogrel en las complicaciones hemorrágicas relacionadas con la CABG¹⁵². Cuando el tratamiento con cualquiera de los 2 fármacos se interrumpía según las instrucciones de uso (> 120 h antes de la cirugía), no había diferencias significativas en la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores entre los pacientes tratados con ticagrelor y los tratados con

clopidogrel (el 9,0 frente al 12,0%; OR bruta = 0,72; IC95%, 0,51-1,02; $p = 0,065$). Dentro del grupo de ticagrelor, no hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas mayores entre la interrupción de 72-120 h y la > 120 h (OR = 0,93; IC95%, 0,53-1,64; $p = 0,80$), mientras que un intervalo de interrupción 0-72 h antes de la cirugía se asoció con una tasa de sangrado mayor significativamente más alta que la observada en el intervalo de 72-120 h (OR = 5,17; IC95%, 2,89-9,27; $p < 0,0001$) y el > 120 h (OR = 4,81; IC95%, 3,34-6,95; $p < 0,0001$). En cambio, los pacientes tratados con clopidogrel presentaban mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas cuando el intervalo de interrupción del tratamiento era 72-120 h que cuando era > 120 h (OR = 1,71; IC95%, 1,04-2,79; $p = 0,033$). De modo similar, en el grupo de clopidogrel, la interrupción del tratamiento 0-72 h antes de la cirugía se asoció con un aumento de la incidencia de hemorragias mayores respecto a las de 72-120 h (OR = 1,67; IC95%, 1,02-2,73; $p = 0,042$) y > 120 h (OR = 2,85; IC95%, 1,98-4,10; $p < 0,0001$) (figura 2 del anexo *web*)¹⁵². El estudio PLATO confirma la necesidad de interrumpir el tratamiento con ticagrelor durante 3 días y recomienda un periodo de 24-72 h. En un registro holandés con 705 pacientes consecutivos, procedentes del mismo hospital y sometidos a CABG con circulación extracorpórea, la interrupción del ticagrelor más de 72 h y la del clopidogrel más de 120 h antes de la cirugía no se asoció con un aumento del riesgo de las complicaciones hemorrágicas¹⁵³.

En un estudio clínico multicéntrico y prospectivo que incluyó a pacientes de 15 hospitales europeos, se aporta evidencia que confirma que la interrupción del tratamiento con ticagrelor más de 2 días antes de la cirugía no produce un aumento de sangrados¹⁶⁰.

Es poco probable que el periodo de interrupción de cada inhibidor del P2Y₁₂ pueda ponerse a prueba en un ECA. Como ya se ha mencionado, la guía vigente recomienda el TAPD para todo paciente con SCA, independientemente de la estrategia de revascularización^{34,161}. Esto se aplica a pacientes que vayan a someterse a CABG u otros procedimientos quirúrgicos cardiacos. Además, se ha comparado el efecto del TAPD o el tratamiento antiagregante simple tras la CABG en 2 metanálisis basados en ECA¹⁴⁸ o una combinación de ECA y estudios observacionales¹⁴⁹. En el metanálisis basado en ECA (que incluye a 3.717 pacientes con SCA)¹⁴⁸, no hubo diferencias en la mortalidad total en el grupo de AAS + clopidogrel frente al de AAS solo. En cambio, la mortalidad total fue significativamente menor en el grupo de AAS + ticagrelor y AAS + prasugrel que en el de ASA + clopidogrel (RR = 0,49; IC95%, 0,33-0,71; $p = 0,0002$). No hubo diferencias significativas en la incidencia de IM, accidente cerebrovascular, el objetivo combinado o el sangrado mayor (RR = 1,31; IC95%, 0,81-2,10; $p = 0,27$). El metanálisis basado en ECA y estudios observacionales¹⁴⁹ solo incluyó a pacientes que recibían TAPD con clopidogrel. En ese análisis, la mortalidad hospitalaria y la mortalidad a los 30 días fueron menores en el grupo de AAS + clopidogrel que en el de AAS solo (RR = 0,38; IC95%, 0,26-0,57; $p < 0,001$), mientras que los riesgos de angina o IM perioperatorio fueron similares (RR = 0,60; IC95%, 0,31-1,14; $p = 0,12$). No se aportaron datos sobre la mortalidad a largo plazo. Los pacientes tratados con AAS + clopidogrel mostraron tendencia a una mayor incidencia de episodios de sangrado mayor que los tratados con AAS solo (RR = 1,17; IC95%, 1,00-1,37; $p = 0,05$). En los estudios incluidos en ambos metanálisis había gran heterogeneidad en cuanto al fármaco de estudio (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), el diseño del estudio, la inclusión de pacientes (SCA frente a EC estable, cirugía con y sin circulación extracorpórea), la calidad del estudio y la duración del tratamiento. El efecto positivo en la supervivencia fue más pronunciado en los pacientes con SCA y los tratados con los inhibidores del P2Y₁₂ de segunda generación ticagrelor y prasugrel. No obstante, la reinstauración del TAPD después de la CABG también puede aumentar ligeramente el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se recomienda reiniciar el TAPD en cuanto se considere seguro en pacientes con SCA sometidos a CABG, con la excepción de los pacientes anticoagulados. No hay evidencia científica que respalde el uso del

tratamiento antitrombótico triple después de la CABG. La reanudación precoz del TAPD tras la CABG probablemente sea más importante para los pacientes portadores de un *stent* recién implantado, aunque no hay evidencia firme. Sigue sin conocerse el momento óptimo para reanudar el TAPD, pero parece razonable un tiempo de 24-96 h después de la cirugía para los pacientes no portadores de un *stent* recién implantado. Una de las razones para no reiniciar el TAPD inmediatamente después de la cirugía es el riesgo considerable en los primeros días (30%) de fibrilación auricular (FA), que requiere anticoagulación oral¹⁶².

Ácido acetilsalicílico

Un metanálisis reciente ha comparado la administración preoperatoria de AAS frente a no tratar o placebo en pacientes sometidos a CABG, a partir de los datos de 2.399 pacientes incluidos en 13 estudios clínicos¹⁶³. Este metanálisis ha demostrado que el tratamiento con AAS reduce el riesgo de IM perioperatorio (OR = 0,56; IC95%, 0,33-0,96), pero no el riesgo de muerte (OR = 1,16; IC95%, 0,42-3,22), y aumenta el riesgo hemorrágico posoperatorio, las transfusiones de hemáties y las reexploraciones quirúrgicas. Los autores han señalado que los estudios incluidos tenían una calidad metodológica baja. El reciente estudio ATACAS ha comparado la administración de AAS (100 mg) 1 día después de la cirugía frente a placebo en pacientes sometidos a CABG¹⁶⁴. Este estudio ha demostrado ausencia de efecto significativo del tratamiento con AAS en el sangrado perioperatorio. Además, el tratamiento con AAS no redujo la incidencia de eventos tromboticos. Es necesario tener en cuenta que este estudio no ha comparado directamente la interrupción del tratamiento frente a no interrumpirlo, ya que los pacientes solo eran aptos para participar si no habían recibido AAS preoperatoriamente o habían interrumpido el tratamiento con AAS al menos 4 días antes de la cirugía. Por lo tanto, el estudio ATACAS no se dirige directamente a la población de pacientes con SCA-CABG y no modifica las recomendaciones actuales de mantener el tratamiento con AAS durante el periodo perioperatorio.

En un estudio de casos y controles realizado en 8.641 pacientes sometidos a CABG, los que habían sido pretratados con AAS tenían menor probabilidad de muerte hospitalaria en los análisis univariable (OR = 0,73; IC95%, 0,54-0,97) y multivariables (OR = 0,55; IC95%, 0,31-0,98) frente a los pacientes no expuestos a AAS¹⁶⁵. No se observaron diferencias significativas en la cantidad de sondas de drenaje torácico, productos de transfusión sanguínea o necesidad de reexploraciones por sangrado entre los pacientes expuestos a AAS preoperatoriamente y los no expuestos.

En conjunto, la evidencia indica que prolongar el tratamiento con AAS hasta la cirugía cardiaca se asocia con un aumento moderado del riesgo de complicaciones hemorrágicas y una reducción significativa del riesgo de IM perioperatorio. Se ha demostrado que, si el sangrado tiene lugar durante el acto quirúrgico, la transfusión plaquetaria contrarresta eficazmente los efectos del AAS¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. La posibilidad de revertir el efecto antiagregante plaquetario cuando haya indicación clínica refuerza la opción de mantener el tratamiento con AAS todo el perioperatorio. En cualquier caso, es necesario sopesar el aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas (si no se interrumpe el tratamiento con AAS u otros fármacos antitrombóticos) frente al aumento potencial del riesgo de complicaciones tromboticas (si se interrumpe el tratamiento antiagregante) durante el periodo perioperatorio.

Pruebas de función plaquetaria

Además de la variabilidad en los efectos antiagregantes entre los distintos inhibidores del P2Y₁₂, también hay gran variabilidad individual en la magnitud y la duración del efecto antiagregante^{20,159,169-171}. Debido a esta variabilidad individual, el uso de pruebas de función plaquetaria ayudaría a determinar el momento óptimo del procedimiento quirúrgico. No obstante, las pruebas de función plaquetaria también servirían para establecer el grado de inhibición plaquetaria

Tratamiento antiagregante plaquetario doble para pacientes con enfermedad coronaria estable o inestable tratados con cirugía cardíaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que el equipo cardíaco valore los riesgos isquémico y hemorrágico individuales y guíe el calendario de la CABG y el tratamiento antitrombótico	I	C
Para pacientes que toman AAS y deben someterse a cirugía cardíaca no urgente, se recomienda mantener dosis diarias de AAS bajas durante el perioperatorio	I	C
Para los pacientes en TAPD por implante de <i>stent</i> coronario que luego van a someterse a cirugía cardíaca, se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del P2Y ₁₂ en cuanto se considere seguro tras la cirugía, de modo que el TAPD pueda mantenerse hasta que se complete la pauta terapéutica recomendada	I	C
Para los pacientes en TAPD por SCA (SCASEST o IAMCEST) que se someten a CABG y no requieren ACO a largo plazo, se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del P2Y ₁₂ en cuanto se considere seguro y mantenerlo hasta los 12 meses tras la cirugía	I	C
Para los pacientes en tratamiento con inhibidores del P2Y ₁₂ que necesitan someterse a cirugía cardíaca no urgente, se debe considerar que la cirugía se retrase hasta por lo menos 3 días después de la interrupción del ticagrelor, al menos 5 días con clopidogrel y al menos 7 días con prasugrel ^{152,153,160}	IIa	B
Para pacientes con IM anterior que se someten a CABG y presentan alto riesgo de hemorragias graves (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25), se debe considerar la interrupción del tratamiento con el inhibidor del P2Y ₁₂ a los 6 meses de la cirugía	IIa	C
Las pruebas de función plaquetaria se pueden considerar para guiar la programación de la cirugía cardíaca en pacientes que han recibido inhibidores del P2Y ₁₂ recientemente ^{169,172-174}	IIb	B
Para los pacientes con IM anterior considerados en alto riesgo isquémico que se someten a CABG y han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas, se puede considerar el TAPD largo de más de 12 y hasta 36 meses	IIb	C

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante oral; CABG: cirugía de revascularización coronaria; IM: infarto de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; PRECISE-DAPT: *PREDicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy*; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

de los pacientes cuando no se conoce con exactitud cuándo se inició la interrupción del tratamiento, por ejemplo, pacientes inconscientes o desorientados, y cuando hay dudas sobre el cumplimiento del tratamiento. Se ha indicado monitorizar el tratamiento mediante pruebas de cabecera como una opción útil para guiar la suspensión del tratamiento, en lugar de referirse a un plazo predeterminado y arbitrario^{156,157}. La capacidad de agregación plaquetaria preoperatoria inducida por adenosina 5'-difosfato predice las complicaciones hemorrágicas relacionadas con la CABG en pacientes con SCA tratados con clopidogrel¹⁷²⁻¹⁷⁴ y ticagrelor¹⁶⁹; la estrategia basada en las pruebas de función plaquetaria preoperatorias para determinar el momento de la CABG en pacientes tratados con clopidogrel ha reducido en un 50% el tiempo de espera respecto al propuesto en las estrategias de interrupción basadas únicamente en el tiempo¹⁷⁵. Es importante señalar que las distintas pruebas de función plaquetaria y sus respectivos valores de corte no son intercambiables¹⁷⁶. En conjunto, estos resultados indican que las pruebas de función plaquetaria en pacientes con SCA que van a someterse a CABG tienen valor para establecer el momento de la cirugía para los tratados con inhibidores del P2Y₁₂. No obstante, no se dispone de ECA que hayan evaluado objetivos clínicos relevantes.

5.3. TAPD para prevenir la oclusión del injerto

Dos metanálisis han comparado la permeabilidad del injerto en pacientes tratados con AAS solo o AAS + clopidogrel tras la CABG^{149,177}. Los estudios incluidos en los metanálisis comprendían principalmente a pacientes con EC estable. En el metanálisis de Deo et al.¹⁴⁹, el AAS + clopidogrel se asoció con una reducción significativa de la oclusión del injerto de vena safena (RR = 0,59; IC95%, 0,43-0,82; p = 0,02). En el metanálisis de Nocerino et al.¹⁷⁷, el TAPD alcanzó asociación firme con una menor tasa de oclusión (RR = 0,63; IC95%, 0,46-0,86). El TAPD se demostró útil para prevenir la oclusión del injerto venoso (RR = 0,58; IC95%, 0,42-0,83), mientras que no se demostró que tuviera claro efecto en los injertos arteriales (RR = 0,85; IC95%, 0,39-1,85)¹⁷⁷. Hay cierta evidencia de que el TAPD puede prevenir la oclusión de injerto en pacientes que se someten a CABG sin circulación extracorpórea¹⁷⁸. Teniendo en cuenta el bajo riesgo de eventos tromboticos tras la CABG en los pacientes estables, no hay evidencia

suficiente para recomendar de manera generalizada el TAPD tras la cirugía para reducir la oclusión del injerto venoso en este subgrupo de pacientes quirúrgicos.

5.4. Lagunas en la evidencia

Hay varias lagunas en la evidencia relacionadas con el uso de TAPD en la cirugía cardíaca. Algunas de las más importantes son si se debe iniciar el TAPD tras la CABG en pacientes con EC estable. Tampoco se conoce el momento exacto en que debe reiniciarse el TAPD tras la cirugía ni cuánto tiempo debe mantenerse el TAPD posquirúrgico. Otras lagunas en la evidencia tienen que ver con el momento óptimo para interrumpir el tratamiento con cada inhibidor del P2Y₁₂, cuándo debe monitorizarse la función plaquetaria de los pacientes en lista de espera para cirugía cardíaca, cómo deben tratarse las complicaciones hemorrágicas perioperatorias causadas por el TAPD en pacientes quirúrgicos y cómo debe manejarse una respuesta antiagregante incompleta o inadecuada al AAS después de la CABG.

6. TAPD PARA PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN TRATAMIENTO MÉDICO

La evidencia sobre el uso de TAPD para pacientes en tratamiento médico procede de los estudios CHARISMA y CURE con clopidogrel^{40,95}, TRILOGY con prasugrel²⁴ y PLATO y PEGASUS con ticagrelor^{20,29}. No hay evidencia a favor del tratamiento con prasugrel para pacientes con SCA en tratamiento médico según los resultados negativos del estudio TRILOGY y la exclusión de este subgrupo de pacientes del estudio TRITON^{23,24}. El estudio CURE ha demostrado un beneficio claro en pacientes con SCA con una media de 9 meses de TAPD con AAS y clopidogrel respecto al tratamiento de 1 mes en los pacientes con SCASEST, independientemente de la estrategia de abordaje (con o sin revascularización coronaria)⁴⁰. El subgrupo de pacientes con IM previo del estudio CHARISMA obtuvo un beneficio significativo, con NNT alrededor de 100 para obtener beneficio, a expensas de más sangrados mayores, con NNT = 90 para producir daño¹³⁵. Aunque el grupo de pacientes con IM previo representa solo una parte de los incluidos en el estudio CHARISMA, y los resultados generales de ese estudio no mostraron beneficio del TAPD comparado

con el AAS solo, está justificado dar credibilidad a este subanálisis por la concordancia de los resultados en otros muchos estudios recientes; todos ellos han demostrado que el tratamiento con un régimen antiagregante intensificado de más de 1 año de duración reduce las recurrencias isquémicas a largo plazo, aunque sea a costa de más sangrados^{29,179}.

Los pacientes del estudio PLATO en tratamiento médico obtuvieron un beneficio claro con ticagrelor 90 mg/12 h comparado con clopidogrel. La mortalidad total también se redujo en este grupo¹⁸⁰.

En el estudio PEGASUS, los 4.271 pacientes que no se habían sometido a implante de *stent* tuvieron beneficios y riesgos claros derivados del tratamiento con ticagrelor frente a placebo, administrados además de AAS, respecto a los pacientes sometidos previamente a implante de *stent*.

Los datos procedentes de múltiples fuentes han demostrado que los pacientes con SCA en tratamiento médico reciben TAPD con menos frecuencia que los pacientes sometidos a ICP¹⁸¹. La evidencia reciente, especialmente en el caso del ticagrelor, no respalda esta práctica; por consiguiente, en la era actual de SFA de nueva generación, los clínicos deben ajustar el uso y la duración del TAPD evitando basarse en si ha habido ICP o no (figura 6).

Una población especial que merece unas consideraciones específicas es la constituida por los pacientes con SCASEST con una obstrucción de la luz que no se detecta en la angiografía coronaria. No hay estudios específicos que evalúen los beneficios y riesgos del TAPD para este subgrupo de pacientes. No obstante, la elevada prevalencia de rotura de placa observada en las imágenes intravasculares de esta población¹⁸² indica que el TAPD puede ser beneficioso para prevenir la recurrencia de IM cuando el riesgo hemorrágico no contrarreste este beneficio.

La evidencia que respalda el uso de TAPD para los pacientes con IAMCEST en tratamiento conservador o con lisis previa se limita a 1 mes de tratamiento^{31,32}. A pesar de ello, y teniendo en cuenta el hecho de que la mayoría de estos pacientes van a someterse después a un procedimiento invasivo y que el TAPD puede ser beneficioso

TAPD para pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento médico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para los pacientes con SCA en tratamiento médico solo y con TAPD, se recomienda mantener el tratamiento con el inhibidor del P2Y ₁₂ (ticagrelor o clopidogrel) durante 12 meses ^{20,40}	I	A
Se recomienda el ticagrelor más que el clopidogrel, excepto si el riesgo de sangrado excede el beneficio isquémico potencial ²⁰	I	B
Para pacientes con SCA en tratamiento médico y alto riesgo hemorrágico (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25), se debe considerar el TAPD durante al menos 1 mes	IIa	C
Para pacientes con IM anterior y alto riesgo isquémico ^c en tratamiento médico que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas, se puede considerar el TAPD con ticagrelor 60 mg 2 veces al día y AAS durante más de 12 y hasta 36 meses ¹³⁹	IIb	B
Para pacientes con IM anterior sin <i>stent</i> coronario que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas y no son candidatos para el ticagrelor, se puede considerar la continuación del clopidogrel y el AAS durante más de 12 meses	IIb	C
No se recomienda el prasugrel para los pacientes con SCA en tratamiento médico ²⁴	III	B

AAS: ácido acetilsalicílico; AclCr: aclaramiento de creatinina; IM: infarto de miocardio; PRECISE-DAPT: *PRE*dicting *bleeding* *Complications* *In* *patients* *undergoing* *Stent* *implantation* *and* *sub**seq**uent* *D**ual* *A**nti* *P**latelet* *T**herapy*; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cDefinido como edad ≥ 50 años y 1 o más de las siguientes características de riesgo adicionales: 65 o más años, diabetes mellitus que requiere medicación, segundo infarto de miocardio espontáneo previo, enfermedad coronaria multivaso o disfunción renal crónica, definida como AclCr < 60 ml/min.

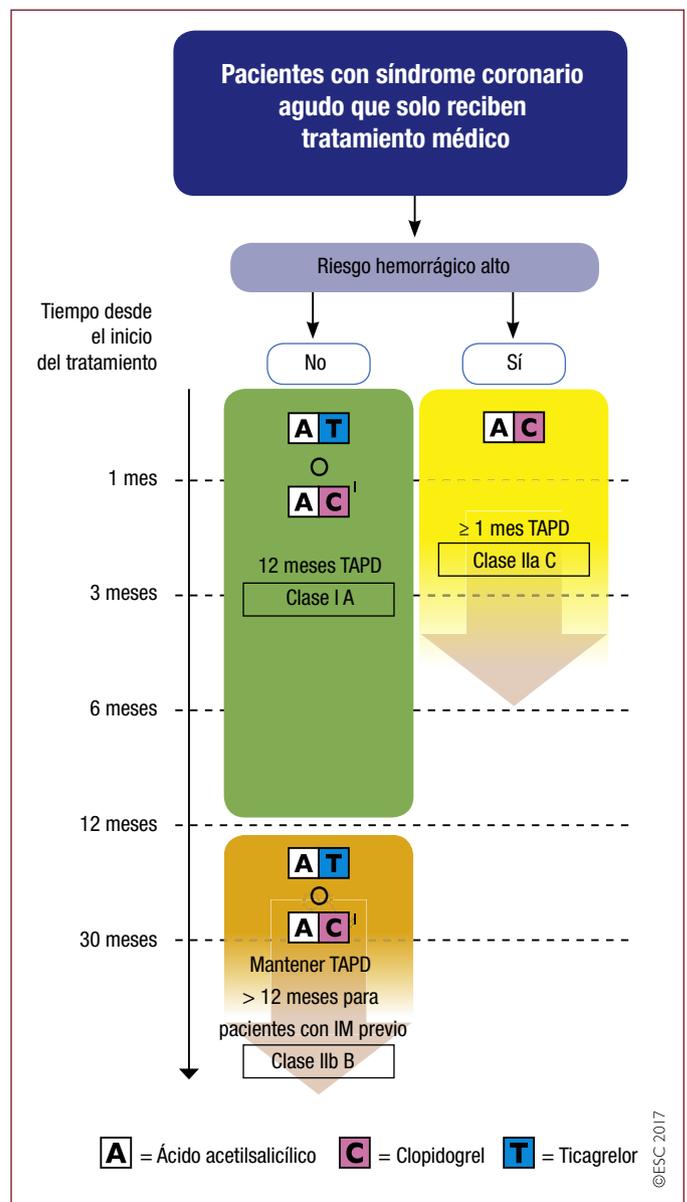


Figura 6. Algoritmo de TAPD para pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento médico. Se considera riesgo hemorrágico alto cuando hay un aumento del riesgo de sangrado espontáneo durante el TAPD (puntuación en la escala PRECISE-DAPT ≥ 25). Los códigos de color se refieren a las clases de recomendación de la ESC (verde: clase I; amarillo: clase IIa; naranja: clase IIb). Los tratamientos que se presentan en la misma línea están en orden alfabético; no hay recomendaciones preferentes excepto cuando se indica de forma clara. IM: infarto de miocardio; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

¹Si el paciente no es apto para el tratamiento con ticagrelor.

independientemente de la revascularización, es razonable prolongar el TAPD de estos pacientes dependiendo del riesgo hemorrágico que tengan.

7. TAPD PARA PACIENTES CON INDICACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN ORAL

7.1. Estratificación del riesgo y estrategias para mejorar el resultado tras una intervención coronaria percutánea

Aproximadamente un 6-8% de los pacientes que se someten a ICP tienen indicación de anticoagulación oral (ACO) de larga duración por varias condiciones, como FA, válvulas mecánicas o tromboembolia

venosa. Si se compara con el tratamiento de anticoagulación único, la adición del TAPD a la ACO produce un aumento de al menos 2 o 3 veces en las complicaciones hemorrágicas¹⁸³⁻¹⁸⁶. Por lo tanto, se debe considerar a estos pacientes como de alto riesgo hemorrágico, y la indicación de ACO se debe reevaluar y mantenerla solo cuando haya una indicación convincente (p. ej., FA permanente, persistente o paroxística, con una escala CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad \geq 75 [2 puntos], diabetes, accidente cerebrovascular [2 puntos]-enfermedad vascular, edad 65-74, sexo) \geq 1 los varones y \geq 2 las mujeres; válvulas mecánicas; aparición reciente (6 meses) o historia de trombos venosas profundas o embolias pulmonares recurrentes. Es fundamental tomar medidas para aplicar estrategias que disminuyan en lo posible las complicaciones relacionadas con la ICP en estos pacientes (tabla 4). En concreto, la duración del tratamiento triple se debe limitar o evitarlo después del alta hospitalaria (es decir, se debe confinar a la fase periprocedimiento con AAS e interrumpirlo después), teniendo en cuenta el riesgo isquémico (complejidad de la EC tratada, carga de enfermedad que se deja sin tratar, consideraciones técnicas en relación con el implante del *stent* y resultados) y el riesgo hemorrágico. Aunque las escalas de riesgo isquémico también predicen el riesgo hemorrágico en la FA¹⁸⁷, lo que indica una superposición importante entre los factores de riesgo asociados con las consecuencias clínicas isquémicas y hemorrágicas, hay una variedad de escalas de riesgo hemorrágico¹⁸⁸, como la HAS-BLED¹⁸⁹ (hipertensión, disfunción renal y hepática [1 punto cada una], accidente cerebrovascular, historia de sangrado o predisposición, INR lábil, edad avanzada [$>$ 65 años], consumo concomitante de drogas y alcohol [1 punto cada uno]), que han superado a las escalas CHADS₂ (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, accidente cerebrovascular [doble]) o CHA₂DS₂-VASc en la predicción del riesgo hemorrágico.

El estudio HAS-BLED llama la atención hacia los factores de riesgo hemorrágico reversibles que el clínico debe abordar durante el seguimiento. El riesgo no es estático y, especialmente en el caso del sangrado, es posible modificar muchos factores de riesgo. Por lo tanto, un riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED \geq 3) no es un motivo para interrumpir la ACO; se debe identificar a estos pacientes y «marcarlos» para un seguimiento más cuidadoso.

Más recientemente, se ha generado la nueva escala de riesgo ABC basada en biomarcadores (*Age* —edad—, *Biomarkers* —biomarcadores— [GDF-15, troponina T cardiaca de alta sensibilidad y hemoglobina] y *Clinical history* —historia clínica, como el antecedente de sangrado—)¹⁹⁰, que se ha validado en una gran población de pacientes con FA tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) y nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO); esta escala ha mostrado más capacidad predictiva que la HAS-BLED. No obstante, ninguno de estos modelos predictivos desarrollados para pacientes con ACO se ha probado prospectivamente en un ECA. Por lo tanto, su valor clínico sigue siendo incierto.

Recientemente se ha publicado una lista exhaustiva de todos los factores de riesgo asociados con un aumento del riesgo hemorrágico¹⁶².

Debido a que no se dispone de datos de seguridad y eficacia procedentes de ECA sobre el prasugrel y el ticagrelor (en el estudio PIONEER AF-PCI solo se trató inicialmente con ticagrelor o prasugrel al 6% de los pacientes)¹⁹¹ y a la vista de algunos indicios preocupantes de sangrado obtenidos en los registros, se debe evitar el uso de prasugrel o ticagrelor como parte del tratamiento triple¹⁹². Se recomienda la protección gástrica con un IBP. Se debe monitorizar con precisión la dosis de ACO y considerar una INR en la parte baja del intervalo recomendado; para los pacientes tratados con NACO, se debe aplicar la mínima dosis efectiva probada para la prevención del accidente cerebrovascular y se deben evaluar cuidadosamente los criterios de acumulación de cada NACO aprobado. Es de esperar que el uso de regímenes de NACO inferiores a los puestos a prueba en los estudios de aprobación reduzca el riesgo hemorrágico, aunque sigue sin cono-

Tabla 4

Estrategia para evitar complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con ACO

- Evaluar los riesgos isquémico y hemorrágico usando predictores de riesgo validados (escalas CHA₂DS₂-VASc, ABC, HAS-BLED) y centrándose en los factores de riesgo modificables
- Mantener el tratamiento triple el menor tiempo posible; considerar el tratamiento doble tras la ICP (anticoagulante oral y clopidogrel) en lugar del tratamiento triple
- Considerar el uso de NACO en lugar de AVK
- Cuando se use un AVK, considerar un valor de INR en la parte baja del intervalo recomendado y aumentar la duración dentro del rango terapéutico ($>$ 65-70%).
- Considerar el régimen de NACO más bajo puesto a prueba en estudios aprobados y aplicar otros regímenes de NACO basándose en criterios de acumulación específicos del fármaco*
- El clopidogrel es el inhibidor del P2Y₁₂ de elección
- Usar ácido acetilsalicílico a dosis baja (\leq 100 mg diarios)
- Uso sistemático de IBP

ABC: edad, biomarcadores, historia clínica; AVK: antagonista de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad \geq 75 (2 puntos), diabetes, accidente cerebrovascular previo-accidente isquémico transitorio-tromboembolias (2 puntos), enfermedad vascular, edad 65-74, sexo; HAS-BLED: hipertensión, disfunción renal y hepática, accidente cerebrovascular, historia de sangrado o predisposición, INR lábil, edad avanzada ($>$ 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K).

*Apixabán 5 mg 2 veces al día o apixabán 2,5 mg 2 veces al día si se cumplen 2 o más de las siguientes características de riesgo adicionales: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l); dabigatrán 110 mg 2 veces al día; edoxabán 60 mg 1 vez al día o edoxabán 30 mg 1 vez al día si se cumple alguna de estas características: aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min, peso corporal \leq 60 kg, uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona; rivaroxabán 20 mg 1 vez al día o rivaroxabán 15 mg 1 vez al día si el aclaramiento de creatinina está en 30-49 ml/min.

erse el balance entre el riesgo hemorrágico y el riesgo isquémico (prevención de accidentes cerebrovasculares). El estudio PIONEER AF-PCI¹⁹¹ (que se describe con detalle más adelante) ha comparado 2 dosis bajas de rivaroxabán (15 mg/día y 2,5 mg/12 h) con el régimen farmacológico aprobado para pacientes con FA (20 mg 1 vez al día). El estudio REDUAL-PCI (NCT02164864) comparará 2 dosis de dabigatrán (150 mg/12 h y 110 mg/12 h) con AVK; los resultados aportarán nueva evidencia sobre el equilibrio entre la eficacia y la seguridad de cada uno de ellos. Más adelante se discute si hay diferencias según el tipo de ACO (NACO o AVK) o de *stent*, así como la duración del tratamiento triple. Estas consideraciones no se aplican a los pacientes con tratamiento médico o los elegibles para CABG que reciben ACO y no son aptos para TAPD.

7.2. Duración del tratamiento triple

El estudio WOEST ha investigado el efecto de la interrupción del AAS después de la ICP manteniendo el tratamiento con clopidogrel. Ese estudio aleatorizó a 573 pacientes (el 69% de ellos con FA) a tratamiento doble con ACO y clopidogrel (75 mg/día) o tratamiento triple con ACO, clopidogrel y AAS 80 mg/día¹⁹³. El tratamiento se mantuvo 1 mes tras el implante de un SM y 1 año tras el de un SFA (el 65% de los pacientes). La mitad de los pacientes estaban tomando AVK durante la ICP. El objetivo principal de sangrado TIMI de cualquier intensidad evaluado a 1 año de seguimiento se redujo significativamente en el grupo de tratamiento doble (el 19,5 frente al 44,9%; HR = 0,36; IC95%, 0,26-0,50; $p <$ 0,001), aunque no se observaron diferencias significativas en las hemorragias mayores. Las tasas de IM, accidente cerebrovascular, revascularización del vaso diana o trombosis del *stent* no difirieron significativamente, pero la mortalidad total a 1 año fue menor en el grupo de tratamiento doble (el 2,5 frente al 6,4%; $p = 0,027$).

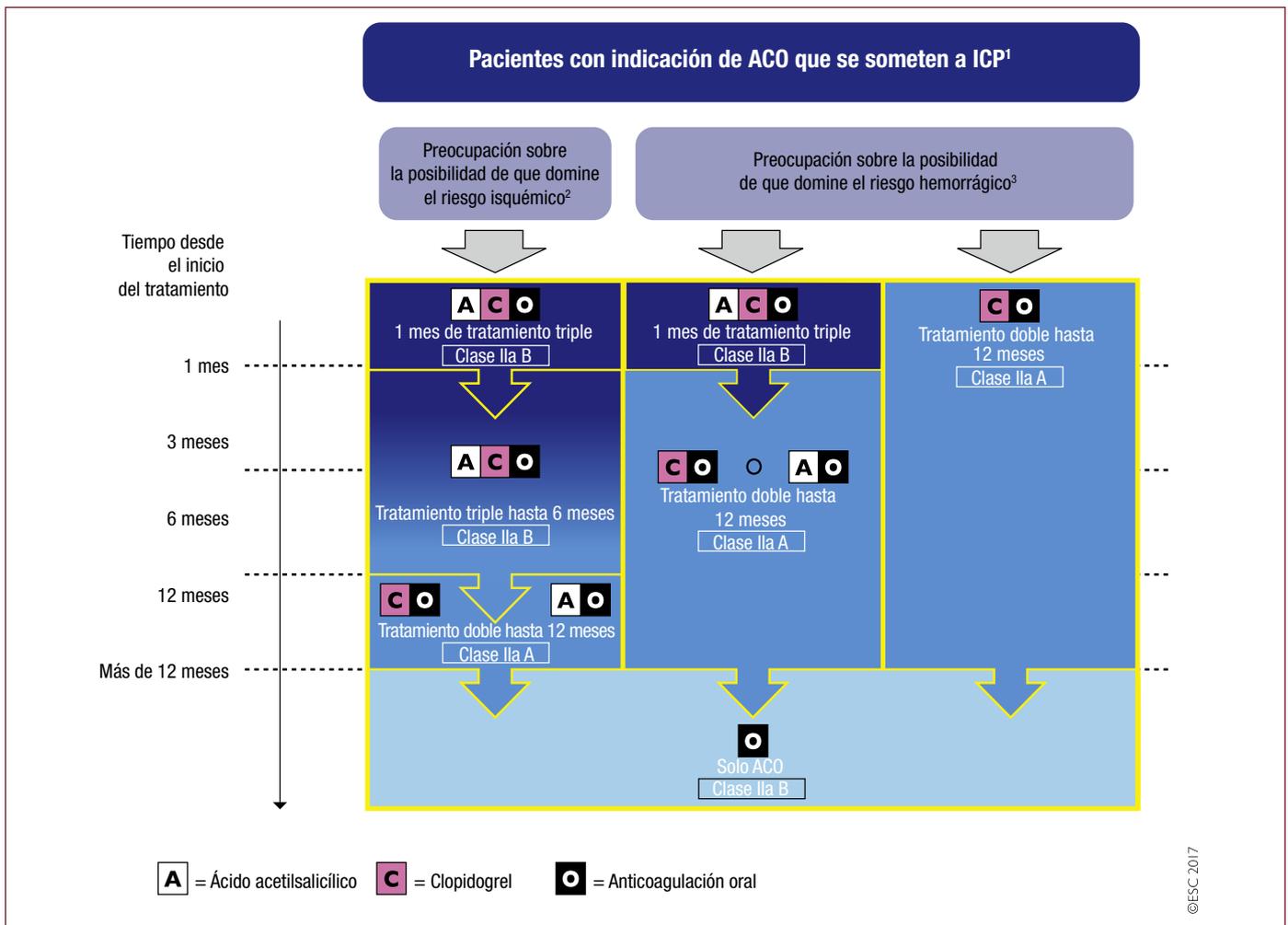


Figura 7. Algoritmo de TAPD para pacientes con indicación de ACO que se someten a ICP. Los códigos de color se refieren al número de medicaciones antitrombóticos concomitantes. El tratamiento triple indica TAPD junto con ACO. El tratamiento doble indica tratamiento con un único antiagregante plaquetario (AAS o clopidogrel) más ACO. ABC: edad, biomarcadores e historia clínica; ACO: anticoagulantes orales; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

¹Administración periprocedimiento de AAS y clopidogrel durante la ICP, independientemente de la estrategia terapéutica.

²Se considera riesgo isquémico alto como la presentación clínica aguda de un hallazgo anatómico/del procedimiento que puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio.

³El riesgo hemorrágico se puede calcular a partir de las escalas HAS-BLED o ABC.

Más recientemente, el estudio PIONEER AF-PCI ha aleatorizado en proporción 1:1:1 a 2.124 pacientes con FA no valvular sometidos a ICP con implante de *stent* a recibir rivaroxabán a dosis baja (15 mg 1 vez al día) + un inhibidor del P2Y₁₂ (sin AAS) durante 12 meses, rivaroxabán a dosis muy baja (2,5 mg/12 h) + TAPD durante 1, 6 o 12 meses, o tratamiento estándar con una dosis ajustada de AVK + TAPD durante 1, 6 o 12 meses¹⁹¹. El objetivo principal de seguridad, consistente en sangrado TIMI clínicamente significativo, fue menor en los 2 grupos que recibieron rivaroxabán que en el de tratamiento estándar (el 16,8% de los pacientes tratados con rivaroxabán 15 mg, el 18% de los tratados con rivaroxabán 2,5 mg y el 26,7% de los asignados a tratamiento triple (HR = 0,59; IC95%, 0,47-0,76; p < 0,001, y HR = 0,63; IC95%, 0,50-0,80; p < 0,001). Es importante señalar que hasta un 49% de los pacientes de los 2 grupos de TAPD mantuvieron el tratamiento triple durante 12 meses y no hubo diferencias entre los grupos en las hemorragias mayores o las transfusiones. Además, se recomendó una INR de 2-3, en lugar de 2-2,5, lo que puede haber aumentado el riesgo hemorrágico en el grupo de control. Las tasas de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular fueron similares en los 3 grupos¹⁹⁴. No obstante, este estudio, al igual que el WOEST, no tenía potencia estadística para evaluar diferencias significativas en la incidencia de eventos isquémicos relevantes, como la

trombosis del *stent* o el accidente cerebrovascular. Por lo tanto, sigue sin establecerse cuál es el rendimiento comparativo de los 3 regímenes antitrombóticos en los pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular o trombosis del *stent*. No se han comunicado todavía las características del procedimiento de intervención coronaria; se excluyó del estudio a los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular. Por consiguiente, sigue sin conocerse el balance entre los riesgos isquémico y hemorrágico del tratamiento triple (probablemente con NACO en vez de AVK) de duración relativamente corta (6 meses o menos) respecto al tratamiento doble de clopidogrel y ACO; la decisión debe basarse en criterios individuales.

El tratamiento doble con clopidogrel y ACO después de la ICP sigue siendo una alternativa atractiva al tratamiento triple, ya que los pacientes expuestos a ACO tienen un riesgo hemorrágico alto, pero se necesitan más datos, especialmente sobre eficacia y particularmente en pacientes de alto riesgo de accidente cerebrovascular o SCA recurrente. La interrupción del clopidogrel manteniendo el AAS también se ha evaluado en el estudio ISAR-TRIPLE, que aleatorizó a 614 pacientes (1 tercio con SCA) que se sometían a implante de *stent* y requerían ACO a 6 semanas o 6 meses de tratamiento con clopidogrel, AAS y AVK¹⁹⁵. El objetivo principal de muerte, IM, trombosis del *stent*, accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia mayor TIMI a los 9

meses no fue diferente entre la terapia triple de 6 semanas y la de 6 meses (el 9,8 frente al 8,8%; HR = 1,14; IC95%, 0,68-1,91; p = 0,63); lo mismo ocurrió con la incidencia combinada de muerte, IM, trombosis del *stent* y accidente cerebrovascular isquémico (el 4,0 frente al 4,3%; HR = 0,93; IC95%, 0,43-2,05; p = 0,87). Además, no se observaron diferencias en las hemorragias mayores TIMI (el 5,3 frente al 4,0%; HR = 1,35; IC95%, 0,64-2,84; p = 0,44).

Aproximadamente 1 tercio de los pacientes de los 3 estudios tenían SCA. No se produjo interacción entre la duración del tratamiento triple y la presentación clínica (SCA frente a sin SCA); este hallazgo puede reflejar una ausencia real de aumento del riesgo isquémico coronario en estos pacientes o una potencia escasa para detectar diferencias clínicamente significativas en los eventos isquémicos coronarios cuando estos pacientes se someten a un régimen de TAPD más corto (1 mes)¹⁹⁵ o a una interrupción inmediata del AAS tras la ICP^{191,193}. La tasa de episodios de sangrado alcanzó su pico en los primeros 30 días desde el inicio del tratamiento triple y fue el doble que la tasa de eventos coronarios agudos, incluidos el IM recurrente y la trombosis del *stent*. Estas observaciones concuerdan con los resultados de un registro danés, que ha recogido los datos de todos los pacientes que llegaban con FA e IM y demuestra que el riesgo hemorrágico a los 90 días aumentaba con el tratamiento triple, comparado

Duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble para los pacientes con indicación de anticoagulación oral

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda administrar AAS y clopidogrel periprocedimiento a los pacientes que se someten a implante de <i>stent</i>	I	C
Se debe considerar el tratamiento triple durante 1 mes con AAS, clopidogrel y ACO para los pacientes tratados con <i>stent</i> coronario, independientemente del tipo de <i>stent</i> ¹⁹⁵	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y ACO más de 1 mes y hasta 6 meses para los pacientes con riesgo isquémico alto debido a SCA u otras características anatómicas/ del procedimiento que excedan el riesgo hemorrágico ¹⁹⁵	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento doble con clopidogrel 75 mg/día y ACO como alternativa al tratamiento triple de 1 mes para los pacientes con un riesgo hemorrágico que exceda el isquémico ^{191,193}	IIa	A
Para los pacientes tratados con ACO, se debe considerar la interrupción del TAP a los 12 meses ¹⁹⁸	IIa	B
Para los pacientes con indicación de AVK en combinación con AAS y/o clopidogrel, se debe regular cuidadosamente la dosis de AVK con un valor de INR en la parte baja del intervalo recomendado y una permanencia en rango terapéutico > 65-70% ^{193,195}	IIa	B
Cuando se use un NACO en combinación con AAS y/o clopidogrel, se debe considerar la dosis efectiva más baja aprobada para la prevención del accidente cerebrovascular puesta a prueba en los estudios de FA ^c	IIa	C
Cuando se use rivaroxabán en combinación con AAS y/o clopidogrel, se puede utilizar rivaroxabán 15 mg 1 vez al día en lugar de rivaroxabán 20 mg 1 vez al día ¹⁹¹	IIb	B
No se recomiendan el ticagrelor o el prasugrel como parte del tratamiento triple con AAS y ACO	III	C

AAS: ácido acetilsalicílico; AclCr: aclaramiento de creatinina; ACO: anticoagulante oral; AVK: antagonista de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K); SCA: síndrome coronario agudo; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cApixabán 5 mg 2 veces al día o apixabán 2,5 mg 2 veces al día si se cumplen 2 o más de las siguientes características de riesgo adicionales: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l); dabigatrán 110 mg 2 veces al día; edoxabán 60 mg 1 vez al día o edoxabán 30 mg 1 vez al día si se cumple alguna de estas características: AclCr de 30-50 ml/min, peso corporal ≤ 60 kg, uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona; rivaroxabán 20 mg 1 vez al día o rivaroxabán 15 mg 1 vez al día si el AclCr es de 30-49 ml/min.

con el tratamiento de ACO + 1 solo fármaco antiagregante (HR = 1,47; IC95%, 1,04-2,08); esta tendencia se mantenía a los 360 días (HR = 1,36; IC95%, 0,95-1,95), sin que se detectaran diferencias en los eventos isquémicos (HR = 1,15; IC95%, 0,95-1,40)¹⁹⁶. Este registro indica que, comparado con el tratamiento triple, warfarina + clopidogrel reducen de manera no significativa los sangrados mayores (HR = 0,78; IC95%, 0,55-1,12) y la tasa de IM o muerte coronaria (HR = 0,69; IC95%, 0,55-1,12)¹⁹⁷. Por todo ello, se recomienda minimizar la duración del tratamiento triple dependiendo de los riesgos isquémico y hemorrágico (figura 7, tabla 5 y tabla 6).

Tabla 5

Características de alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes causados por el *stent*

• Trombosis previa del <i>stent</i> con tratamiento antiagregante plaquetario adecuado
• <i>Stent</i> en la última arteria coronaria permeable
• Enfermedad multivascular difusa, sobre todo en pacientes diabéticos
• Enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)
• Al menos 3 <i>stents</i> implantados
• Al menos 3 lesiones tratadas
• Bifurcación con 2 <i>stents</i> implantados
• Longitud total del <i>stent</i> > 60 mm
• Tratamiento de una oclusión total crónica

(C)ESC 2017

Tabla 6

Perfil del paciente desfavorable para la combinación de anticoagulación oral y tratamiento antiagregante plaquetario

• Esperanza de vida corta
• Malignidad en curso
• Adherencia baja esperable
• Estado mental deteriorado
• Insuficiencia renal terminal
• Edad avanzada
• Sangrado mayor/accidente cerebrovascular hemorrágico previos
• Alcoholismo crónico
• Anemia
• Sangrado clínicamente significativo con el tratamiento antitrombótico doble

(C)ESC 2017

7.3. Cese de todos los fármacos antiagregantes plaquetarios

Hay muy pocos datos sobre el momento óptimo para interrumpir el tratamiento antiagregante de los pacientes portadores de *stent* que requieren ACO. Se recomienda interrumpir la antiagregación plaquetaria de los pacientes estabilizados libres de eventos 1 año después del implante de *stent*, de acuerdo con los datos de los estudios que demuestran que los ACO solos son superiores al AAS en pacientes con SCA, y que el ACO + AAS no parece que sea más protector, pero se asocia con un exceso de sangrado¹⁹⁸. Se puede considerar más de 1 año de tratamiento doble con ACO y un antiagregante plaquetario (AAS o clopidogrel) para pacientes con riesgo muy alto de eventos coronarios, tal como se define en la tabla 5³⁴, y para los portadores de prótesis mecánicas con enfermedad aterosclerótica.

7.4. Tipo de anticoagulantes

El PIONEER AF-PCI es el único ECA que ha comparado los AVK con los NACO en pacientes con FA que se someten a ICP por SCA o EC esta-

ble (pacientes con indicación de TAPD)¹⁹¹. No obstante, en este estudio se han probado 2 regímenes de rivaroxabán no aprobados para pacientes con FA; se han comparado dosis bajas (15 mg 1 vez al día) o muy bajas (2,5 mg/12 h) de rivaroxabán en combinación con un solo inhibidor del P2Y₁₂ o con TAPD frente a AVK + TAPD respectivamente. Este estudio no tuvo la suficiente potencia para evaluar objetivos isquémicos. Por lo tanto, no pueden extraerse conclusiones sobre las ventajas y las limitaciones de cada uno de los ACO comparado con otros. No obstante, hubo un exceso de accidentes cerebrovasculares en el grupo de rivaroxabán 2,5 mg/12 h combinado con TAPD de 6 meses respecto al grupo de AVK y TAPD de 6 meses (6 frente a 0 eventos; $p = 0,02$).

En los 4 estudios clínicos en fase III con los NACO en la FA, no se han demostrado interacciones entre el efecto del tratamiento y el resultado dependiendo del estado coronario previo (SCA frente a sin SCA), y es probable que el beneficio de los NACO sobre los AVK se mantenga en pacientes con EC y FA¹⁹⁹⁻²⁰². Por lo menos, esa es la situación de los pacientes expuestos a antiagregación plaquetaria. No hay evidencia firme para elegir un tipo específico de NACO. El dabigatrán es el único NACO que se ha probado en un ensayo clínico en fase III a una dosis diaria reducida (110 mg/12 h) y se ha demostrado no inferior frente a warfarina¹⁹⁹. Aunque pueden usarse dosis bajas de otros NACO (apixabán 15 mg/12 h o edoxabán 30 mg 1 vez al día) para reducir el riesgo hemorrágico, estas dosis solo se han evaluado en un subgrupo de pacientes de ensayos en fase III con base en algoritmos preespecificados. No se conoce su beneficio en la prevención del accidente cerebrovascular para pacientes con función renal normal. Tres estudios de resultados a gran escala aún en marcha están evaluando las combinaciones de NACO o AVK con un tratamiento antiagregante en pacientes con FA que se someten a ICP con implante de *stent* (NCT02164864, NCT02415400 y NCT02866175). Se están evaluando varias dosis de NACO, diferentes tipos de inhibidores del P2Y₁₂ y distintos tiempos de exposición.

7.5. Tipo de *stent*

La controversia sobre la idoneidad de un SFA de nueva generación frente a un SM para los pacientes con anticoagulación a largo plazo es asunto del pasado. En primer lugar, los resultados del estudio DAPT indican un impacto similar del TAPD prolongado independientemente del tipo de *stent* (SM o SFA)¹²⁸, y las tasas de eventos adversos en los pacientes que interrumpen el TAPD y los que se someten a cirugía no cardíaca demuestran que no hay diferencias entre SM y SFA^{17,129,203}. En segundo lugar, 2 ECA han demostrado la superioridad de los SFA de nueva generación sobre los SM en pacientes de riesgo hemorrágico alto que no toleraban el TAPD de larga duración^{130,204} como, por ejemplo, los pacientes que necesitan ACO crónica (apartado 2.2).

En conjunto, ambos estudios clínicos indican que los SFA de segunda generación deben ser la elección por defecto para los pacientes con riesgo hemorrágico alto.

8. CIRUGÍA ELECTIVA NO CARDIACA PARA PACIENTES QUE RECIBEN TAPD

Se calcula que un 5-25% de los pacientes portadores de un *stent* coronario pueden necesitar cirugía no cardíaca en los 5 años siguientes al implante del *stent*²⁰⁵. La atención al paciente que recibe TAPD se deriva a cirugía debe tener en cuenta: a) el riesgo de trombosis del *stent* (sobre todo cuando sea necesario interrumpir el TAPD); b) las consecuencias de retrasar el procedimiento quirúrgico, y c) el aumento del riesgo hemorrágico operatorio y perioperatorio, así como las posibles consecuencias de tales hemorragias cuando se reinstaura el TAPD²⁰⁶⁻²⁰⁸. Teniendo en cuenta la complejidad de estas consideraciones, se necesita una atención multidisciplinaria (que incluya a cardiólogos intervencionistas, cardiólogos clínicos, anestesiólogos, hematólogos

y cirujanos) para establecer los riesgos hemorrágico y trombótico del paciente y elegir la mejor estrategia de tratamiento.

Las intervenciones quirúrgicas pueden dividirse en procedimientos de riesgo bajo, intermedio y alto, con unas tasas de muerte cardíaca o IM a los 30 días aproximadas < 1, 1-5 y $\geq 5\%$ respectivamente^{205,209}. Recientemente, el grupo *Stent After Surgery* ha propuesto una clasificación práctica del riesgo hemorrágico asociado con cada tipo de cirugía no cardíaca²¹⁰.

En procedimientos quirúrgicos con riesgo hemorrágico bajo, se debe procurar que el TAPD perioperatorio no se interrumpa. En procedimientos quirúrgicos con riesgo hemorrágico moderado, se debe mantener el tratamiento con AAS e interrumpir el inhibidor del P2Y₁₂ siempre que sea posible. La decisión es más difícil en el caso de los pacientes con TAPD que deben someterse a una cirugía no cardíaca con riesgo hemorrágico alto, como reconstrucciones vasculares, procedimientos viscerales complejos, neurocirugía y operaciones transbronquiales²¹¹⁻²¹³. En estos casos, se debe prestar especial atención al momento idóneo para interrumpir el inhibidor del P2Y₁₂ para minimizar el periodo sin tratamiento previo a la intervención quirúrgica.

Interrupción antes de la cirugía no cardíaca

Se recomienda posponer la cirugía electiva no cardíaca hasta finalizar el TAPD para reducir el riesgo de sangrado y transfusión. En la mayoría de las situaciones clínicas, no debe interrumpirse el tratamiento con AAS, ya que sus beneficios contrarrestan el riesgo hemorrágico^{214,215}. Existen algunas excepciones a esta recomendación, como los procedimientos intracraneales, la prostatectomía transuretral, los procedimientos intraoculares y las intervenciones que conllevan un riesgo hemorrágico extremo¹⁵⁷.

Se ha descrito que el riesgo de eventos isquémicos después de la cirugía no cardíaca es mayor en los pacientes portadores de SFA de primera generación²⁰³; también se ha demostrado mayor riesgo de MACE en las primeras semanas tras la cirugía no cardíaca en pacientes portadores de *stent*^{203,216,217}. Además, la cirugía en sí misma, independientemente del momento de la interrupción del TAPD, se asocia con efectos proinflamatorios y protrombóticos que aumentan el riesgo de trombosis coronaria en el segmento vascular donde se ha implantado el *stent*, así como en el resto de la vasculatura coronaria^{218,219}. Por lo tanto, para los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca después de un SCA reciente o tras el implante reciente de un *stent*, deben sopesarse los beneficios de la cirugía precoz dentro del contexto patológico específico (tumores malignos o reparación de un aneurisma vascular) frente al riesgo de eventos cardiovasculares. La estrategia debe discutirse en un equipo multidisciplinario.

Las recomendaciones previas sobre la duración del TAPD^{220,221} y el momento de llevar a cabo la cirugía no cardíaca^{207,222} en pacientes con SFA se basaban en las observaciones en pacientes portadores de dispositivos de primera generación. Los SFA actuales se asocian con menos riesgo de trombosis del *stent* y requieren un TAPD más corto^{100,103,104,223-225}. Además, en el registro PARIS, la interrupción basada en el juicio clínico del TAPD de los pacientes sometidos a cirugía en cualquier momento después de la ICP no se asoció con mayor riesgo de MACE¹⁷.

En ausencia de un grupo quirúrgico de control, sigue siendo un reto identificar la ventana temporal tras un SCA o el implante de *stent* en la que no exista riesgo o en la que este sea lo bastante bajo para que el paciente pueda someterse a un procedimiento quirúrgico. Casi todos los registros han intentado identificar el momento en que el riesgo desciende y se mantiene estable tras un SCA o implante de *stent* estudiando la evolución del riesgo isquémico quirúrgico¹⁷. Con esta estrategia, muchos registros han descrito que el riesgo asociado con la cirugía de los pacientes sometidos a implante de SFA alcanza la estabilidad después de 3-6 meses^{17,214,215}. No obstante, sin un grupo quirúrgico de control, estos hallazgos pueden estar influidos por el tipo y la urgencia del procedimiento quirúrgico.

gico. Los resultados obtenidos recientemente a partir de la comparación de 2 grandes cohortes emparejadas de pacientes sometidos a cirugía intentan sortear esta limitación. A partir de los registros poblacionales daneses y los registros individuales vinculados a ellos, se identificó a 4.303 pacientes tratados con SFA sometidos a intervención quirúrgica en los siguientes 12 meses y se los comparó con un grupo de control de pacientes sin EC establecida sometidos a los mismos procedimientos quirúrgicos ($n = 20.232$)²²⁶. La evaluación comparativa del riesgo asociado con la cirugía de los pacientes portadores de SFA frente a los pacientes sin EC conocida ha revelado un aumento general del riesgo de IM y muerte cardiaca en los pacientes con SFA, debido a una mayor tasa de IM e igual riesgo de muerte²²⁶. No obstante, esta diferencia fue muy dependiente del tiempo y solo se produjo en el primer mes después del implante del SFA²²⁶. Estos resultados indican que, siempre que sea posible, la cirugía debe retrasarse al menos 1 mes tras el implante del SFA. Recientemente, los resultados de pacientes con *stents* coronarios implantados en el *Veterans' Administration Hospital* recogidos entre los años 2000 y 2010 se han emparejado con los del *VA Surgical Quality Improvement Program* para identificar los procedimientos quirúrgicos no cardiacos llevados a cabo en los 24 meses siguientes al implante del *stent*²²⁷. Cada paciente portador de *stent* se emparejó con 2 pacientes quirúrgicos sin *stent* según sus características quirúrgicas y sus factores de riesgo cardiacos. Los 2 grupos tuvieron el mismo riesgo de eventos cardiacos adversos durante los 2 años de seguimiento. Sin embargo, los pacientes con *stent* presentaron un riesgo de eventos cardiacos adversos más alto en los primeros 30 días del posoperatorio²²⁷. El aumento del riesgo no dependió del tipo de *stent*²²⁷. En ambos estudios, aproximadamente el 50% de los pacientes llevaban *stent* por un SCA; en esta población no se observó un riesgo aumentado respecto a los pacientes con EC estable.

Por lo tanto, se debe considerar un TAPD mínimo de 1 mes independientemente del tipo de *stent* (SM o SFA de nueva generación) si la cirugía no puede retrasarse más; en cualquier caso, los procedimientos quirúrgicos deben realizarse en hospitales con laboratorios de hemodinámica disponibles permanentemente, para que se pueda tratar inmediatamente a los pacientes en caso de que se produzcan eventos tromboticos perioperatorios (figura 8). En el caso de pacientes con alto riesgo isquémico por SCA o procedimiento de revascularización coronaria complejo, puede ser razonable retrasar la cirugía hasta 6 meses después del evento isquémico índice o la ICP (si el riesgo de retrasar la cirugía es aceptable) como medida de seguridad para disminuir el riesgo de IM perioperatorio, de acuerdo con los datos de registros retrospectivos no emparejados.

Para los pacientes que tienen que someterse a cirugía en un plazo corto (días), se recomendaba interrumpir el clopidogrel y el ticagrelor 5 días antes de la cirugía y el prasugrel 7 días, excepto cuando el riesgo de trombosis fuera alto²²⁸. No obstante, la evidencia emergente, que se discute exhaustivamente en la sección 5, cuestiona la necesidad de interrumpir el tratamiento con ticagrelor tanto tiempo antes del procedimiento quirúrgico (figura 9)^{152,153}.

Aunque estos datos se refieren a pacientes que se someten a cirugía cardiaca, es razonable hacerlos extensivos a la población de cirugía no cardiaca, ya que la cinética de desplazamiento es la misma y el riesgo hemorrágico en los procedimientos quirúrgicos no cardiacos es menor que en los cardiacos (figura 9). En aquellos casos en que las consecuencias del sangrado, aunque sea mínimo, sean inaceptables (cirugía medular y otros procedimientos neuroquirúrgicos) o cuando el riesgo hemorrágico sobrepase con creces al riesgo isquémico (procedimientos de sangrado quirúrgico de riesgo medio a alto que se llevan a cabo más de 6 meses después de implantar un *stent* por EC estable), se puede interrumpir el tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ durante más tiempo para asegurar que no quede ninguna inhibición plaquetaria residual en el momento de la cirugía. Para pacientes con un riesgo de trombosis del *stent* muy alto, se puede considerar un tratamiento puente con inhibidores glucoproteínicos

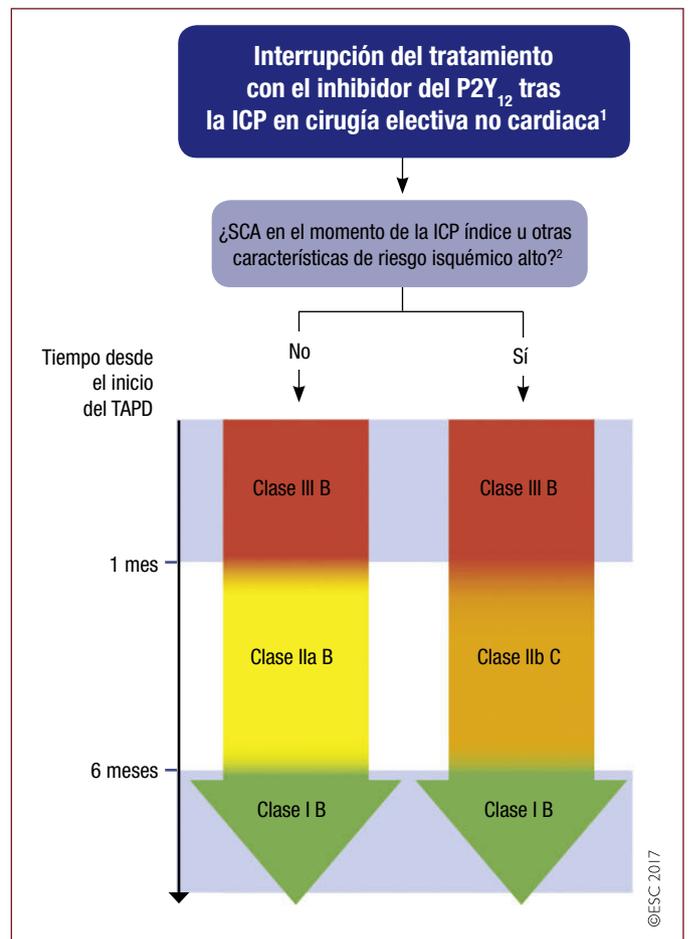


Figura 8. Momento para la cirugía electiva no cardiaca en pacientes con TAPD tras ICP. Los códigos de color se refieren a las clases de recomendación de la ESC (verde: clase I; amarillo: clase IIa; naranja: clase IIb). ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

¹Está indicado que haya laboratorio de hemodinámica disponible las 24 h en caso de cirugía mayor en los primeros 6 meses tras la ICP.

²Las características del riesgo isquémico alto se presentan en la tabla 5.

intravenosos y reversibles, como la eptifibatida o el tirofiban²²⁹. Se ha demostrado que el cangrelor, un inhibidor del P2Y₁₂ intravenoso y reversible, ejerce una inhibición plaquetaria eficaz²³⁰ y puede ser una interesante alternativa a los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa²³¹, debido al papel bien conocido de la inhibición del P2Y₁₂ en la prevención de la trombosis del *stent* y a un mecanismo de acción más rápido que el del tirofiban o la eptifibatida. No se recomienda el tratamiento anticoagulante parenteral concomitante al cangrelor o los inhibidores glucoproteínicos reversibles para reducir el riesgo de sangrado durante el tiempo de espera quirúrgico.

Reinicio tras la cirugía

Si el tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ se ha interrumpido antes del procedimiento quirúrgico, se debe reiniciar lo antes posible (en 48 h), debido al riesgo trombotico considerable que conlleva la ausencia de inhibición plaquetaria justo después de la cirugía en pacientes con implante de *stent* o episodio de SCA recientes (figura 9)^{232,233}.

El momento de restablecer el tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ tras la cirugía se debe discutir en un equipo multidisciplinario antes del procedimiento quirúrgico, y debe constar en la historia del paciente.

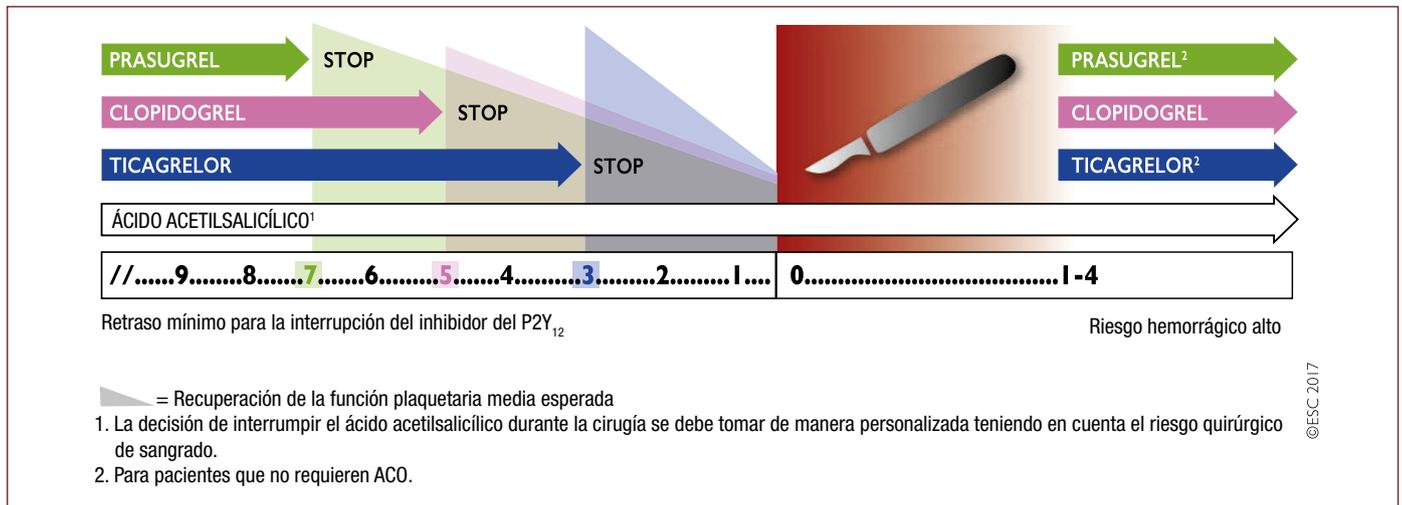


Figura 9. Ventanas temporales mínimas de interrupción y restauración del TAPD de pacientes que se someten a cirugía electiva. ACO: anticoagulante oral.

TAPD para pacientes sometidos a cirugía electiva no cardiaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda mantener el AAS durante todo el perioperatorio si el riesgo de sangrado lo permite, y reiniciar el TAP recomendado lo antes posible tras la cirugía ²³²⁻²³⁶	I	B
Tras el implante de un <i>stent</i> coronario, la cirugía electiva que requiera interrumpir el tratamiento con el inhibidor del P2Y ₁₂ se debe considerar después de 1 mes, independientemente del tipo de <i>stent</i> , si se puede mantener el AAS durante todo el perioperatorio ²²⁷	IIa	B
Se debe considerar la interrupción de los inhibidores del P2Y ₁₂ antes de la cirugía al menos 3 días con ticagrelor, al menos 5 días con clopidogrel y al menos 7 días con prasugrel ^{151,153,160}	IIa	B
Se debe considerar la evaluación preoperatoria por un equipo multidisciplinario experto en pacientes con indicación de TAPD que se someten a cirugía electiva	IIa	C
Para los pacientes con IM reciente u otras características de riesgo isquémico alto ^c que requieran TAPD, la cirugía electiva se puede posponer hasta 6 meses ^{17,214,215,234}	IIb	C
Si en el perioperatorio se debe interrumpir los 2 fármacos antiagregantes plaquetarios, se puede considerar una estrategia puente con antiagregantes plaquetarios intravenosos, sobre todo cuando la cirugía tenga que realizarse en el primer mes tras el implante del <i>stent</i> ^{229,237-239}	IIb	C
No se recomienda interrumpir el TAPD en el primer mes de tratamiento de los pacientes que se someten a cirugía electiva no cardiaca ²⁰³	III	B

AAS: ácido acetilsalicílico; IM: infarto de miocardio; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.
^aClase de recomendación.
^bNivel de evidencia.
^cLas características de riesgo isquémico alto se enumeran en la tabla 5.

9. CONSIDERACIONES SOBRE EL SEXO Y POBLACIONES ESPECIALES

9.1. Especificidades del sexo

No hay evidencia convincente que demuestre diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a eficacia y seguridad del TAPD o su duración. Ningún estudio clínico o análisis agrupado de estudios que hayan comparado el TAPD de menos de 1 año frente al ≥ 1 año ha demostrado hallazgos heterogéneos entre los sexos^{26,112,240,241}. En el estudio DAPT, se produjo una interacción cuantitativa en el límite de la significación

estadística que indicaba un beneficio terapéutico relativamente menor en las mujeres que en los varones en cuanto a la reducción de la trombosis del *stent* en el grupo de TAPD prolongado ($p_{int} = 0,04$)²⁶. No obstante, ese indicio no se observó en los MACCE ($p_{int} = 0,46$) o el sangrado ($p_{int} = 0,40$). En el estudio PEGASUS, no hubo indicios de heterogeneidad entre los sexos en los principales objetivos del estudio ($p_{int} = 0,84$)²⁹. Sí que se produjo una interacción cuantitativa positiva ($p_{int} = 0,03$) que indicaba que las mujeres pueden obtener un beneficio terapéutico relativo más importante del tratamiento prolongado con AAS + ticagrelor, comparado con AAS solo, en la prevención del accidente cerebrovascular. Sin embargo, este beneficio no se observó en muerte cardiovascular, IM o los objetivos de seguridad.

9.2. Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus con EC estable o SCA tienen peor pronóstico en cuanto al riesgo a corto y largo plazo de sufrir eventos isquémicos mortales y no mortales, y muestran un aumento de la hiperactividad plaquetaria que puede desempeñar un papel causal en ello. En el estudio CURE, los pacientes diabéticos obtuvieron el mismo beneficio terapéutico derivado de añadir clopidogrel al AAS que los no diabéticos⁴⁰. En el estudio TRITON-TIMI 38 no hubo indicios de mayor beneficio terapéutico para los pacientes diabéticos que para los no diabéticos en los objetivos principales del estudio, y la misma falta de heterogeneidad se observó en el estudio PLATO^{20,23}. Por lo tanto, no hay evidencia convincente de que una diabetes en curso deba modificar la decisión terapéutica en la elección de los inhibidores del P2Y₁₂.

En cuanto a la duración del TAPD, el estudio DAPT identificó una RRR de IM ligeramente inferior en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos ($P_{int} = 0,02$)²⁴². Sin embargo, no hubo indicios de heterogeneidad relacionada con la presencia de diabetes en los otros objetivos isquémicos o de seguridad. El estudio PEGASUS tampoco encontró diferencias relacionadas con la presencia o ausencia de diabetes en los objetivos principales de eficacia ($p_{int} = 0,99$)¹⁴⁵. En conjunto, la evidencia actual indica que la diabetes mellitus no debe ser la única característica específica del paciente que tener en cuenta para decidir el tipo y la duración del TAPD.

9.3. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Los pacientes con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores (EAPEI) son los que tienen mayor riesgo de complicaciones isquémicas y mortalidad. La combinación de EAPEI sintomática y EC se asocia con un gran aumento del riesgo isquémico que supera el

de la propia enfermedad sintomática en cualquier lecho vascular²⁴³. En los 3.096 pacientes con EAPEI incluidos en el estudio CHARISMA, el TAPD se asoció con una menor tasa de IM y hospitalización por eventos isquémicos, aunque no redujo el conjunto del objetivo principal combinado. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las hemorragias moderadas, graves o mortales, pero se produjo un aumento del sangrado menor en el grupo de TAPD²⁴⁴. Los investiga-

res del estudio PEGASUS han examinado recientemente un subgrupo de 1.143 pacientes con EAPEI, y han encontrado que los pacientes de este subgrupo con IM previo presentaban un aumento del riesgo relativo de MACE del 60% respecto a los pacientes sin EAPEI, incluso después de ajustar por las diferencias en las características basales¹⁴⁰. Este aumento del riesgo isquémico se tradujo en una reducción del riesgo absoluto del 5,2% a los 3 años con ticagrelor 60 mg/12 h (respecto al

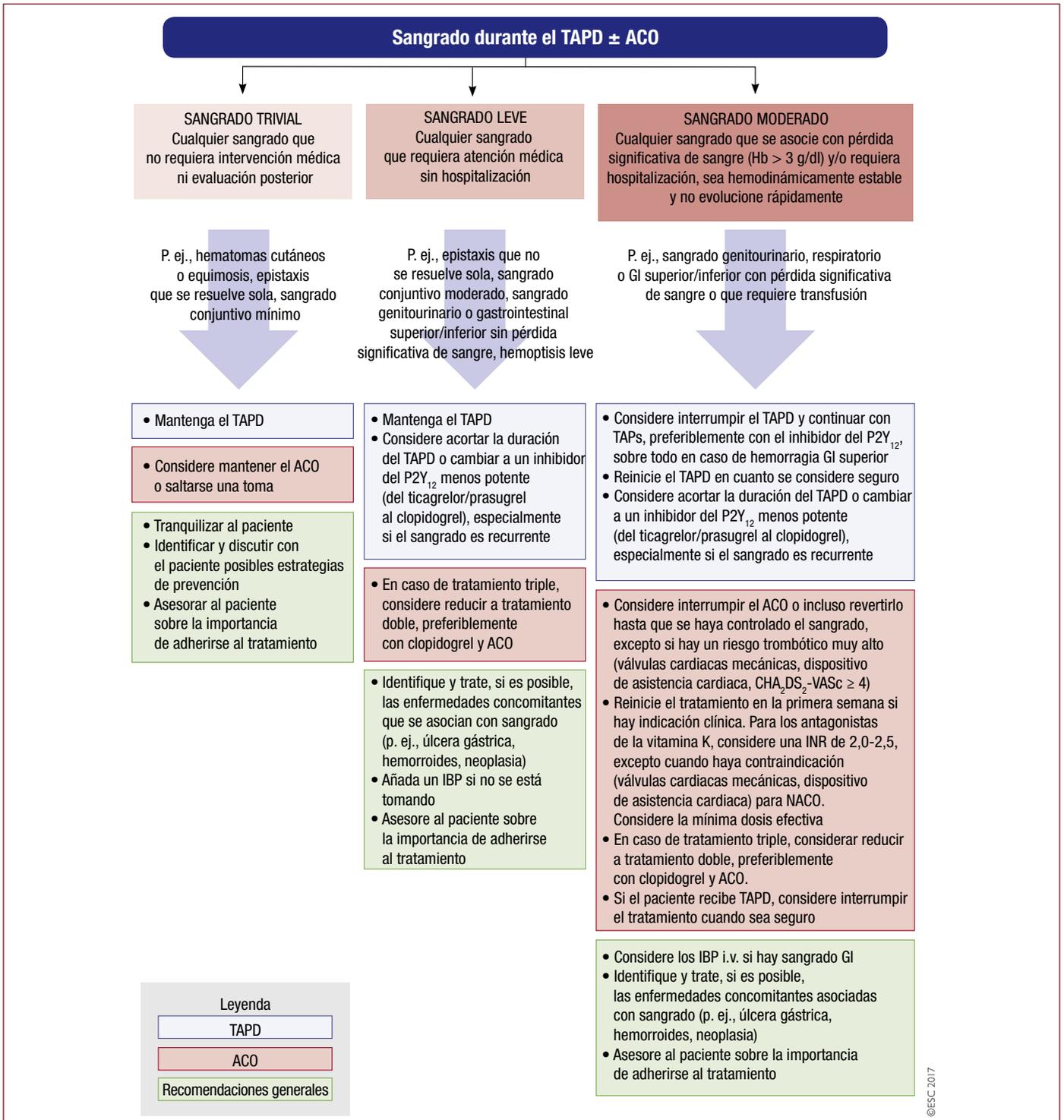


Figura 10. Recomendaciones prácticas para tratar el sangrado de pacientes en TAPD con o sin ACO concomitante. Las cajas azules indican el TAP. Las cajas rojo oscuro indican ACO. Las cajas verde claro indican las recomendaciones generales para la seguridad del paciente. ACO: anticoagulante oral; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes, accidente cerebrovascular (2 puntos)-enfermedad vascular, edad 65-74, sexo; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobina; i.v.: intravenoso; IBP: inhibidor de la bomba de protones; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K); SCA: síndrome coronario agudo; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAPs: tratamiento antiagregante plaquetario simple.

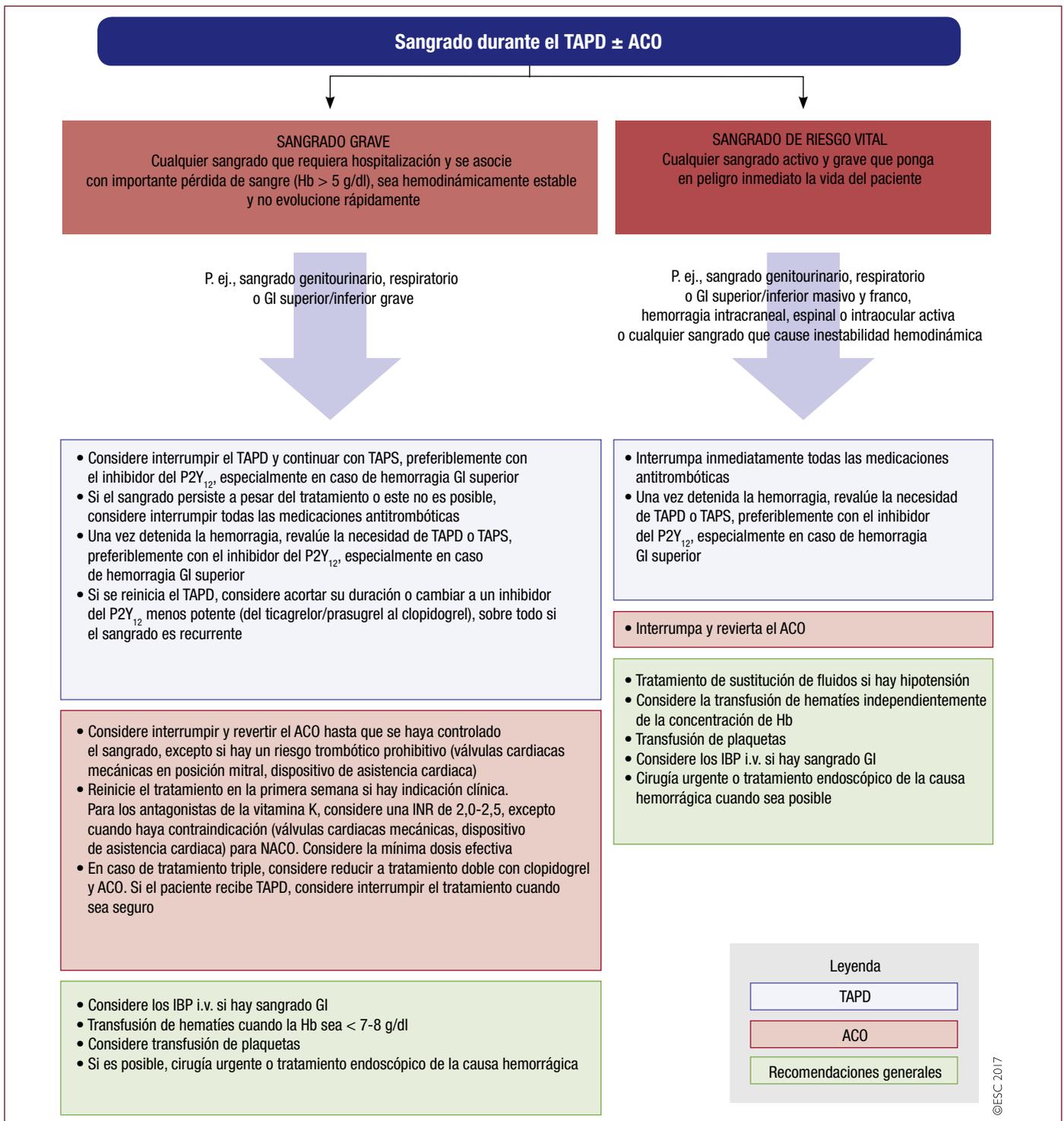


Figura 10. Continuación.

placebo). En el contexto de esta importante reducción del riesgo isquémico, se produjo una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y total. Además del efecto beneficioso en los MACCE y la mortalidad, el tratamiento con ticagrelor redujo el riesgo de eventos adversos en las extremidades inferiores (comparado con el placebo). La disminución de los eventos isquémicos agudos en las extremidades inferiores también se ha observado con otros fármacos antiagregantes, como el vorapaxar, lo que demuestra que esta morbilidad es modificable con estrategias anti-trombóticas prolongadas y potentes²⁴⁵. En el estudio PRODIGY, se incluyó a 246 pacientes (12,5%) con EAPEI sintomática.

Esta enfermedad se asoció con mayor riesgo de muerte y eventos isquémicos (HR = 2,80; IC95%, 2,05-3,83; p < 0,001)²⁴⁶. El TAPD prolongado conllevó una menor probabilidad del objetivo principal de eficacia frente al TAPD corto en los pacientes con EAPEI (el 16,1 frente al 27,3%; HR = 0,54; IC95%, 0,31-0,95; p = 0,03), que no se produjo en los pacientes que no tenían la enfermedad (el 9,3 frente al 7,4%; HR = 1,28; IC95%, 0,92-1,77; p = 0,14), con una interacción positiva (p = 0,01). El riesgo de trombosis del *stent* probable o definitiva y la mortalidad total fueron significativamente menores en los pacientes con EAPEI que recibieron TAPD prolongado que los de TAPD corto.

9.4. Intervención coronaria percutánea compleja

Aunque intuitivamente se diría que la complejidad de la ICP debería favorecer la elección de un TAPD prolongado sobre un TAPD corto, la evidencia sobre la duración óptima del TAPD según la complejidad de la intervención es escasa. En un metanálisis basado en 9.577 pacientes de 6 ECA que estudiaron la duración del TAPD después del implante de *stent*, la ICP compleja se definió como una intervención que incluyese 3 o más *stents* implantados, 3 o más lesiones tratadas, una bifurcación con 2 *stents* implantados, una longitud total del *stent* > 60 mm o una oclusión total crónica como lesión diana²⁴⁷. Los pacientes sometidos a una ICP compleja tuvieron una incidencia de MACE 2 veces mayor (el 5,0 frente al 2,5%; $p = 0,001$). Los TAPD largos y cortos se definieron como ≥ 12 y ≤ 6 meses respectivamente. El TAPD de duración larga se asoció con una reducción significativa de los MACE (comparado con el TAPD corto) en el grupo de ICP compleja (el 4,0 frente al 6,0%; HR ajustada [HRa] = 0,56; IC95%, 0,35-0,89) frente al grupo de ICP no compleja (el 2,5 frente al 2,6%; HRa = 1,01; IC95%, 0,75-1,35; $p_{\text{int}} = 0,01$). La magnitud de la reducción de los MACE con el TAPD largo aumentó progresivamente a medida que aumentaba el grado de complejidad del procedimiento. El TAPD largo se asoció con un aumento general del riesgo de hemorragias mayores, que fue de magnitud uniforme entre los grupos ($p_{\text{int}} = 0,15$).

9.5. Elección del TAPD para pacientes con trombosis del *stent*

Los pacientes con trombosis del *stent* representan un desafío médico, ya que no se dispone de evidencia de ECA que ayude a la toma de decisiones. Los estudios observacionales han demostrado que el riesgo de recurrencia de la trombosis del *stent* después de un primer evento de trombosis es un aspecto preocupante. Armstrong et al. han publicado los resultados de un registro observacional combinado (retrospectivo y prospectivo) realizado en California sobre trombosis del *stent* definitiva documentada angiográficamente, a partir de los datos recogidos en 5 hospitales universitarios desde 2005 a 2013²⁴⁸. El criterio de inclusión fue la ocurrencia de una trombosis definitiva del *stent*, que se observó en 221 pacientes sobre un número indeterminado de pacientes en riesgo. A pesar de que este estudio tiene la limitación importante de que no se conoce el tiempo desde que se implantó el *stent* hasta que tuvo lugar el primer evento trombótico con cada tipo de *stent*, se sabe que 104 pacientes (47%) eran portadores de un SFA de primera generación, 51 (23%) llevaban un SM convencional y 19 (9%), un SFA de segunda generación. Tras un seguimiento medio de 3,3 años, 29 pacientes sufrieron una trombosis del *stent* recurrente, probable o definitiva, y 19 presentaron una trombosis del *stent* recurrente definitiva que se pudo documentar por angiografía. El riesgo acumulado de trombosis del *stent* recurrente, probable o definitiva fue del 16% a 1 año y del 24% a los 5 años. El riesgo acumulado de trombosis del *stent* recurrente definitiva documentada por angiografía fue del 11% a 1 año y del 20% a los 5 años. En conjunto, estos hallazgos confirman el alto riesgo de recurrencia de la trombosis del *stent* que existe después de un primer evento trombótico. Otro dato importante que se deriva de este análisis es que el riesgo de recurrencia alcanza su nivel máximo en los primeros meses después del primer episodio y que no desaparece completamente con el paso del tiempo. Se ha demostrado que tanto el prasugrel como el ticagrelor reducen significativamente la trombosis del *stent* definitiva o probable, comparados con el clopidogrel^{20,23}. Además, ambos estudios demuestran que el número de episodios recurrentes también disminuye significativamente con el tratamiento con ticagrelor o prasugrel, comparados con clopidogrel. Por consiguiente, no se debe considerar una opción terapéutica eficaz el uso de clopidogrel tras la trombosis del *stent*. Teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia a largo plazo tras un primer episodio de trombosis del *stent*, es razonable hacer el máximo esfuerzo por mantener el TAPD, siempre que se

tolere, durante largo tiempo en esta población altamente seleccionada de pacientes con riesgo alto.

9.6. Pacientes que sufren hemorragias durante el tratamiento

Los pacientes que sufren complicaciones hemorrágicas durante el TAPD representan un desafío médico, ya que no se dispone de información de los ECA sobre su abordaje.

La decisión de interrumpir o mantener el TAPD en este contexto depende fundamentalmente del perfil de riesgo isquémico (indicación de TAPD e intervalo desde que se implantó el *stent* hasta la aparición de sangrado) frente al riesgo hemorrágico recurrente/prolongado. En la figura 10 se presenta un algoritmo práctico que puede servir de guía para la atención a esta población de riesgo; se puede encontrar información adicional en otras publicaciones²⁴⁹. Como el sangrado es un predictor independiente del sangrado recurrente²⁵⁰, es necesario reevaluar el tipo, la dosis y la duración del TAPD en este contexto.

Consideraciones sobre el sexo y poblaciones especiales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan iguales tipo y duración del TAPD para varones y mujeres ^{26,240}	I	A
Se recomienda reevaluar el tipo, la dosis y la duración del TAPD de los pacientes con complicaciones hemorrágicas resolubles durante el tratamiento	I	C
Se debe considerar iguales tipo y duración del TAPD para los pacientes con y sin diabetes mellitus ^{145,242}	IIa	B
Se debe considerar un TAPD largo (> 12 meses ^c) para los pacientes con trombosis del <i>stent</i> previa, sobre todo en ausencia de causas corregibles (p. ej., falta de adherencia o aspectos mecánicos relacionados con el <i>stent</i>)	IIa	C
Se puede considerar un TAPD largo (> 12 meses) para los pacientes con EC que tengan EAPEI ^{40,246}	IIb	B
Se puede considerar un TAPD largo (> 6 meses ^d) para los pacientes que se someten a ICP compleja ²⁴⁷	IIb	B

EAPEI: enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPosiblemente, tanto como se pueda tolerar.

^dLa ICP compleja definida como 3 o más *stents* implantados, 3 o más lesiones tratadas, bifurcación con 2 *stents*, longitud total del *stent* > 60 mm y oclusión total crónica como lesión diana.

10. MENSAJES CLAVE

- Beneficios y riesgos del TAPD.** El TAPD reduce el riesgo de trombosis del *stent* en todo el espectro de eventos, desde los agudos hasta los muy tardíos. No obstante, el tratamiento con TAPD de más de 1 año tras el IM o la ICP debe la mayor parte de su beneficio a la reducción de la tasa de IM espontáneo. El riesgo hemorrágico de los pacientes con TAPD es proporcional a la duración del tratamiento, tanto el primer año como después. Teniendo en cuenta que el beneficio del TAPD prolongado, especialmente en los objetivos de mortalidad, es muy dependiente de los antecedentes cardiovasculares (SCA/IM previo frente a EC estable) y que se han desarrollado modelos predictivos para calcular el riesgo hemorrágico por TAPD, se recomienda una atención personalizada con base en la evaluación de los riesgos isquémico y hemorrágico.
- Estrategia de mitigación del sangrado.** Se debe hacer todo el esfuerzo posible para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes que reciben TAPD; esto incluye la selección del lugar

de acceso, la modulación de los factores de riesgo hemorrágico susceptibles de modificación, el uso de una dosis baja de AAS y una dosis baja del inhibidor del P2Y₁₂ cuando sea adecuado y el uso sistemático de IBP.

3. **Selección del inhibidor del P2Y₁₂.** El clopidogrel está considerado como el inhibidor del P2Y₁₂ por defecto para los pacientes con EC estable tratados con ICP, los que tengan indicación concomitante de ACO y los pacientes con SCA que tengan contraindicado el uso de ticagrelor o prasugrel. Estos están recomendados para los pacientes con SCA siempre que no tengan contraindicaciones específicas.
4. **Momento de iniciar el tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂.** El momento para iniciar el tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ depende del fármaco (ticagrelor o clopidogrel frente a prasugrel) y de la enfermedad (EC estable frente a SCA).
5. **Pacientes con EC estable sometidos a ICP.** Independientemente del tipo de SM que se implante, la duración del TAPD debe ser de 1-6 meses, dependiendo del riesgo hemorrágico. Para los pacientes cuyo riesgo isquémico prevalezca sobre el hemorrágico, se puede considerar un TAPD de mayor duración.
6. **Tipo de SM y duración del TAPD.** La necesidad de instaurar un régimen corto de TAPD ha dejado de ser una justificación para usar un SM en lugar de un SFA de nueva generación. La duración del TAPD en cada caso individual debe guiarse por la atención personalizada con base en la evaluación del riesgo isquémico frente al riesgo hemorrágico, y no por el tipo de *stent*.
7. **Pacientes con EC estable sometidos a CABG.** No hay datos suficientes para recomendar el TAPD para este grupo de pacientes.
8. **Pacientes con SCA.** Independientemente de la estrategia final de revascularización (tratamiento médico, ICP o CABG), la duración del TAPD por defecto para estos pacientes es de 12 meses. Se debe considerar una duración de 6 meses para pacientes con riesgo hemorrágico alto; se puede considerar una duración > 12 meses para pacientes con SCA que hayan tolerado el TAPD sin sufrir complicaciones hemorrágicas.
9. **Pacientes con indicación de ACO.** La adición de TAPD al tratamiento con ACO aumenta de 2 a 3 veces las complicaciones hemorrágicas respecto al tratamiento con ACO solo. Por lo tanto, se debe considerar a estos pacientes como en alto riesgo hemorrágico y se debe

revaluar la indicación de ACO. El tratamiento con ACO solo se debe mantener cuando hay una indicación clara. Se debe limitar la duración del tratamiento triple a un máximo de 6 meses o incluso omitirla después del alta, teniendo en cuenta el riesgo isquémico (complejidad de la EC, carga de enfermedad que se deja sin tratar, consideraciones técnicas relacionadas con el implante del *stent* y resultados) y el riesgo hemorrágico. No se recomienda el uso de ticagrelor o prasugrel en este contexto.

10. **Pacientes que se someten a cirugía no cardíaca electiva tras el implante de un *stent* coronario.** Se debe considerar una evaluación multidisciplinaria de los pacientes con indicación de TAPD que vayan a someterse a cirugía electiva. Se debe considerar la cirugía programada que requiera interrupción del tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ al menos 1 mes tras el implante del *stent*, independientemente del tipo de dispositivo, si el AAS puede mantenerse durante el periodo perioperatorio. En caso de que se deba interrumpir ambos antiagregantes plaquetarios en el perioperatorio, se puede considerar un tratamiento puente con cangrelor, tirofiban o eptifibatida, sobre todo cuando la cirugía deba realizarse en el primer mes después de implantar el *stent*.
11. **Consideraciones sobre el sexo y las poblaciones especiales.** Se recomienda usar iguales tipo y duración del TAPD para varones y mujeres, así como para los pacientes con y sin diabetes mellitus. Los pacientes con una trombosis de *stent* previa, sobre todo en ausencia de causas modificables, deben someterse a TAPD prolongado. También se puede considerar un régimen prolongado de TAPD para los pacientes con EAPEI o que se hayan sometido a una ICP compleja. Se recomienda reevaluar el tipo, la dosis y la duración del TAPD de los pacientes que durante el tratamiento sufren complicaciones hemorrágicas tratables. En el caso de pacientes con sangrado activo durante el TAPD, especialmente cuando ha transcurrido poco tiempo desde la ICP, solo debe tomarse la decisión de interrumpir ambos fármacos antiagregantes cuando la hemorragia ponga en peligro la vida y no se pueda tratar su causa. En estos casos tan raros, se debe derivar al paciente a un centro equipado con instalaciones para ICP.

11. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ SE DEBE HACER Y QUÉ NO SE DEBE HACER

Recomendaciones de clase I o III con nivel de evidencia A o B

Recomendaciones sobre la elección del inhibidor del P2Y ₁₂ y la pauta terapéutica	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con SCA, se recomienda el ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg 2 veces al día) y AAS, independientemente de la estrategia terapéutica inicial, incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel (que debe interrumpirse cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor), excepto cuando haya contraindicaciones ^c	I	B
Para pacientes con SCA que se someten a ICP, se recomienda el prasugrel (dosis de carga de 60 mg, 10 mg 1 vez al día) y AAS para aquellos con SCASEST que no han recibido previamente inhibidores del P2Y ₁₂ , con IAMSEST en tratamiento conservador que tengan indicación de ICP o con IAMCEST que se someten a cateterización coronaria inmediata, excepto si hay riesgo de hemorragia que ponga en peligro la vida u otras contraindicaciones ^c	I	B
En general, se recomienda el pretratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ para los pacientes con anatomía coronaria conocida e ICP ya decidida, así como aquellos con IAMCEST	I	A
Se recomienda el clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, 75 mg 1 vez al día) y AAS para los pacientes con EC estable que se someten a implante de <i>stent</i> y en aquellos con SCA no tratables con ticagrelor o prasugrel, como los que ya hayan sufrido sangrado intracranial o tengan indicación de ACO	I	A
Se recomienda el clopidogrel (dosis de carga de 300 mg para pacientes de 75 más años, 75 mg 1 vez al día) y AAS para los pacientes con IAMCEST que se someten a trombolisis	I	A
No se recomienda administrar prasugrel a pacientes con SCASEST cuya anatomía coronaria no se conozca	III	B
Medidas para minimizar el sangrado durante el TAPD		
Se recomienda el acceso radial más que el femoral para la angiografía coronaria y la ICP si lo realiza un operador experto en acceso radial	I	A
Se recomienda una dosis diaria de AAS de 75-100 mg para los pacientes en TAPD	I	A
Se recomienda administrar un IBP junto con el TAPD ^d	I	B
No se recomienda realizar sistemáticamente pruebas de función plaquetaria para ajustar el TAP antes o después del implante electivo de un <i>stent</i>	III	A
Cambio entre inhibidores del P2Y₁₂ orales		

Para los pacientes con SCA previamente expuestos a clopidogrel, se recomienda cambiar de clopidogrel a ticagrelor precozmente después del ingreso, con una dosis de carga de 180 mg independientemente de la pauta y la dosis de carga de clopidogrel, excepto si hay contraindicaciones para el ticagrelor ^c	I	B
<i>Duración del TAPD para pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea</i>		
Para los pacientes con SCA tratados con implante de <i>stent</i> , se recomienda el TAPD con un inhibidor del P2Y ₁₂ y AAS durante 12 meses, excepto si hay contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo (puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25)	I	A
<i>Duración del TAPD para pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento médico</i>		
Para los pacientes con SCA en tratamiento conservador y TAPD, se recomienda mantener el tratamiento con el inhibidor del P2Y ₁₂ (ticagrelor o clopidogrel) durante 12 meses	I	A
Se recomienda el ticagrelor más que el clopidogrel, excepto cuando el riesgo hemorrágico exceda el beneficio isquémico esperado	I	B
No se recomienda el prasugrel para los pacientes con SCA en tratamiento médico	III	B
<i>TAPD para pacientes que se someten a cirugía electiva cardíaca y no cardíaca</i>		
Se recomienda mantener el AAS todo el perioperatorio si el riesgo de sangrado lo permite, y reiniciar el TAP recomendado lo antes posible después de la cirugía	I	B
No se recomienda interrumpir el TAPD en el primer mes de tratamiento de los pacientes que se someten a cirugía electiva no cardíaca	III	B
<i>Consideraciones sobre el sexo</i>		
Se recomienda iguales tipo y duración del TAPD para varones y mujeres	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante oral; AIT: accidente isquémico transitorio; EC: enfermedad coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ICP: intervención coronaria percutánea; PRECISE-DAPT: *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy*; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

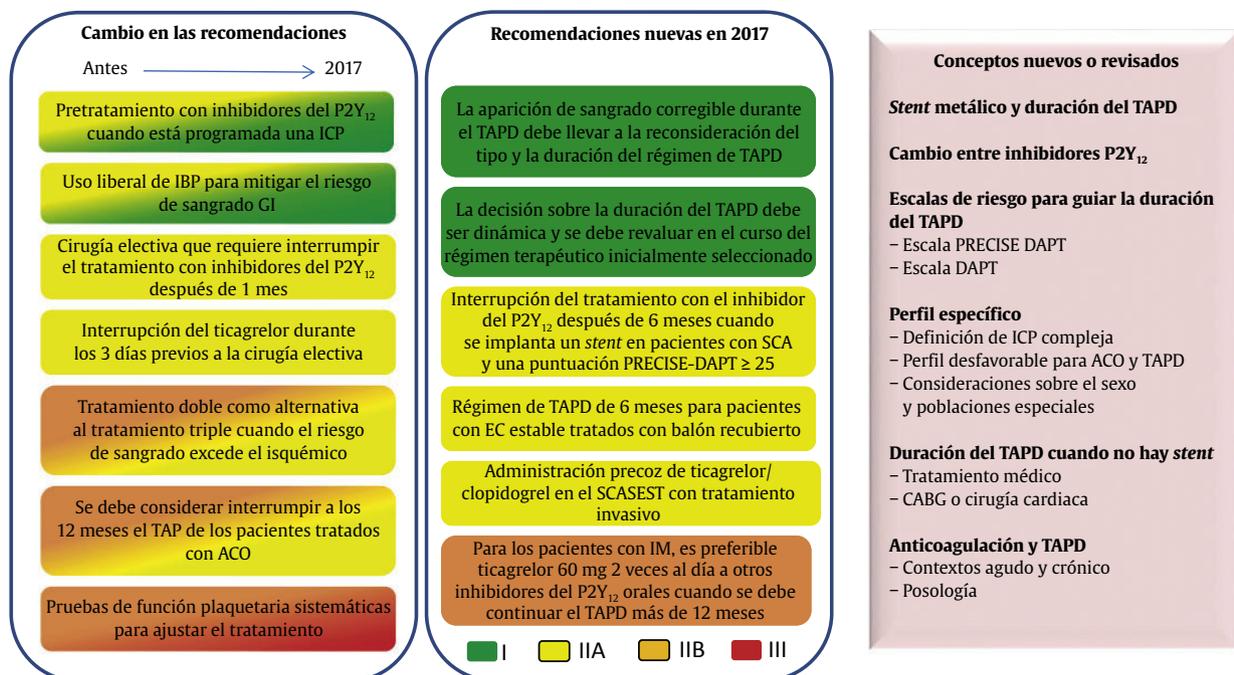
^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cContraindicaciones para el ticagrelor: hemorragia intracraneal previa o sangrados activos. Contraindicaciones para el prasugrel: hemorragia intracraneal previa, accidente cerebrovascular isquémico previo o AIT, o sangrados activos; no se recomienda el prasugrel para pacientes de edad ≥ 75 años o con peso corporal < 60 kg.

^dAunque la evidencia que indica que un IBP no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares se ha generado con omeprazol en estudios de interacción farmacológica, parece que el omeprazol y el esomeprazol son los que tienen mayor propensión a interacciones clínicamente relevantes, mientras que el pantoprazol y el rabeprazol son los que tienen menos.

¿Qué hay de nuevo en esta actualización ESC 2017 sobre TAPD?



ACO: anticoagulante oral; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; PRECISE-DAPT: *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy*; EC: enfermedad coronaria; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: SCA sin elevación del ST; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

12. ANEXO WEB

Todas las figuras y las tablas del anexo *web* están disponibles en la versión electrónica del *European Heart Journal* y en la página *web* de la ESC: www.escardio.org/guidelines, donde también se puede consultar un documento complementario de casos clínicos.

TABLA DE CONTENIDOS

2. Introducción	33
2.1. Resultados a corto y largo plazo tras una intervención coronaria percutánea.....	33
2.2. Riesgo de trombosis del <i>stent</i> según el tipo de <i>stent</i>	34
2.3. Resultados a corto y largo plazo tras una cirugía de revascularización coronaria	35
2.4. Resultados a corto y largo plazo en el síndrome coronario agudo en tratamiento médico.....	35
3. Eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante plaquetario doble y herramientas de estratificación del riesgo	36
3.1. Tratamiento antiagregante plaquetario doble en la prevención de la trombosis del <i>stent</i>	36
3.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble en la prevención del infarto de miocardio espontáneo.....	36
3.3. Tratamiento antiagregante plaquetario doble y tasa de mortalidad	36
3.4. Seguridad del tratamiento antiagregante plaquetario doble ...	38
Tabla <i>web</i> 1A	39
Tabla <i>web</i> 1B	40
Tabla <i>web</i> 2	46
Figura <i>web</i> 1	47
Figura <i>web</i> 2	48
Bibliografía <i>web</i>	48

2.1. Resultados a corto y largo plazo tras una intervención coronaria percutánea

Existe una gran variabilidad en las tasas de revascularización miocárdica entre los países europeos, que depende de la incidencia variable de las enfermedades subyacentes y las diferencias locales en el diagnóstico y el tratamiento¹. A pesar de ello, la ICP es la modalidad dominante para la revascularización, con una tasa media de intervenciones > 190/100.000 habitantes, mientras que los procedimientos quirúrgicos de revascularización coronaria están en torno a 53/100.000².

Existen diferencias importantes en la proporción de pacientes con enfermedad estable o inestable que se someten a ICP, aunque el SCA es la indicación más frecuente para la revascularización en los países europeos. En Reino Unido, aproximadamente el 65% de las intervenciones realizadas en 2015 se llevaron a cabo en pacientes con SCA³.

Los resultados de la ICP a corto y largo plazo dependen del contexto clínico (EC estable, SCA)⁴, la complejidad de la enfermedad subyacente (enfermedad multivaso y descendente anterior, oclusión total crónica, reestenosis del *stent*, diabetes, etc.)⁵ y la experiencia del operador o la institución.

Resultados a corto plazo tras la ICP (30 días). Según los datos del registro de Inglaterra y Gales de 336.433 pacientes tratados con ICP entre 2007 y 2011, la mortalidad a los 30 días fue del 1,7% (del 0,36%

en la ICP electiva al 4,78% en los procedimientos urgentes)⁶. En un análisis más reciente de la base de datos del registro NCDR CathPCI, que incluye 1.208.137 procedimientos de ICP realizados entre julio de 2009 y junio de 2011 en 1.252 centros del registro CathPCI, la mortalidad hospitalaria fue del 1,4%, e iba del 0,2% en los casos de intervención electiva (el 45,1% del total) al 65,9% en los pacientes con *shock* y parada cardíaca reciente (el 0,2% del total)⁷.

La complicación más importante a corto plazo relacionada con el dispositivo es la trombosis del *stent*, que se asocia con IM o muerte en el 50-70% de los casos. La trombosis precoz del *stent* (antes de los 30 días) ocurre en el 0-1% de los casos y se ha asociado con factores relacionados con el paciente, la lesión, el procedimiento y el dispositivo, así como factores plaquetarios y de la coagulación. Los pacientes con SCA tienen más riesgo de muerte y trombosis del *stent* en los primeros 30 días que los pacientes con EC estable⁴.

Resultados a medio plazo tras la ICP (9-12 meses). Los resultados clínicos y angiográficos a medio plazo tras el implante de un SM y un SFA de primera y última generación se han resumido en una reciente revisión sistemática de 158 ECA con 108.839 pacientes⁸. En el subgrupo de pacientes con enfermedad de 3 vasos y/o enfermedad de la descendente anterior reclutados en el estudio SYNTAX, la variable combinada de mortalidad total, accidente cerebrovascular o IM había ocurrido a los 12 meses en el 7,6% de los pacientes tratados con ICP⁹.

El evento adverso relacionado con el dispositivo más prevalente a medio plazo es la revascularización de la lesión diana por reestenosis del *stent*, que ocurre en los primeros 12 meses aproximadamente en un 9-15% de los casos con SM y < 5% de aquellos con SFA de nueva generación. Los predictores de la revascularización de la lesión diana son: la complejidad angiográfica, la diabetes y el tratamiento de la oclusión total crónica en la reestenosis del *stent* o las lesiones ostiales⁵.

Las tasas de trombosis definitiva del *stent* a los 12 meses son más bajas en los pacientes tratados con SFA de nueva generación (mediana, 0,5%; IC95%, 0,3-0,7% cada 100 personas-año), seguidas por los SFA de primera generación (mediana, 0,7%; IC95%, 0,5-1,2% cada 100 personas-año) y SM (mediana, 1,1%; IC95%, 0,6-1,9% cada 100 personas-año)⁸.

Resultados a largo plazo tras la ICP (> 1 año). A partir de 1 año, hay un riesgo constante de eventos adversos tardíos, que pueden estar causados por el fallo del dispositivo coronario insertado originalmente o la progresión de la EC subyacente¹⁰. Los eventos adversos relacionados con el dispositivo engloban la trombosis del *stent* muy tardía y la revascularización de la lesión diana, y se han asociado con un retraso en la cicatrización por inflamación crónica y neoaterosclerosis en el *stent* después de su implante. Se ha descrito una incidencia de trombosis de *stent* muy tardía de aproximadamente 0,1, 0,2-0,8 y 0,1-0,2 cada 100 personas-años con los SM¹¹, los SFA de primera generación y los SFA de nueva generación¹² respectivamente. La revascularización tardía de la lesión diana se asocia con un aumento continuo de pérdida luminal tardía y se relaciona, en parte, con la neoaterosclerosis en el *stent*. El riesgo está en torno al 1%/año con los SM¹³, un 1-2%/año con SFA de primera generación¹⁴ y es < 1%/año con los SFA de nueva generación en 5 años.

Más del 50% de los eventos adversos tardíos no tienen relación con el dispositivo y se producen por la progresión de la enfermedad en los segmentos no tratados. En el seguimiento a 5 años del estudio SYNTAX, los MACCE tuvieron lugar en el 37,3% de los pacientes con ICP¹⁵. La mortalidad total a los 5 años fue del 13,9%; la tasa de IM, del 9,7%; la tasa de accidentes cerebrovasculares, del 2,4%, y la tasa de nuevas revascularizaciones, del 25,9%¹⁵. En el estudio DAPT, el IM no relacionado con la lesión diana fue más habitual que el IM relacionado con la trombosis del *stent*, que tuvo lugar a una tasa anual del 1-1,5% aproximadamente¹⁶.

2.2. Riesgo de trombosis del *stent* según el tipo de *stent*

Stents metálicos. En la era de los SM sin recubrimiento, la principal preocupación era la trombosis precoz del *stent* (primeros 30 días); por el contrario, la trombosis del *stent* después de los 30 días se consideraba extraordinariamente rara. En los principales estudios diseñados para la aprobación de los SFA de primera generación, se recomendaba el TAPD durante 2 o 3 meses para el *stent* liberador de sirolimus y 6 meses para el *stent* liberador de paclitaxel. A diferencia de los SM, no se observaron problemas de seguridad hasta después de 1 año¹⁷⁻¹⁹.

Los SFA de primera generación se asociaron con mayor riesgo de trombosis del *stent* muy tardía (después del primer año) que con los SM^{20,21}. Esta observación corroboró la impresión que se tenía de una trombogenicidad de los SLF mayor que la de los SM, y alimentó la noción de «cuanto más tiempo, mejor», referida a la duración del TAPD para los pacientes portadores de SFA.

Los SFA de primera generación han sido sustituidos totalmente por dispositivos de nueva generación. Se ha generado una gran cantidad de evidencia sobre su mayor seguridad en cuanto a la trombosis del *stent* y el IM relacionado con el vaso diana, respecto a los SFA de primera generación²²⁻²⁴. Es importante tener presente que la mayoría de los *stents* de nueva generación han sido aprobados en estudios clínicos de no inferioridad que comparaban los SFA de primera generación con los de última generación. Por lo tanto, hay pocos estudios que hayan comparado directamente los SFA de nueva generación con los SM.

El estudio EXAMINATION se diseñó para comparar los resultados clínicos del *stent* liberador de everolimus de cromo-cobalto frente al SM en 1.498 pacientes con IAMCEST. A los 5 años de seguimiento, el objetivo combinado orientado al paciente, consistente en mortalidad total, IM recurrente por cualquier causa o necesidad de revascularización por cualquier causa, tuvo lugar en 159 pacientes (21,2%) del grupo de *stent* liberador de everolimus y 192 (25,7%) del grupo de SM ($p = 0,03$). Esta diferencia se debió principalmente a una reducción significativa de la tasa de mortalidad total y una tendencia a menos revascularizaciones²⁵.

Un análisis agrupado de 4.896 pacientes con SCA ha demostrado una reducción estadísticamente significativa de las trombosis definitivas del *stent* (HR = 0,42; IC95%, 0,22-0,78; $p = 0,006$), IM (HR = 0,71; IC95%, 0,55-0,92; $p = 0,01$) y mortalidad cardiaca (HR = 0,67; IC95%, 0,49-0,91; $p = 0,01$) asociada con el uso del *stent* liberador de everolimus comparado con el SM²⁶. Este efecto permaneció tras ajustar por la duración del TAPD. En el estudio PRODIGY, que aleatorizó a 2.013 pacientes a recibir *stent* liberador de everolimus, SLZ, *stent* liberador de paclitaxel o SM en el momento de la ICP, tanto los MACE (*stent* liberador de everolimus, 19,2%; SLZ, 27,8%; *stent* liberador de paclitaxel, 26,2%, y SM, 32,1%; $p = 0,00029$) como la trombosis definitiva/probable del *stent* (*stent* liberador de everolimus, 1,0%; SLZ, 1,4%; *stent* liberador de paclitaxel, 4,6%, y SM, 3,6%; $p = 0,0001$) a los 2 años se dieron significativamente más en los pacientes portadores de SM que en los portadores de SFA de nueva generación²⁷⁻²⁹. El estudio DAPT ha comparado los MACE en 10.026 pacientes tratados con SFA o SM³⁰. Aunque este estudio se diseñó para investigar el tipo de *stent* en el momento de la revascularización, los resultados han demostrado una tasa de trombosis del *stent* a los 33 meses de seguimiento mayor con los SM que con los SLF. Además, el TAPD de 30 meses tras el implante del SM se asoció con menos trombosis del *stent* que con el TAPD de 12 meses, un efecto que concordaría con el observado en pacientes portadores de SFA³⁰.

En el estudio ZEUS³¹, se aleatorizó a 828 pacientes a recibir un SM o el SLZ Endeavor: los pacientes cumplían con al menos 1 de los criterios preespecificados de riesgo hemorrágico alto (definido como la existencia de indicación clínica de ACO; evento reciente de sangrado que requiere atención médica; episodio previo de sangrado que requiere hospitalización si la diátesis hemorrágica no se ha resuelto completamente (extirpación quirúrgica de la causa hemorrágica);

edad > 80 años; condiciones sistémicas asociadas con mayor riesgo de sangrado (p. ej., trastornos hemáticos, algún tipo de coagulopatía causante de la diátesis, como trombocitopenia o historia de trombocitopenia, definida como un recuento plaquetario < 100.000/ μ l (< 100 \times 10⁹/l)); anemia conocida, definida como hemoglobina < 10 g/dl documentada repetidamente, y necesidad de tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos). El protocolo de estudio exigía 30 días de TAPD independientemente del tipo de *stent*. El estudio ZEUS es el primer ECA que ha comparado un SFA con un SM en pacientes con TAPD de corta duración^{31,32}.

El tratamiento de los pacientes con riesgo hemorrágico alto con un SLZ Endeavor redujo la tasa de MACE (el 22,6 frente al 29%; HR = 0,75; $p = 0,033$), IM (el 3,5 frente al 10,4%; HR = 0,33; $p < 0,001$), revascularización del vaso diana (el 5,9 frente al 11,4%; HR = 0,50; $p = 0,005$) y trombosis probable o definitiva del *stent* (el 2,6 frente al 6,2%; HR = 0,42; $p = 0,016$), comparado con los SM, un resultado en concordancia con lo observado en la población total³².

Estos hallazgos se han reproducido en el estudio LEADERS-FREE, en el que se aleatorizó a doble ciego a 2.466 pacientes con riesgo hemorrágico alto a recibir un SFA o el *stent* correspondiente sin recubrimiento (Gazelle)³³. Todos los pacientes se sometieron a TAPD durante 1 mes. A los 390 días, el objetivo combinado de muerte cardiaca, IM o trombosis del *stent* había ocurrido en 112 pacientes (9,4%) del grupo de SFA y 154 (12,9%) del de SM (0,71; $p = 0,005$ para superioridad), debido a una reducción significativa de la tasa de IM (el 6,1 frente al 8,9%; HR = 0,68; $p = 0,01$)³³.

En el estudio NORSTENT, se aleatorizó a 9.013 pacientes seleccionados a partir de 20.663 que se sometían a ICP, a SFA (que en el 95% era un SFA de segunda generación) o SM³⁴. El objetivo principal estaba compuesto de mortalidad total e IM espontáneo no mortal a los 5 años de seguimiento. Los objetivos secundarios incluían la repetición de la revascularización y la trombosis del *stent*. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que tuvieran angina estable o SCA con lesiones en coronarias nativas o en injertos arteriales (susceptibles de implante de SFA o SM), que poseyeran un número de identificación nacional noruego, fueran capaces de comunicarse en noruego y firmaran el consentimiento informado. Se excluyó a los pacientes tratados previamente con un *stent* coronario, con lesión bifurcada que requiriese tratamiento con *stent* doble, presentaran alguna condición médica grave además de la EC, tuvieran una esperanza de vida < 5 años, participaran en otro ECA, sufrieran efectos adversos importantes de cualquier fármaco empleado durante la ICP o contraindicaciones para el TAPD de larga duración o estuvieran recibiendo warfarina, o que no cumplieran el protocolo del estudio según el juicio de los investigadores. A los 6 años, la tasa del objetivo principal fue del 16,6% en el grupo de SFA y el 17,1% en el de SM (HR = 0,98; IC95%, 0,88-1,09; $p = 0,66$). La tasa de nueva revascularización a los 6 años fue del 16,5% en el grupo de SFA y el 19,8% en el de SM (HR = 0,76; IC95%, 0,69-0,85; $p < 0,001$); la tasa de trombosis definitiva del *stent* fue del 0,8 y el 1,2% respectivamente ($p = 0,049$). En conjunto, la evidencia reciente apunta a un perfil de seguridad superior con la mayoría de los SFA de segunda generación comparados con los SM, con regímenes de TAPD de similar duración, y respalda el concepto de que un TAPD corto no justifica la selección de un SM en lugar de un SFA de segunda generación.

Debido a que la mayoría de los SFA de segunda generación se han aprobado en estudios de comparación frente a los de primera generación, basados en márgenes de no inferioridad relativamente grandes y sin suficiente potencia para evaluar la trombosis del *stent*, la evidencia disponible sobre los SFA de segunda generación se debe interpretar como específica para cada tipo de *stent*.

Stents reabsorbibles. A diferencia de los SM, los dispositivos reabsorbibles son muy recientes en el mercado y hay muy poca evidencia sobre ellos. No hay suficiente información en cuanto al seguimiento a largo plazo y su rendimiento en pacientes no seleccionados. El primer

stent reabsorbible introducido en el mercado que ha obtenido la marca CE y ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos es el *Absorb*. Los metanálisis indican que los pacientes portadores de un *stent* reabsorbible tienen más riesgo de IM (el 4,3 frente al 2,3%; OR = 1,63; IC95%, 1,18-2,25; $p < 0,01$) y más trombosis definitiva o probable del *stent* (el 1,3 frente al 0,6%; OR = 2,10; IC95%, 1,13-3,87; $p = 0,02$) durante el primer año de seguimiento, comparados con los correspondientes *stents* no reabsorbibles^{35,36}. Estos resultados se han confirmado también a medio plazo (3 años) en el estudio ABSORB II, que ha identificado un exceso de IM en el vaso diana en los pacientes tratados con *stents* reabsorbibles (el 6 frente al 1%; $p = 0,012$)³⁷. Además, los pacientes portadores de *stents* reabsorbibles presentaron más reestenosis y no obtuvieron beneficio en la vasomoción, comparados con los portadores de SM. Una posible causa del aumento de las trombosis es el mayor grosor del *strut* en estos dispositivos; actualmente está en desarrollo una tecnología de segunda generación basada en polímeros biodegradables con *struts* más finos. Por el momento, no hay ningún estudio que investigue la duración óptima del TAPD para los pacientes portadores de *stents* reabsorbibles.

2.3. Resultados a corto y largo plazo tras una cirugía de revascularización coronaria

La CABG se introdujo en la década de los años sesenta. Aunque se ha ido refinando progresivamente, la técnica quirúrgica fundamental en la que se basa este procedimiento se ha mantenido sin cambios mayores, pero los resultados de la cirugía han mejorado notablemente con el paso del tiempo^{38,39}.

Resultados a corto plazo (30 días). La actual mortalidad total a los 30 días de la CABG realizada con o sin *bypass* cardiopulmonar es de un 1-3%, con unos datos en la franja superior para los pacientes operados con IM activo, *shock* cardiogénico e insuficiencia renal⁴⁰. Los resultados a los 30 días de la CABG realizada con o sin *bypass* cardiopulmonar son comparables a los obtenidos en los estudios CORONARY y ROOBY^{40,41}. En el estudio CORONARY, el objetivo principal era una variable combinada de muerte, accidente cerebrovascular no mortal, IM no mortal o insuficiencia renal de nueva aparición con necesidad de diálisis en los primeros 30 días⁴⁰. La variable principal a los 30 días tuvo lugar en el 9,8% de los pacientes del grupo sin circulación extracorpórea y el 10,3% de los pacientes del grupo con circulación extracorpórea ($p = 0,59$)⁴⁰; los componentes individuales de la variable combinada no fueron significativamente diferentes entre los pacientes sometidos a cirugía sin y con circulación extracorpórea⁴⁰. Murió el 2,5% de los pacientes de cada grupo; las tasas de IM fueron del 6,7 y el 7,2%, las de accidente cerebrovascular, del 1,0 y el 1,1% y las de insuficiencia renal de nueva aparición con necesidad de diálisis, del 1,2 y el 1,1% de los pacientes sin y con circulación extracorpórea respectivamente⁴⁰.

Resultados a medio y largo plazo. Los resultados después del periodo posoperatorio precoz se describen en el estudio SYNTAX. En este estudio, la variable principal estaba compuesta de mortalidad total, accidente cerebrovascular, IM o necesidad de nueva revascularización a los 12 meses. En la población de CABG, la incidencia de la variable principal a los 12 meses fue del 12,4% y la tasa de nuevas revascularizaciones fue del 5,9%. Las tasas de mortalidad cardiaca y no cardiaca fueron del 2,1 y el 1,1% respectivamente⁹.

Las tasas de oclusión del injerto sintomáticas y confirmadas angiográficamente fueron del 0,3% a 1 día o menos, el 0,3% a los 2-30 días y el 2,5% a los 31-365 días⁹. En el seguimiento a los 5 años del estudio SYNTAX, la variable principal combinada (MACCE) ocurrió en el 26,9% de los pacientes del grupo de CABG¹⁵. La mortalidad total a los 5 años fue del 11,4%; la tasa de IM, del 3,8%, la tasa de accidente cerebrovascular, del 3,7%, y la tasa de nuevas revascularizaciones, del 13,7%¹⁵.

El constante desarrollo de estrategias quirúrgicas puede contribuir a mejorar los resultados de la CABG. Entre las nuevas técnicas de mejora se encuentra la revascularización arterial, el uso de arterias mamarias bilaterales, los enfoques sin pinzamiento/abordaje aórtico, la extracción venosa sin contacto y la monitorización peroperatoria con escaneo epiaórtico y evaluación del flujo del injerto. Un metanálisis de 7 estudios agrupados que incluyen 11.269 revascularizaciones con arteria mamaria interna única y 4.693 revascularizaciones con arteria mamaria interna bilateral ha demostrado que el uso de las 2 arterias mamarias se asocia con una reducción del riesgo de muerte en el seguimiento a los 4 años (HR = 0,81; IC95%, 0,70-0,94)⁴². No obstante, esta evidencia no se ha confirmado en el seguimiento a los 5 años del estudio ART, que aleatorizó a 3.102 pacientes a injerto mamario único o bilateral y no ha encontrado diferencias en la mortalidad entre las 2 estrategias (HR = 1,04; IC95%, 0,81-1,32)⁴³. Además de la selección del conducto y otras consideraciones relacionadas con el procedimiento o con aspectos técnicos, se puede lograr la optimización de los resultados de la CABG a largo plazo mejorando la prevención secundaria; esto incluye el tratamiento farmacológico posoperatorio. La evidencia actual indica que los beneficios del TAPD en el SCA son similares en los pacientes sometidos a CABG que en los sometidos a ICP. No obstante, el uso del TAPD tras la CABG es extremadamente variable y muy inferior al de los pacientes con ICP⁹. Se ha demostrado que el TAPD después de la CABG mejora la permeabilidad del injerto venoso⁴⁴⁻⁴⁶, aunque la evidencia a este respecto sigue siendo débil.

2.4. Resultados a corto y largo plazo en el síndrome coronario agudo en tratamiento médico

Los pacientes con SCA tratados de manera conservadora constituyen una población heterogénea de pacientes con gran prevalencia de comorbilidades⁴⁷. Se caracterizan por más morbilidad y mortalidad que los que se someten a técnicas invasivas, según los datos recogidos en registros y ensayos clínicos⁴⁷.

En el estudio PLATO, el grupo de pacientes tratados inicialmente con una estrategia conservadora eran mayores, con mayor representación de mujeres, y tenían más prevalencia de diabetes, IM anterior, insuficiencia cardíaca congestiva y una puntuación en la escala de riesgo TIMI SCASEST > 2, comparados con los pacientes que recibían tratamiento invasivo⁴⁸. A pesar de que los pacientes asignados a tratamiento conservador tenían inicialmente una tasa inferior de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular que los tratados de manera invasiva, la curva de eventos se cruzaba a los 30 días, aproximadamente, y seguía separándose con el tiempo en perjuicio de los pacientes que recibían el tratamiento conservador⁴⁸. La mortalidad total fue más alta en la cohorte de tratamiento conservador que en la de tratamiento invasivo durante todo el estudio⁴⁸.

Los pacientes no revascularizados pueden categorizarse en sometidos y no sometidos a angiografía diagnóstica inicial. En conjunto, estos últimos tienen mayor riesgo de posteriores eventos isquémicos; además, la ausencia de angiografía durante la hospitalización inicial ha sido un predictor fuerte de eventos isquémicos recurrentes durante el seguimiento a los 30 meses⁴⁹. En el estudio TRILOGY-ACS, se aleatorizó a pacientes con SCASEST seleccionados para tratamiento sin revascularización a recibir clopidogrel o prasugrel⁵⁰. Entre los de edad < 75 años, 3.085 pacientes (42,6%) se sometieron a angiografía coronaria inicial sin revascularización y 4.185 fueron directamente a tratamiento médico sin angiografía. Los pacientes no sometidos a angiografía basal eran mayores, con mayor representación de mujeres, de menor peso corporal y más enfermos (mayor número de pacientes en clase Killip II-III)⁵¹. Después de ajustar por las diferencias, los pacientes derivados a angiografía coronaria presentaron una tasa más baja de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular a los 30 meses (HR = 0,63;

IC95%, 0,53-0,75), sobre todo debido a una reducción significativa en la muerte cardiovascular (HR = 0,63; IC95%, 0,49-0,83)⁵¹.

3.1. TAPD en la prevención de la trombosis del *stent*

La trombosis del *stent* es una de las complicaciones más graves del implante de *stent* coronario. Se asocia estrechamente con mortalidad e IM⁵². Se define como definitiva, probable o posible⁵³. La trombosis del *stent* puede ocurrir en cualquier momento, ya sea inmediatamente después de implantarse el dispositivo o varios años después⁵⁴. Según el momento en que ocurre, la trombosis del *stent* se clasifica como precoz (≤ 30 días), que a su vez se subdivide en aguda (primeras 24 h) y subaguda (2-30 días), tardía (31 días-1 año) y muy tardía (más de 1 año después). Diversos factores clínicos, angiográficos y relacionados con el procedimiento se asocian con un aumento del riesgo de trombosis del *stent*⁵⁵. Su impacto relativo depende, en gran medida, del tiempo transcurrido desde el momento del procedimiento. La imagen intravascular con tomografía de coherencia óptica ha demostrado que los factores más frecuentemente asociados con trombosis precoz del *stent* son la expansión insuficiente del *stent*, la ausencia de aposición de los *struts* a la pared vascular y la disección del borde; por el contrario, la neaterosclerosis desempeña un papel importante en la trombosis muy tardía del *stent*⁵⁶. No obstante, la extensión longitudinal de los *stents* no recubiertos y con mala aposición son los factores que más frecuentemente se han correlacionado con la formación de trombos en los casos de trombosis muy tardía del *stent*⁵⁷. Esta observación incide en el concepto de que unos resultados subóptimos en el procedimiento pueden tener un gran impacto a largo plazo.

Varios ECA llevados a cabo a mediados de la década de los noventa demostraron la capacidad del AAS + ticlopidina (posteriormente sustituida por clopidogrel) para reducir tanto la trombosis del *stent* como el sangrado, respecto a la anticoagulación oral, que era el tratamiento coadyuvante estándar inicial tras el implante de *stent* coronario^{58,59}. La gran eficacia del TAPD ha aportado pruebas adicionales sobre el papel crucial de las plaquetas en la trombosis del *stent*⁶⁰. Aunque el TAPD ha sido capaz de reducir el riesgo de trombosis del *stent*, no ha tenido impacto alguno en el riesgo de reestenosis en el *stent*, lo que plantea la pregunta de cuál es el papel de la formación inicial del trombo en el desarrollo ulterior de la neointima⁶¹. La ausencia de una relación entre la inhibición plaquetaria y la formación de la neointima en las variables clínicas y las variables de imagen se ha confirmado posteriormente con otros antiagregantes plaquetarios⁶². Los nuevos inhibidores del P2Y₁₂ prasugrel y ticagrelor se han demostrado más eficaces que el clopidogrel para prevenir la trombosis del *stent* precoz y tardía en pacientes con SCA, incluso al coste de aumentar el riesgo hemorrágico^{63,64}. El estudio DAPT ha demostrado de manera inequívoca que el régimen de TAPD es más eficaz que el AAS solo para reducir la incidencia de trombosis del *stent* muy tardía¹⁶.

Por consiguiente, la evidencia actual indica que el TAPD mitiga el riesgo de trombosis del *stent* en todo el espectro de eventos, desde los agudos hasta los muy tardíos.

3.2. TAPD en la prevención del infarto de miocardio espontáneo

El objetivo principal del tratamiento de la EC es la prevención de los eventos isquémicos coronarios, tanto nuevos como recurrentes, incluidos el IM y la mortalidad asociada. El riesgo de IM alcanza su nivel máximo durante la fase aguda tras un SCA (el 5% a los 30 días)⁶⁵. Este riesgo precoz disminuye a medida que el evento principal se convierte en un peligro más remoto⁶⁶. Con todo, el riesgo de IM espontáneo se mantiene constante en pacientes con EC a pesar del tratamiento médico óptimo⁶⁷. Después de un SCA, el riesgo de IM recurrente en pacientes tratados con AAS solo es de un 5-7% anual

con el de más de 30 días a 12 meses^{68,69} y un 2-5% anual a partir de los 12 meses⁷⁰. La adición de un inhibidor del P2Y₁₂ se asocia con un riesgo de IM significativamente menor con ambos plazos. En pacientes que se han mantenido estables durante 1 año o más tras la ICP, permanece un riesgo residual de IM, la mayor parte del cual no tiene relación con el *stent*, sino más bien con la progresión de la enfermedad y su exacerbación fuera del segmento tratado⁷¹. En el estudio DAPT, mantener el clopidogrel o el prasugrel, además del AAS, más de 1 año tras la ICP, se asoció con una reducción absoluta del IM recurrente del 2% a los 18 meses (el 2,1 frente al 4,1%; $p < 0,001$); el 55% del efecto del tratamiento no tuvo relación con el *stent*. En los pacientes tratados con ICP por SCA, los beneficios fueron superiores en magnitud (reducción absoluta del 3%; el 2,2 frente al 5,2%; $p < 0,001$)^{16,72}. En el estudio PEGASUS-TIMI 54, los pacientes que habían tenido un IM hacia 1-3 años y recibían tratamiento con ticagrelor además de AAS presentaron una reducción relativa de IM del 17% respecto a los tratados con placebo y AAS (el 4,47% frente al 5,25%; $p = 0,005$)⁷⁰; en un análisis preespecificado de pacientes que no habían interrumpido el tratamiento con el inhibidor del P2Y₁₂ o que lo habían interrumpido menos de 30 días, se observó el máximo beneficio (el 28% de reducción relativa; el 4,9 frente al 6,2%; $p = 0,0038$)⁷³.

Por lo tanto, el TAPD de más de 1 año de duración tras un IM o ICP ejerce la mayor parte de su beneficio reduciendo la tasa de IM espontáneo, que se asocia con una mortalidad del 15%⁷⁴. Sin embargo, debido a que el tratamiento antiagregante también se asocia con mayor riesgo de sangrado, es necesario sopesar el riesgo frente al beneficio potencial. Por consiguiente, el TAPD de más de 1 año en pacientes estabilizados con IM previo y riesgo alto tiene el potencial de reducir los eventos isquémicos cuando se compara con AAS solo, incluida la mortalidad cardiovascular, el IM recurrente y los accidentes cerebrovasculares. Por lo tanto, el cociente beneficio/riesgo del TAPD de más de 1 año en pacientes estabilizados con ICP puede depender, en gran medida, de la indicación del procedimiento o la historia cardiovascular, sin que haya evidencia que indique una reducción de la mortalidad cardiovascular y, posiblemente, con una mortalidad no cardiovascular más alta en los pacientes que se someten a tratamiento por EC estable.

3.3. TAPD y tasa de mortalidad

La mayor parte del efecto beneficioso del TAPD a largo plazo parecer derivarse de la prevención de los MACCE y la trombosis del *stent*, ambos con un impacto favorable en la mortalidad cardiovascular; no cabe esperar que la prolongación del TAPD vaya a disminuir la mortalidad no cardiovascular. Por otra parte, preocupa que un aumento del riesgo de hemorragias graves pueda contribuir a la mortalidad no cardiovascular. De hecho, hay evidencia sólida que indica que la combinación de fármacos antiagregantes aumenta el sangrado, el cual, a su vez, se asocia estrechamente con la mortalidad^{75,76} tanto cardiovascular como no cardiovascular.

Por el momento no hay evidencia clara sobre el efecto del TAPD en la mortalidad, probablemente por el riesgo intrínseco de futuros eventos isquémicos, que dependen en gran medida del perfil de presentación frente al riesgo hemorrágico previsto asociado con el régimen de TAPD largo, que es similar en todo el espectro de presentaciones (SCA frente a EC estable).

Pacientes con SCA. El estudio CURE ha descrito los beneficios que tiene la combinación de clopidogrel y AAS, frente a placebo, para reducir los MACE, pero no ha establecido un beneficio en la supervivencia⁶⁸. Dos estudios posteriores han comparado el TAPD usando los nuevos inhibidores orales del P2Y₁₂. El estudio TRITON-TIMI 38 ha examinado el prasugrel frente al clopidogrel en pacientes con SCA que se sometían a IPC y estaban tomando AAS, y ha encontrado una reducción de los MACE sin efecto en la mortalidad⁷⁷. El estudio PLATO ha

comparado el ticagrelor con el clopidogrel en pacientes con SCA, y ha encontrado una reducción significativa de los MACE, la mortalidad total (el 5,9 frente al 4,5%; $p < 0,001$) y la mortalidad cardiovascular (el 5,1 frente al 4,0%; $p = 0,001$)⁴⁷.

Pacientes con IM previo. El estudio CHARISMA ha comparado el clopidogrel con placebo en pacientes con riesgo aterotrombótico secundario a una constelación de factores de riesgo y en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida (EC, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica). La variable principal del estudio no se redujo⁷⁸. Un análisis *post-hoc* centrado en los pacientes con historia de eventos previos, incluido el IM, identificó una reducción de los MACE, aunque no se observó ningún efecto en la mortalidad total o la mortalidad cardiovascular⁷⁹.

Más recientemente, el estudio PEGASUS ha demostrado ausencia de efecto en la mortalidad total, así como algún indicio, en el límite de la significación estadística, que apunta a menor mortalidad cardiovascular (después de agrupar las 2 dosis) (HR = 0,85; IC95%, 0,71-1,00; $p = 0,06$). Este hallazgo concuerda con un efecto favorable del tratamiento en los eventos no mortales⁷⁰.

Un metanálisis de los ECA que han comparado el TAPD de más de 1 año con AAS solo en pacientes con riesgo alto e historia de IM⁸⁰ ha encontrado que el TAPD largo, comparado con el AAS, disminuye el riesgo de MACE (el 6,4 frente al 7,5%; RR = 0,78; IC95%, 0,67-0,90; $p = 0,001$) y reduce la muerte cardiovascular (el 2,3 frente al 2,6%; RR = 0,85; IC95%, 0,74-0,98; $p = 0,03$), sin que se produzca aumento de la muerte no cardiovascular (el 1,66 frente al 1,55%; RR = 1,03; IC95%, 0,86-1,23; $p = 0,76$). El efecto del TAPD en la mortalidad total resulta en RR = 0,92 (IC95%, 0,83-1,03; $p = 0,13$) no significativa. Por lo tanto, en pacientes en alto riesgo con IM previo, el TAPD de más de 1 año es capaz de reducir los eventos isquémicos, incluida la muerte cardiovascular, el IM recurrente y los accidentes cerebrovasculares.

Pacientes con ICP previa. El estudio DAPT ha identificado un aumento de la mortalidad asociado con el TAPD largo en el límite de la significación estadística; las tasas de mortalidad total fueron del 2,0% en el grupo de tienopiridina más de 1 año y el 1,5% en el grupo de placebo (HR = 1,36; IC95%, 1,00-1,85; $p = 0,05$)¹⁶.

Una revisión sobre las causas de muerte ha encontrado que las tasas de mortalidad total fueron del 1,9 frente al 1,5% (tienopiridina a largo plazo frente a placebo, $p = 0,07$); las de mortalidad cardiovascular, del 1,0 frente al 1,0% ($p = 0,97$), y las de mortalidad no cardiovascular, del 0,9 frente al 0,5% ($p = 0,01$) a lo largo del periodo de aleatorización⁸¹. Las tasas de hemorragia mortal fueron del 0,2 frente al 0,1% ($p = 0,81$) y las tasas de muerte relacionada con cualquier sangrado previo, del 0,3 frente al 0,2% ($p = 0,36$). La incidencia de cáncer no fue diferente entre los grupos (el 2,0 frente al 1,6%; $p = 0,12$). La incidencia de muerte por cáncer fue del 0,6 frente al 0,3% de los pacientes ($p = 0,02$) y rara vez en relación con el sangrado (el 0,1% frente a 0; $p = 0,25$). Después de excluir la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer antes de la inclusión, las tasas fueron del 0,4 frente al 0,3% ($p = 0,16$).

Se han llevado a cabo varios metanálisis para dilucidar las implicaciones exactas de este hallazgo. El primer metanálisis que ha incluido los resultados del estudio DAPT y otros estudios sobre TAPD prolongado (> 6 meses) en pacientes con diversos trastornos cardiovasculares (es decir, no restringido a pacientes con ICP previa), no ha encontrado una diferencia clara en la mortalidad entre el TAPD prolongado y el AAS solo o el TAPD de corta duración (≤ 6 meses). El TAPD prolongado no se asoció con diferencias en la mortalidad total (HR = 1,05; IC95%, 0,96-1,19; $p = 0,33$)⁸²; tanto la mortalidad cardiovascular (HR = 1,01; IC95%, 0,93-1,12; $p = 0,81$) como la mortalidad no cardiovascular (HR = 1,04; IC95%, 0,90-1,26; $p = 0,66$) fueron similares entre los grupos de TAPD prolongado y TAPD de duración corta o AAS solo.

Un metanálisis en red ha comparado el TAPD corto (≤ 1 año) frente al TAPD largo (≥ 1 año) después del implante de un SFA⁸³. Usando un metanálisis emparejado, se determinó que el TAPD corto se asocia con menor mortalidad total comparado con el TAPD largo (HR = 0,82; IC95%, 0,69-0,98; $p = 0,02$; NNT = 325), sin heterogeneidad significativa entre los estudios. La disminución de la mortalidad observada en el grupo de TAPD corto se ha atribuido a una menor mortalidad no cardíaca (HR = 0,67; IC95%, 0,51-0,89; $p = 0,006$; NNT = 347); la mortalidad cardíaca fue similar entre los grupos (HR = 0,93; IC95%, 0,73-1,17; $p = 0,52$). El TAPD largo se asoció con una reducción de los MACE y la trombosis del *stent*, a expensas de un aumento en la mortalidad total⁸³. Es importante señalar que, cuando se excluye del análisis el estudio DAPT, el efecto de la duración del TAPD en la mortalidad se reduce, aunque se mantiene la misma tendencia (HR = 0,86; IC95%, 0,69-1,06), lo que indica que los hallazgos en la mortalidad no dependen de los resultados de este único y gran ECA.

En noviembre de 2015, la FDA llevó a cabo su propia revisión sobre el estudio DAPT y otros ensayos clínicos de gran tamaño que habían probado el tratamiento prolongado con clopidogrel y tenían resultados disponibles sobre la tasa de mortalidad, muerte por cáncer como evento adverso⁸⁴. Se realizó un metanálisis para evaluar los efectos del clopidogrel en la mortalidad total. Los resultados indican que el TAPD prolongado (≥ 12 meses) de clopidogrel y AAS no modifica el riesgo de mortalidad total comparado con el tratamiento corto (≤ 6 meses) de clopidogrel y AAS o AAS solo. Además, no se observó un aumento del riesgo de muertes por cáncer o eventos adversos relacionados con el cáncer en el grupo de tratamiento prolongado.

Por el contrario, los metanálisis de Giustino et al.⁸⁵ (para mortalidad total, OR = 0,82; IC95%, 0,67-1,01) y Navarese et al.⁸⁶ (para mortalidad total, OR = 0,77; IC95%, 0,60-0,98) indican menor mortalidad total asociada con el TAPD corto. Un metanálisis más reciente que incluye 11 ECA con 33.051 pacientes que recibieron SFA de segunda generación también aporta una evidencia débil que apunta a mayor mortalidad asociada con el TAPD largo⁸⁷.

En conjunto, la totalidad de la evidencia indica que los beneficios del TAPD largo para la prevención de eventos isquémicos después de un SCA no están contrarrestados (o lo están solo parcialmente) por el aumento de la mortalidad no cardiovascular⁸⁰. En cambio, el TAPD largo en pacientes con EC estable no reduce la mortalidad cardiovascular y puede aumentar el riesgo de mortalidad total, al incrementar las mortalidades no cardiovasculares, de modo que el beneficio derivado de la prevención de la trombosis del *stent* y la reducción de los MACE se contrarresta por el riesgo hemorrágico que conlleva. En esta misma dirección, un subanálisis del estudio DAPT ha demostrado que en cuanto a reducción de MACCE, el tratamiento prolongado con tienopiridina produce un beneficio parecido pero de mayor magnitud en los pacientes con IM (el 3,9 frente al 6,8%; HR = 0,56; IC95%, 0,42-0,76; $p < 0,001$) que en los pacientes sin IM (el 4,4 frente al 5,3%; HR = 0,83; IC95%, 0,68-1,02; $p = 0,08$), con una prueba de interacción positiva ($p = 0,03$)⁷². En los pacientes con IM, las tasas de mortalidad total fueron del 1,4% en el grupo de tratamiento prolongado frente al 1,6% en el grupo de placebo (HR = 0,87; IC95%, 0,50-1,50; $p = 0,61$). En los pacientes sin IM, las tasas de mortalidad fueron del 2,1% en el grupo de tratamiento prolongado frente al 1,5% en el grupo de placebo (HR = 1,43; IC95%, 1,02-2,00; $p = 0,04$); para el efecto de interacción de IM frente a sin IM, $p = 0,13$; para IM frente a sin IM, $p_{int} = 0,12$)⁷².

Por consiguiente, el cociente beneficio/riesgo del TAPD de más de 1 año en pacientes estabilizados con ICP depende, en gran medida, de la indicación del procedimiento o la historia cardiovascular, sin que haya evidencia de menor mortalidad cardiovascular y, posiblemente, con mayor mortalidad no cardiovascular en el caso de los pacientes con EC estable.

3.4. Seguridad del TAPD

Seguridad del TAPD de menos de 1 año. El TAPD de 1 año se probó por primera vez en el estudio CURE. En este estudio, se aleatorizó a pacientes con SCASEST que tomaban AAS a recibir clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguida de 75 mg/día) o placebo durante 3-12 meses⁶⁸. La duración media del TAPD en el grupo experimental fue de 9 meses. El efecto del TAPD de 12 meses se evaluó posteriormente en los pacientes con ICP del estudio CREDO, en el que el 67% de los sujetos tenían SCA⁶⁹. Al cabo de 1 año, se produjo un 1,0% de aumento absoluto del sangrado mayor en el estudio CURE (el 3,7 frente al 2,7%; $p < 0,001$) y un 2,1% de aumento absoluto del sangrado mayor en el estudio CREDO (el 8,8 frente al 6,7%; $p = 0,07$) en los pacientes tratados con clopidogrel + AAS, comparados con el grupo de placebo y AAS.

Estos 2 estudios establecieron el TAPD de 12 meses como el tratamiento de referencia para el SCA, que posteriormente se convirtió en el tratamiento de referencia tras implante de SFA, independientemente de la presentación clínica en el momento de la ICP.

Más recientemente, 10 ECA con pacientes sometidos a implante de *stent* han evaluado el efecto de una duración del TAPD más corta (≤ 6 meses) frente al tratamiento de 12 meses o más⁸⁸⁻⁹⁷. El análisis agrupado de 7 estudios que incluyeron a 15.378 pacientes ha demostrado que el TAPD corto se asocia con una reducción del 40%, aproximadamente, del riesgo hemorrágico mayor, según la definición de cada estudio, con una tasa de eventos del 0,35% (28/7.975) y el 0,61% (49/8.020) respectivamente (OR = 0,58; IC95%, 0,36-0,92; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$); para prevenir el sangrado mayor se obtuvo NNT = 385^{86,98}. Los resultados se mantuvieron muy constantes cuando se consideró el sangrado mayor definido según la escala TIMI (OR = 0,49; IC95%, 0,26-0,94; $p = 0,03$; $I^2 = 0\%$).

El reciente estudio I-LOVE-IT 2, que ha aleatorizado a 909 pacientes a TAPD de 6 meses y a 920 pacientes a TAPD de 12 meses después del implante de un SFA, ha observado unas incidencias de sangrado BARC ≥ 3 a 1 año del 0,7 y el 1,2% ($p = 0,21$) respectivamente⁹⁵. Por

último, el estudio IVUS XPL ha descrito un riesgo de sangrado mayor TIMI del 0,7 y el 1,0% ($p = 0,56$) con los TAPD de 6 y 12 meses respectivamente⁹⁶.

Seguridad del TAPD de más de 1 año. El estudio CHARISMA no ha encontrado una reducción significativa de las variables isquémicas asociadas con el TAPD tras un seguimiento medio de 28 meses, pero ha demostrado un aumento absoluto del 0,4% en las hemorragias graves (el 1,7 frente al 1,3%; $p = 0,09$) y un aumento absoluto del 0,8% en las hemorragias moderadas (el 2,1 frente al 1,3%; $p < 0,001$), según la escala GUSTO⁷⁸.

Seis ECA con *stents* que incluyeron fundamentalmente a pacientes tratados con implante electivo de un SFA han comparado el TAPD largo (18-48 meses) con el TAPD de 6-12 meses^{16,89,92,99-101}. El TAPD largo, o la prolongación del TAPD durante 18-36 meses adicionales en pacientes tratados con SFA, se asoció con un aumento del riesgo absoluto del 1% y a un aumento del riesgo relativo del 60% en las complicaciones hemorrágicas mayores⁸⁷. En el estudio DAPT (que es el de mayor tamaño de los 6), el TAPD largo se asoció con un aumento absoluto de las hemorragias mayores del 0,2% ($p = 0,15$) y un aumento absoluto de las hemorragias moderadas del 0,7% ($p = 0,004$) según la escala GUSTO¹⁶.

El estudio PEGASUS-TIMI 54 ha demostrado, a los 3 años de seguimiento, que la administración de ticagrelor 60 mg 2 veces al día produce un aumento del riesgo absoluto de hemorragias mayores TIMI frente a placebo del 1,2% (y multiplica por 2 el riesgo relativo) (HR = 2,32; IC95%, 1,68-3,21; $p < 0,001$)⁷⁰.

Por consiguiente, la evidencia actual indica que el riesgo de sangrado en pacientes que reciben TAPD se relaciona proporcionalmente con la duración del tratamiento, tanto el de 1 año como en los más largos. Debido a que los beneficios del TAPD prolongado parecen ser muy dependientes de la historia cardiovascular (SCA/IM frente a EC estable), sobre todo en cuanto a la mortalidad, se recomienda un enfoque personalizado con base en la evaluación del riesgo isquémico frente al riesgo hemorrágico.

Tabla web 1A

Estudios que han probado diferentes inhibidores del P2Y₁₂ o diferentes duraciones del TAPD

Estudio	Isquemia			Sangrado			Mortalidad		
	Riesgo relativo del objetivo isquémico ^a	Riesgo isquémico bajo (el 2%/año)	Riesgo isquémico alto (10%/año)	Riesgo relativo del objetivo hemorrágico ^b	Riesgo hemorrágico bajo (0,5%/año)	Riesgo hemorrágico alto (2,5%/año)	Riesgo relativo de mortalidad	Riesgo de mortalidad bajo (1%/año)	Riesgo de mortalidad alto (3%/año)
	RR	NNT	NNT	RR	NNT	NNT	RR	NNT	NNT
CURE ⁶⁸	0,80 (0,72-0,90)	250	50	1,38 (1,13-1,67)	526	105	0,92 (0,81-1,06)	1.240	413
CREDO ⁶⁹	0,74 (0,57-0,95)	192	38	1,39 (1,04-1,87)	513	103	0,75 (0,41-1,39)	400	133
CHARISMA ⁷⁸	0,93 (0,83-1,05)	714	143	1,25 (0,97-1,61)	800	160	0,99 (0,86-1,14)	10.000	3.333
CHARISMA Prior MI ⁷⁹	0,83 (0,72-0,96)	292	58	1,11 (0,81-1,54)	1754	351	0,91 (0,76-1,09)	1.111	370
TRITON ⁷⁷	0,81 (0,73-0,90)	263	53	1,31 (1,11-1,56)	645	129	0,95 (0,78-1,16)	2.000	667
PLATO ⁴⁷	0,84 (0,77-0,92)	313	63	1,25 (1,03-1,53)	800	160	0,78 (0,69-0,89)	455	152
REAL/ZEST LATE ¹⁰⁰	1,84 (0,99-3,45)	60	12	2,96 (0,31-28,5)	102	20	1,52 (0,75-3,5)	192	64
PRODIGY ⁹²	0,98 (0,72-1,34)	2.500	500	1,80 (0,96-3,38)	251	50	1,00 (0,72-1,40)	NA	NA
EXCELLENT ⁸⁸	0,86 (0,43-1,73)	368	74	2,50 (0,78-7,70)	133	27	1,75 (0,51-5,88)	133	44
RESET ⁹³	1,32 (0,58-3,01)	155	31	2,01 (0,69-5,87)	199	40	1,60 (0,52-4,87)	167	56
TRILOGY ACS ⁵⁰	0,96 (0,86-1,07)	1.250	250	1,28 (0,95-1,73)	714	143	0,94 (0,82-1,08)	1.667	556
OPTIMIZE ⁹⁰	0,89 (0,64-1,24)	472	94	1,29 (0,83-2,01)	678	136	1,05 (0,69-1,59)	2.000	667
DAPT ¹⁶	0,71 (0,59-0,85)	172	34	1,61 (1,21-2,15)	328	66	1,36 (1,00-1,85)	278	93
DAPT EES Treated ¹⁰²	0,89 (0,67-1,18)	455	91	1,79 (1,15-2,80)	253	51	1,80 (1,11-2,92)	125	42
DES LATE ¹⁰³	1,06 (0,74-1,51)	833	167	1,41 (0,83-2,38)	488	98	1,41 (0,91-2,22)	244	81
ARCTIC-Interruption ⁹⁹	0,84 (0,47-1,51)	313	63	3,84 (1,10-14,3)	70	14	1,32 (0,49-3,55)	313	104
SECURITY ⁹⁴	0,78 (0,47-1,28)	225	45	1,49 (0,58-3,84)	408	82	1,10 (0,37-3,28)	1.100	367
PEGASUS Ticagrelor 90 ¹⁰⁴	0,85 (0,75-0,96)	333	67	2,69 (1,96-3,70)	118	24	1,00 (0,86-1,16)	NA	NA
PEGASUS Ticagrelor 60 ¹⁰⁴	0,84 (0,74-0,95)	313	63	2,32 (1,68-3,21)	152	30	0,89 (0,76-1,04)	909	303
PEGASUS Ticagrelor 60 ⁷³ (tratamiento continuado)	0,75 (0,61-0,92)	200	40	3,43 (2,10-5,60)	82	16	0,80 (0,60-1,06)	500	167
ISAR SAFE ⁹¹	1,09 (0,62-0,92)	556	111	2,17 (0,82-5,55)	171	34	1,51 (0,61-3,70)	196	65
ITALIC ⁸⁹	2,09 (0,63-6,94)	46	9	1,05 (0,31-3,64)	4.000	800	0,25 (0,03-2,22)	133	44
I-LOVE-IT 2 ⁹⁵	1,17 (0,68-1,35)	294	59	0,85 (0,47-1,56)	1.333	267	1,20 (0,59-2,42)	375	125
OPTIDUAL ¹⁰¹	0,66 (0,39-1,11)	147	29	0,89 (0,48-1,67)	1.818	364	0,65 (0,34-3,70)	286	95

IM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RR: riesgo relativo; SCA: síndrome coronario agudo; SLE: *stent* liberador de everolimus.

El desarrollo de los nombres de los estudios se muestra en la lista de abreviaturas y acrónimos del texto principal de la versión original de la guía. El color verde representa beneficio del TAP fuerte respecto al débil. El color rojo representa perjuicio del TAP fuerte respecto al débil. Los números en negro representan un impacto significativo del TAP fuerte respecto al débil dentro de cada estudio.

Los estudios NIPPON e IVUS-XPL no se han incluido porque no se disponía de información sobre la variable isquémica en el momento de escribir este artículo.

Para poder ofrecer una visión clara y comparativa de la evidencia disponible, se han seleccionado estudios que han comparado diferentes inhibidores del P2Y₁₂ o diferentes duraciones del TAPD. En cada grupo aleatorizado de cada uno de los estudios, se ha definido una estrategia de TAP más débil y otra más fuerte, de acuerdo con la mayor o menor eficacia esperada del tratamiento aleatorizado. Se presentan los riesgos relativos de la variable isquémica compuesta, la variable de sangrado y la mortalidad relativa del TAP más fuerte respecto al más débil. Las variables clínicas se han obtenido de datos publicados previamente o directamente de los autores del estudio y se han seleccionado para homogeneizar la definición de las variables entre los estudios clínicos (la definición que se usa de las variables isquémica y hemorrágica se muestra en la siguiente tabla). El impacto de la estrategia de cada estudio se presenta usando el número de pacientes que es necesario tratar (NNT). Este número se ha calculado directamente a partir del cálculo del riesgo relativo, teniendo en cuenta la tasa de eventos de cada población, tal como han descrito previamente Smeeth et al. (*BMJ*. 1999;318:1548-1551). Para que se pueda ampliar estos resultados a las poblaciones de riesgo alto y bajo, se ha definido por consenso la tasa de eventos estándar a 1 año de la siguiente manera: riesgo isquémico a 1 año alto frente a bajo (riesgo isquémico bajo, 2%/año; riesgo isquémico alto, 10%/año), riesgo hemorrágico a 1 año alto frente a bajo (riesgo hemorrágico bajo, 0,5%/año; riesgo hemorrágico alto, 2,5%/año) y riesgo de mortalidad a 1 año alto frente a bajo (riesgo de mortalidad bajo, 1%/año; riesgo de mortalidad alto, 3%/año). Así, el NNT calculado a partir de estas tasas de eventos estandarizadas representan el efecto teórico de cada estrategia investigada entre las poblaciones de riesgo alto y bajo.

^aDefinido como una variable combinada de muerte cardiaca, cardiovascular, vascular o total, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Solo en 1 estudio (ARCTIC-Interruption) esto se definió como muerte total, síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio.

^bDefinido como TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) mayor o menor, TIMI mayor u otro evento hemorrágico moderado o grave.

Tabla web 1B

Estudios que prueban diferentes inhibidores del P2Y12 junto con AAS; TAPD largo frente a TAPD corto o ausencia

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Aleatorización	Variable isquémica	Variable hemorrágica	Variable principal	Resultados
CURE ⁶⁸	Edad > 21 años Angina inestable o IAMSEST; Presentación < 24 h tras el inicio de los síntomas Cambios en ECG compatibles con isquemia o elevación de enzimas cardíacas o troponina I o T > 2 × LSN	Riesgo de sangrado alto Contraindicaciones al tratamiento antitrombótico o al TAP Insuficiencia cardíaca en NYHA IV Hipertensión no controlada Tratamiento con anticoagulantes, clopidogrel, ticlopidina o AINE; tratamiento con un anti-GPIIb/IIIa en los 3 días previos ICP o CABG en los 3 meses previos Historia de trombocitopenia o neutropenia grave	Clopidogrel frente a placebo	Muerte cardíaca, IM o accidente cerebrovascular	Sangrado mayor, definido como un sangrado significativo incapacitante, sangrado intraocular que conduce a la pérdida de visión, sangrado que requiere transfusión de 2 o más unidades de sangre Muerte cardiovascular, IM no fatal o accidente cerebrovascular	El clopidogrel redujo la variable principal en un 20%	
CREDO ⁶⁹	Pacientes mayores de 21 años Pacientes con EC sintomática con evidencia objetiva de isquemia (síntomas de angina, prueba de esfuerzo positiva o cambios en ECG dinámicos con indicación de ICP urgente o electiva, ya sea con angioplastia convencional y/o implante de <i>stent</i> coronario)	Sangrado interno activo o historia de diátesis hemorrágica Estenosis > 50% de la descendente anterior Anatomía coronaria no apta para colocación de <i>stent</i> Procedimiento de intervención programado previamente ICP fallida en las 2 semanas previas IM con onda Q en las 24 h previas Creatinina sérica ≥ 3,0 mg/dl ALT/AST > 3 × LSN Anti-GPIIb/IIIa en los 7 días previos Necesidad de anticoagulación crónica o tratamiento con AINE Contraindicaciones al tratamiento antitrombótico/TAP	TAPD de 28 días frente a 12 meses (clopidogrel + AAS)	Muerte, IM o accidente cerebrovascular	Sangrado mayor, definido como hemorragia intracraneal, sangrado asociado con una disminución de hemoglobina > 5 g/dl, disminución de un 15% o más del hematocrito	Mortalidad total, IM o revascularización urgente del vaso diana	El clopidogrel redujo la variable principal en un 26,9%
CHARISMA ⁷⁸	Pacientes de edad ≥ 45 años con al menos 1 de las siguientes características: Enfermedad coronaria documentada y/o Enfermedad cerebrovascular documentada y/o EAP sintomática documentada y/o Dos factores de riesgo mayores, o 1 factor de riesgo mayor y 2 menores o 3 factores de riesgo menores (factores de riesgo mayores: diabetes mellitus tipo 1 o 2, nefropatía diabética, ITB < 0,9, estenosis carotídea asintomática del ≥ 70%, presencia de 1 o más placas carotídeas; factores de riesgo menores: PAS ≥ 150 mmHg a pesar del tratamiento, hipercolesterolemia primaria, tabaquismo > 15 cigarrillos al día, ser varón de edad ≥ 65 años o mujer de edad ≥ 70)	Necesidad de tratamiento con clopidogrel: SCAEST reciente o tratamiento a largo plazo con clopidogrel según juicio del investigador Necesidad de tratamiento crónico con dosis altas de AAS (> 162 mg/día) o AINE (excepto inhibidores de la COX-2) Tratamiento crónico con otras medicaciones antitrombóticas (p. ej., ACO) Procedimiento de revascularización programado	Clopidogrel frente a placebo	Muerte cardíaca, IM o accidente cerebrovascular	GUSTO grave	Mortalidad cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	Sin diferencias significativas

Continuación

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Aleatorización	Variable isquémica	Variable hemorrágica	Variable principal	Resultados
TRITON ⁷⁷	ICP programada con anatomía conocida para: IAMSEST o angina inestable de riesgo moderado-alto; o IAMCEST de menos de 14 días (isquemia o estrategia Rx); o IAMCEST que requiere ICP	Comorbilidad grave Riesgo alto de sangrado Accidente cerebrovascular hemorrágico previo o cualquier tipo de accidente cerebrovascular de menos de 3 meses Tratamiento con cualquier tienopiridina en los 5 días previos	Prasugrel frente a clopidogrel	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor no relacionado con CABG	Mortalidad cardiovascular, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal	El prasugrel redujo la variable principal en un 19%
PLATO ⁴⁷	SCA, con o sin elevación del segmento ST, con inicio de los síntomas en las 24 h previas. En el SCA sin elevación ST, tienen que cumplirse 2 o más de los siguientes criterios: Cambio en ECG indicativo de isquemia Prueba de biomarcadores positiva, indicativa de necrosis miocárdica Uno de los múltiples factores de riesgo (edad \geq 60 años; IM previo o CABG; EC con estenosis \geq 50% en 2 o más vasos; accidente cerebrovascular isquémico previo, AIT, estenosis carotídea de un 50% o más, revascularización cerebral; diabetes mellitus; enfermedad arterial periférica; disfunción renal crónica, definida como aclaramiento de creatinina $<$ 60 ml/min/1,73 m ² de área de superficie corporal) En el SCA con elevación del ST, tienen que cumplirse 2 de los siguientes criterios: elevación del ST persistente \geq 0,1 mV en 2 o más derivaciones contiguas; bloqueo de rama de nueva aparición; intención de ICP	Cualquier contraindicación al clopidogrel, tratamiento fibrinolítico en las 24 h previas a la aleatorización, necesidad de anticoagulación oral, riesgo aumentado de bradicardia y tratamiento concomitante con un inhibidor o inductor potente del citocromo P450 3A	Ticagrelor frente a clopidogrel	Mortalidad vascular, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor no relacionado con CABG	Mortalidad vascular, IM o accidente cerebrovascular	El ticagrelor redujo la variable principal en un 16%
REAL/ZEST LATE ¹⁰⁰	Pacientes tratados con <i>stents</i> farmacológicos durante 12 meses o más antes del reclutamiento, sin eventos adversos cardiovasculares mayores (IM, accidente cerebrovascular o necesidad de repetir la revascularización) o sangrado mayor desde la colocación del <i>stent</i> , y que estuvieran en TAPD en el momento de la inclusión	Contraindicaciones a los fármacos antiagregantes plaquetarios (p. ej., diátesis hemorrágica concurrente o historia de sangrado mayor), enfermedad vascular concomitante que requiere el uso de clopidogrel (SCA reciente) Esperanza de vida $<$ 1 año	A los 12 meses desde la colocación del <i>stent</i> , interrupción del TAPD frente a continuación del TAPD (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor	Muerte cardiaca o IM	Sin diferencias significativas
PRODIGY ⁹²	Pacientes de edad \geq 18 años Pacientes con 1 o más lesiones coronarias $>$ 50% Pacientes aptos para ICP DVR \geq 2,25 mm Pacientes con EC estable crónica o SCA (IAMSEST o IAMCEST)	Cirugía electiva programada 24 meses después de la ICP (excepto cuando el TAPD se pueda mantener durante el perioperatorio); diátesis hemorrágica; cirugía mayor $<$ 15 días; sangrado activo o accidente cerebrovascular menos de 6 meses antes; necesidad de anticoagulación concomitante o prevista	TAPD de 6 meses frente a 24 meses (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Mortalidad total, IM o accidente cerebrovascular	Sin diferencias significativas

Continuación

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Aleatorización	Variable isquémica	Variable hemorrágica	Variable principal	Resultados
EXCELLENT ⁸⁸	Una o más lesiones nuevas; vaso coronario nativo; DVR \geq 2,25-4,25 mm; estenosis $>$ 50% del diámetro; angina estable, angina inestable, IM reciente, isquemia silente, estudio funcional positivo, cambios en ECG reversibles e indicativos de isquemia	Pacientes con IM de evolución $>$ 72 h Pacientes con FEVI $<$ 25% o <i>shock</i> cardiogénico Portadores de <i>stent</i> en el vaso diana antes de la inclusión Sangrado mayor en los 3 meses previos a la inclusión Cirugía mayor en los 2 meses previos a la inclusión Cirugía electiva programada antes de 12 meses Estenosis $>$ 50% en la descendente anterior Oclusión total crónica Lesiones coronarias en bifurcación que precisan una estrategia programada de doble <i>stent</i>	TAPD de 6 meses frente a 12 meses (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte cardiaca, IM o revascularización del vaso diana por isquemia	El TAPD de 6 meses no fue inferior al de 12 meses
RESET ⁹³	Pacientes de 20-85 años Estenosis coronaria \geq 50% DVR \geq 2,5-4,0 mm Indicación de ICP electiva, angina estable o inestable, IAM	Enfermedad aterosclerótica cerebral o periférica, enfermedad tromboembólica o historia de trombosis del <i>stent</i> Pacientes con FEVI $<$ 40% Lesión reestenótica Oclusión total crónica Enfermedad de la descendente anterior que requiere intervención <i>Shock</i> cardiogénico	TAPD de 3 meses frente a 12 meses (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte cardiovascular, IM, trombosis del <i>stent</i> , revascularización del vaso diana o sangrado	El TAPD de 3 meses no fue inferior al de 12 meses
TRILOGY ACS ⁵⁰	Pacientes con un episodio índice de angina inestable/ IAMSEST en los 10 días previos a la aleatorización Pacientes en tratamiento médico certeza razonable de que no van a someterse a ICP o CABG Están presentes 1 o más de las 4 características específicas de riesgo alto en el momento del episodio de angina inestable/ IAMSEST	La decisión del tratamiento médico se ha tomado después de 72 h del inicio del evento índice y no ha habido tratamiento con clopidogrel en ese plazo. EC no significativa en la angiografía coronaria realizada por el evento índice (ausencia de estenosis \geq 30% en 1 o más vasos nativos) ICP o CABG programada o previa para el tratamiento del evento índice ICP/CABG en los 30 días previos IAMCEST como evento índice <i>Shock</i> cardiogénico, arritmias ventriculares refractarias, insuficiencia cardiaca congestiva en NYHA IV en las 24 h previas Historia de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, AIT, neoplasia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma Historia de sangrado gastrointestinal espontáneo o no espontáneo que requiere hospitalización, excepto si se ha tratado definitivamente y hay baja probabilidad de recurrencia Hemodiálisis o diálisis peritoneal	Prasugrel frente a clopidogrel	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	Sin diferencias significativas

Continuación

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Aleatorización	Variable isquémica	Variable hemorrágica	Variable principal	Resultados
OPTIMIZE ⁹⁰	Angina estable, isquemia silente o SCA de riesgo bajo, definido como angina inestable o IM reciente (en los 30 días previos, pero no agudo)	Aumento de los biomarcadores en el momento del procedimiento del evento índice, y 1 o más lesiones con estenosis > 50% localizadas en un vaso nativo de diámetro > 2,5 mm con indicación de ICP e implante de <i>stent</i> ; IAMCEST que requiere ICP primaria o de rescate; ICP con <i>stent</i> metálico en lesiones no diana en los 6 meses previos al procedimiento índice; tratamiento previo con cualquier SFA; cirugía electiva programada en los primeros 12 meses tras el procedimiento; contraindicación, intolerancia o hipersensibilidad conocida a AAS, clopidogrel o ambos; lesión en injerto de vena safena; reestenosis de un SFA	TAPD de 3 meses frente a 12 meses (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Mortalidad total, IM, accidente cerebrovascular o sangrado mayor	El TAPD de 3 meses no fue inferior al de 12 meses
DAPT ¹⁶	Pacientes mayores de 18 años que se someten a ICP con implante de <i>stent</i>	Colocación de un <i>stent</i> de diámetro < 2,25 o > 4,0 mm; gestación; programación de cirugía que requiere interrupción del TAP en los primeros 30 meses después de la inclusión; esperanza de vida < 3 años; inclusión en otro estudio farmacológico o de dispositivo cuyo protocolo excluya específicamente la participación en otro estudio o incluya la colocación enmascarada de un SFA o un <i>stent</i> metálico diferente de los incluidos en los estudios de TAPD; warfarina o tratamiento anticoagulante similar; hipersensibilidad o alergias a alguno de los fármacos o componentes de los SFA; pacientes tratados con SFA y <i>stent</i> metálico durante el procedimiento índice	A los 12 meses desde la colocación del <i>stent</i> , interrupción del TAPD frente a continuación del TAPD hasta los 30 meses	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	GUSTO moderado o grave	Mortalidad total, IM o accidente cerebrovascular Trombosis del <i>stent</i>	El TAPD de 30 meses redujo las dos variables principales en un 29% y un 71%
DES LATE ¹⁰³	Menos de 12 meses desde el implante de un SFA; ausencia de eventos isquémicos (IM, accidente cerebrovascular, repetición de la ICP) o sangrado mayor desde la ICP; TAPD al momento de la inclusión	Contraindicaciones al TAPD debido a diátesis hemorrágica o historia de sangrado mayor; indicación de TAPD a largo plazo por enfermedad vascular concomitante o SCA reciente	A los 12 meses desde la colocación del <i>stent</i> , interrupción del TAPD frente a continuación del TAPD (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor	Muerte cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	Sin diferencias significativas
ARCTIC- Interruption ⁹⁹	Pacientes mayores de 18 años aptos para ICP con implante programado de 1 o más SFA; sin tratamiento con anti-GPIIb/IIIa en el momento de la aleatorización; capaces de comprender las exigencias del estudio y cumplir los procedimientos y el protocolo del estudio	Anticoagulación con antagonistas de la vitamina K; contraindicación a AAS o clopidogrel, tratamiento con anti-GPIIb/IIIa o dosis altas de AAS/clopidogrel; sangrado activo o reciente o cirugía mayor en las 3 semanas previas; insuficiencia hepática grave; trombocitopenia < 80.000/μl; tratamiento con un anti-GPIIb/IIIa antes de la aleatorización; ICP primaria por IAMCEST; historia de sangrado mayor con contraindicación al TAP; cirugía programada en un plazo < 12 meses; riesgo importante de mal cumplimiento del TAPD	A los 12 meses desde la colocación del <i>stent</i> , interrupción del TAPD frente a continuación del TAPD	Muerte, SCA, accidente cerebrovascular o AIT	STEEPLE mayor o menor	Muerte total, IM, trombosis del <i>stent</i> , accidente cerebrovascular o revascularización urgente	Sin diferencias significativas

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Aleatorización	Variable isquémica	Variable hemorrágica	Variable principal	Resultados
SECURITY ⁹⁴	Pacientes mayores de 18 años; angina estable, definida según la CCS, o angina inestable, definida según la clasificación de Braunwald; pacientes con isquemia silente documentada, tratados con 1 o más SFA de segunda generación en la lesión diana en las últimas 24 h; presencia de 1 o más estenosis <i>de novo</i> \geq 70% en una coronaria nativa; ningún otro SFA implantado antes del procedimiento diana y ningún <i>stent</i> metálico implantado en los 3 meses previos al procedimiento diana	IAMCEST de menos de 48 h de evolución antes del procedimiento, IAMSEST en los 6 meses previos; FEVI < 30%; hipersensibilidad conocida a AAS, tienopiridinas, heparina, fármacos del tipo «-limus», cobalto, cromo, níquel, molibdeno o medio de contraste; lesión diana en injerto de vena safena, reestenosis del <i>stent</i> , descendente anterior no protegida; historia de trombocitopenia significativa con AAS y tienopiridinas; pacientes con enfermedad renal crónica (creatinina > 2 mg/dl); mujeres gestantes o lactantes; sangrado activo o riesgo significativo de sangrado; hipertensión no controlada; esperanza de vida < 24 meses y cualquier condición médica que pueda impedir el seguimiento definido en el protocolo del estudio	TAPD de 6 meses frente a 12 meses (clopidogrel + AAS en la inmensa mayoría)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte cardiaca, IM, accidente cerebrovascular, trombosis del <i>stent</i> definitiva o probable o sangrado mayor	Sin diferencias significativas
PEGASUS ¹⁰⁴	Pacientes de edad \geq 50 años Uno o más de los siguientes criterios: Edad \geq 65 años Diabetes que requiere medicación Segundo IM anterior (más de 1 año antes) EC multivaso AclCr < 60 ml/min Que tolere el AAS y pueda recibir una dosis de 75-150 mg/día	Uso previsto de un inhibidor del P2Y ₁₂ , dipiridamol, cilostazol o anticoagulantes Trastornos de sangrado Historia de accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracraneal, tumor del SNC o anomalía vascular Sangrado gastrointestinal reciente o cirugía mayor Riesgo de bradicardia Diálisis o enfermedad hepática grave	Ticagrelor 90 mg 2 veces al día frente a ticagrelor 60 mg 2 veces al día frente a placebo	Mortalidad cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor	Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	Ticagrelor 90 mg y 60 mg 2 veces al día redujeron la variable principal en un 15 y un 16% respectivamente
DES LATE ¹⁰³	Menos de 12 meses desde la colocación de un SFA; ausencia de eventos isquémicos (IM, accidente cerebrovascular, repetición de ICP) o sangrado mayor desde la ICP; TAPD en el momento de la inclusión	Contraindicaciones al TAPD por diátesis hemorrágica o historia de sangrado mayor; indicación de TAPD a largo plazo por enfermedad vascular concomitante o SCA reciente	A los 12 meses desde la colocación del <i>stent</i> , interrupción del TAPD frente a continuación del TAPD (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor	Muerte cardiaca, IM o accidente cerebrovascular	Sin diferencias significativas
ISAR SAFE ⁹¹	Pacientes tratados con clopidogrel durante 6 meses (\pm 1) tras la ICP con un SFA; consentimiento informado por escrito	Síntomas clínicos, signos de isquemia o lesiones angiográficas que requieren revascularización; sangrado activo; diátesis hemorrágica; historia de sangrado intracraneal; IAMCEST e IAMSEST en los últimos 6 meses tras el SFA; trombosis del <i>stent</i> previa; SFA en descendente anterior en la intervención índice; anticoagulación oral; cirugía mayor programada en los siguientes 6 meses que requiere interrumpir el TAP	TAPD de 6 meses frente a 12 meses (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte total, IM, accidente cerebrovascular, trombosis del <i>stent</i> y sangrado mayor	Sin diferencias significativas

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Aleatorización	Variable isquémica	Variable hemorrágica	Variable principal	Resultados
ITALIC ⁸⁹	Pacientes de edad \geq 18 años, aptos para ICP, con 1 o más SFA Xience V DES (Abbott Vascular Devices: Santa Clara, California, Estados Unidos) implantados en todas las situaciones clínicas excepto ICP primaria por IAM y tratamiento de descendente anterior	Pacientes no respondedores al AAS; implante de un SFA en el último año; concentración plaquetaria conocida $<$ 100.000/ μ l o diátesis hemorrágica conocida; tratamiento de anticoagulación oral o tratamiento con abciximab durante el ingreso; contraindicaciones al AAS o el clopidogrel (prasugrel o ticagrelor); cirugía mayor en las últimas 6 semanas; evidencia de sangrado gastrointestinal o urogenital activo; insuficiencia hepática grave; cualquier cirugía programada dentro del primer año después de la inclusión; enfermedad concomitante grave con una esperanza de vida $<$ 2 años	TAPD de 6 meses frente a 24 meses (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte total, IM, revascularización urgente del vaso diana, accidente cerebrovascular y sangrado mayor	Sin diferencias significativas
I-LOVE-IT 2 ⁹⁵	Pacientes de edad \geq 18 años Cardiopatía isquémica sintomática y/o evidencia objetiva de isquemia miocárdica, incluida la EC estable crónica, y el SCA, incluido el IAMSEST y el IAMCEST Apto para CABG Al menos 1 lesión con estenosis \geq 70%, apto para implante de <i>stent</i> coronario en un vaso con diámetro de referencia de 2,5-4,0 mm Pacientes con EC multilesión o multivaso que deben recibir un tratamiento exitoso (diámetro de la estenosis estimado visualmente $<$ 0%) de la primera lesión tratada antes del tratamiento de otras lesiones Se deben realizar los procedimientos escalonados (programados) en los primeros 30 días después del procedimiento índice	Embarazadas, pacientes que reciben cuidados de enfermería y mujeres que planean gestar en el primer año después del procedimiento Historia de diátesis hemorrágica o coagulopatía Contraindicación al TAP o tratamiento anticoagulante Comorbilidades (cáncer, malignidad conocida, insuficiencia cardíaca congestiva, receptor o candidato de trasplante de órgano) o historia conocida de abuso de sustancias (alcohol, cocaína, heroína, etc.) que pueden provocar falta de cumplimiento del protocolo, confundir la interpretación de los datos o estar asociada a una esperanza de vida limitada ($<$ 1 año) FEVI $<$ 40% <i>Shock</i> cardiogénico o compromiso hemodinámico que requiere vasopresores y/o inotropos o asistencia mecánica Los pacientes con una hipersensibilidad conocida a AAS, heparina, clopidogrel/ticlopidina, aleación de acero inoxidable, cromo-cobalto, rapamicina, polímeros de estireno-butileno-estireno o ácido poliláctico (APL) y/o sensibilidad al contraste a los que no se puede premedicar adecuadamente Cualquier condición médica significativa que a juicio del investigador pueda interferir con la participación óptima del paciente en el estudio Pacientes que están participando en otro estudio de investigación de fármacos o dispositivos o que se encuentren en la fase de inclusión de otros estudios durante el seguimiento Alteración hepática o renal Lesiones extremadamente tortuosas calcificadas Dos o más oclusiones totales crónicas en la mitad proximal de la arteria epicárdica	TAPD de 6 meses frente a 12 meses (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte cardíaca, IM relacionado con el vaso diana o revascularización del vaso diana	El TAPD de 6 meses no fue inferior al de 12 meses

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Aleatorización	Variable isquémica	Variable hemorrágica	Variable principal	Resultados
OPTIDUAL ¹⁰¹	Pacientes con 12 meses de tratamiento con AAS y clopidogrel después del implant de un SFA	SFA en la descendente anterior Anticoagulación oral con derivados cumarínicos Sangrado activo, diátesis hemorrágica o historia de sangrado intracraneal Alergia conocida o intolerancia a las medicaciones del estudio: AAS y clopidogrel Gestación (actual, sospechada o planificada) o prueba de embarazo positiva (es obligatoria la prueba de embarazo negativa para las mujeres que podrían quedarse embarazadas) Incapacidad del paciente para cumplir el protocolo del estudio	A los 12 meses desde la colocación del <i>stent</i> , interrupción del TAPD frente a continuación del TAPD (clopidogrel + AAS)	Mortalidad cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular	TIMI mayor o menor	Muerte total, IM, accidente cerebrovascular o sangrado mayor	Sin diferencias significativas

AAS: ácido acetilsalicílico; AclCr: aclaramiento de creatinina; ACO: anticoagulantes orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AIT: accidente isquémico transitorio; ALT: alanina aminotransferasa; anti-GPIIb/IIIa: antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa; AST: aspartato aminotransferasa; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; COX-2: ciclooxigenasa 2; DVR: diámetro del vaso de referencia; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; ITB: índice tobillo-brazo; LSN: límite superior de la normalidad; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: *stent* farmacológico; SNC: sistema nervioso central; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; STEEPLE: *Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Patients, an International Randomized Evaluation*; TAP: tratamiento antiagregante plaquetario; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. El desarrollo de los nombres de los estudios se muestra en la lista de abreviaturas y acrónimos del texto principal de la versión original de la guía. Los estudios NIPPON e IVUS-XPL no se han incluido porque no se disponía de información sobre la variable isquémica en el momento de escribir este artículo.

(C)ESC 2017

Tabla web 2

Definiciones de sangrado estandarizadas que se usan habitualmente en los estudios clínicos

BARC ¹⁰⁵	TIMI ¹⁰⁶	GUSTO ¹⁰⁷
<i>Tipo 1:</i> sangrado no detectable que no lleva a que el paciente busque atención médica o tratamiento	Mínimo: cualquier sangrado franco que no cumpla los criterios indicados más adelante	Leve: sangrado que no cumple los criterios que se indican más adelante
<i>Tipo 2:</i> cualquier signo manifiesto de hemorragia que no cumpla los criterios de los tipos 3, 4 o 5, pero sí alguno de los siguientes: <i>a)</i> requiere la intervención médica no quirúrgica de un profesional de la salud; <i>b)</i> conduce a la hospitalización o atención de mayor intensidad, o <i>c)</i> lleva a una evaluación clínica	Menor: sangrado clínicamente manifiesto que produce una caída de la hemoglobina de 3 a < 5 g/dl	Moderado: sangrado que requiere transfusión sanguínea, pero no produce inestabilidad hemodinámica
<i>Tipo 3:</i> <i>Tipo 3a:</i> sangrado franco y caída de la hemoglobina de 3 a < 5 g/dl o sangrado con cualquier transfusión <i>Tipo 3b:</i> sangrado franco y caída de la hemoglobina ≥ 5 g/dl, taponamiento cardíaco, sangrado que precisa intervención quirúrgica para controlarlo o fármacos intravenosos vasoactivos <i>Tipo 3c:</i> hemorragia intracraneal o intraocular que comprometa la visión	Mayor: sangrado mortal, sangrado intracraneal o signos clínicos manifiestos de sangrado asociados con una caída de la hemoglobina ≥ 5 g/dl	Grave o que pone en peligro la vida: hemorragia intracraneal o sangrado que produce un deterioro hemodinámico significativo que requiere tratamiento
<i>Tipo 4:</i> sangrado relacionado con la CABG, incluido el sangrado intracraneal perioperatorio en las primeras 48 h, reintervención tras el cierre de la esternotomía para controlar el sangrado, transfusión de 5 o más unidades de sangre entera o hematíes en las primeras 48 h, pérdida por el tubo torácico ≥ 2 l en un periodo de 24 h		
<i>Tipo 5:</i> sangrado mortal <i>Tipo 5a:</i> sangrado mortal probable, sin autopsia ni confirmación por imagen, pero con sospecha clínica <i>Tipo 5b:</i> sangrado mortal claro, sangrado franco o autopsia o confirmación por imagen		

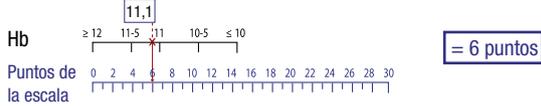
BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; CABG: cirugía de revascularización coronaria; GUSTO: *Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries*; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

FIGURAS DEL ANEXO WEB

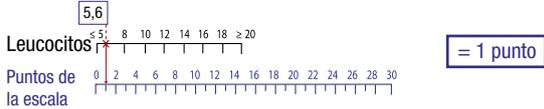
Tutorial sobre el cálculo de la puntuación en la escala PRECISE-DAPT

Ejemplo de caso: paciente de 78 años que se somete a implante de *stent*. La analítica realizada antes de la ICP muestra hemoglobina en 11,1 g/dl, recuento leucocitario de $5,6 \times 10^9$ células/l y aclaramiento de creatinina de 58 ml/min. No se informa de sangrados previos que requiriesen atención médica o tratamiento

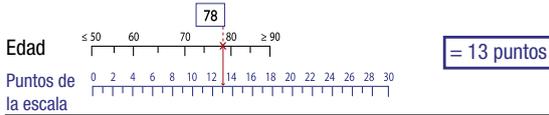
1) Concentración de hemoglobina = 11,1



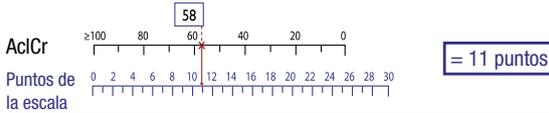
2) Recuento leucocitario = 5,6



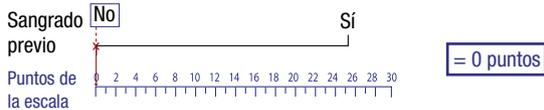
3) Edad = 78



4) Aclaramiento de creatinina = 58

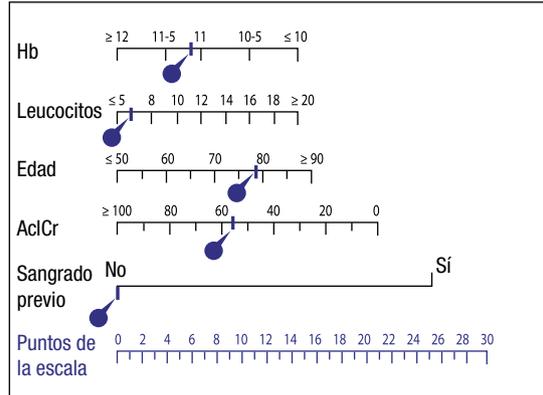


5) Sangrado previo = No



PRECISE-DAPT = 31 puntos (ALTO)

Nomograma de la escala PRECISE-DAPT:



La calculadora automática electrónica de la escala PRECISE-DAPT se encuentra disponible en www.precisedaptscore.com

Figura web 1. Ejemplo del cálculo de la puntuación en la escala PRECISE-DAPT.

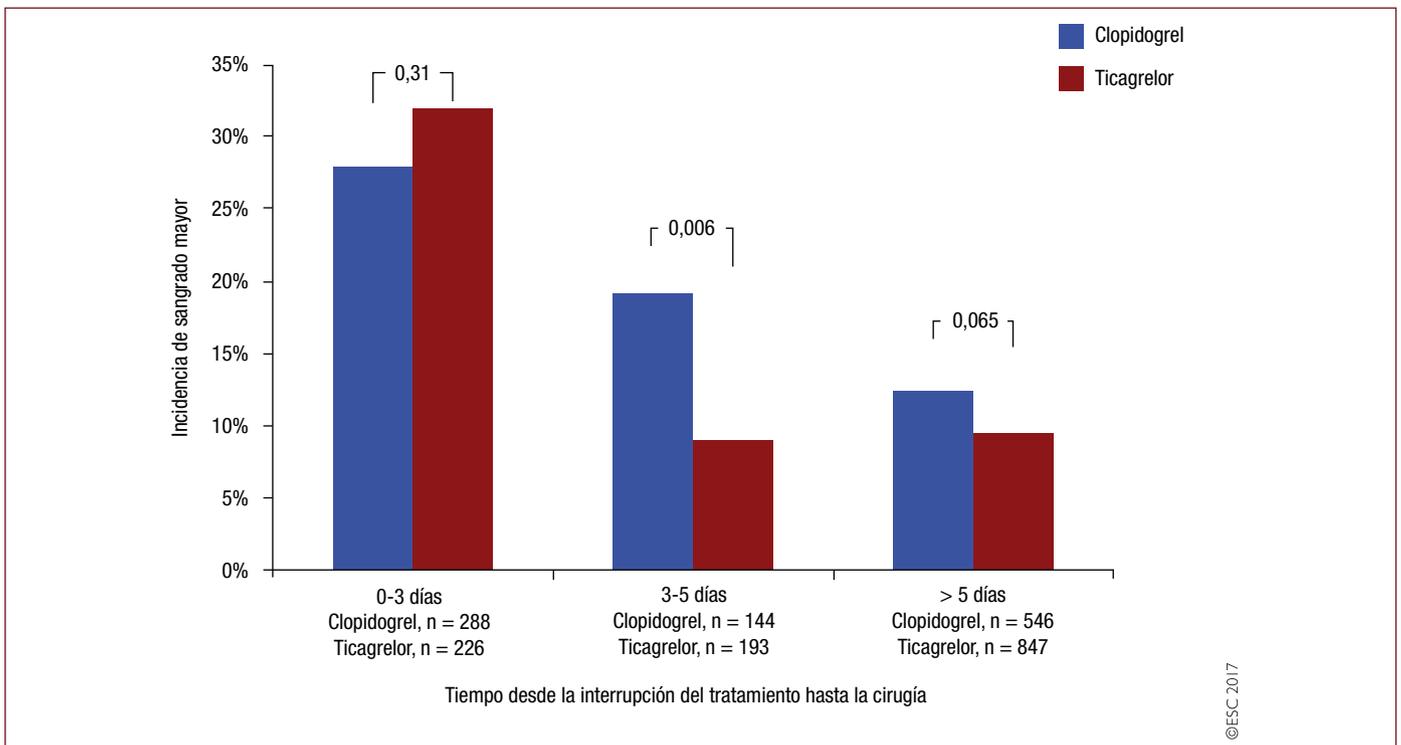


Figura web 2. Complicaciones hemorrágicas mayores asociadas con la cirugía de revascularización coronaria en relación con el tiempo desde la interrupción del ticagrelor y el clopidogrel. Adaptado de Hansson et al.¹⁰⁸.

BIBLIOGRAFÍA WEB

- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniades L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noc M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabate M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35:1957-1970.
- Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Health Statistics 2016. <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm> (1 January 2017).
- British Cardiovascular Intervention Society. <http://www.bcis.org.uk/> (1 January 2017).
- Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, Stefanini GG, Piccolo R, Rat J, Rothenbuhler M, Stortecky S, Raber L, Blochlinger S, Hunziker L, Silber S, Juni P, Serruys PW, Windecker S. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;175:56-65.
- Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, Richardt G, Vranckx P, Serruys PW, Buszman PE, Kelbaek H, Windecker S; RESOLUTE All-Comers Investigators. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1617-1625.
- McAllister KS, Ludman PF, Hulme W, de Belder MA, Stables R, Chowdhary S, Mamas MA, Sperrin M, Buchan IE, British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. A contemporary risk model for predicting 30-day mortality following percutaneous coronary intervention in England and Wales. *Int J Cardiol*. 2016;210:125-132.
- Brennan JM, Curtis JP, Dai D, Fitzgerald S, Khandelwal AK, Spertus JA, Rao SV, Singh M, Shaw RE, Ho KK, Krone RJ, Weintraub WS, Weaver WD, Peterson ED, National Cardiovascular Data Registry. Enhanced mortality risk prediction with a focus on high-risk percutaneous coronary intervention: results from 1,208,137 procedures in the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:790-799.
- Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36:2608-2620.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.
- Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, Stefanini GG, Baumgartner S, Zanchin T, Wenaweser P, Meier B, Juni P, Raber L. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:2167-2176.
- Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, Bresnahan J, Holmes DR Jr. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007;116:2391-2398.
- Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, Wenaweser P, Daemen J, Meier B, Juni P, Serruys PW, Windecker S. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125:1110-1121.
- Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Inoue K, Soga Y, Arita T, Shirai S, Ando K, Kondo K, Sakai K, Goya M, Iwabuchi M, Yokoi H, Nosaka H, Nobuyoshi M. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:468-475.
- Raber L, Wohlwend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P, Cook S, Moschovitis A, Vogel R, Kalesan B, Seiler C, Eberli F, Luscher TF, Meier B, Juni P, Windecker S. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 2011;123:2819-2828.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Daurman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-1780.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Study Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-1323.

19. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-231.
20. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-2891.
21. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, da Costa BR, Mach F, Luscher TF, Meier B, Windecker S, Juni P. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:977-987.
22. Gada H, Kirtane AJ, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Mahaffey KW, Cutlip DE, Sudhir K, Hou L, Koo K, Stone GW. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1263-1266.
23. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klaus V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdmans P, Rademaker-Havinga T, van Es GA, Meier B, Juni P, Windecker S. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:777-789.
24. Wijns W, Steg PG, Mauri L, Kurovski V, Parikh K, Gao R, Bode C, Greenwood JP, Lipsic E, Alamgir F, Rademaker-Havinga T, Boersma E, Radke P, van Leeuwen F, Camenzind E, on behalf of the Protect Steering Committee and Investigators. Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2812-2820.
25. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, van Es GA, Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with STsegment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomized trial. *Lancet*. 2016;387:357-366.
26. Valgimigli M, Sabate M, Kaiser C, Brugaletta S, de la Torre Hernandez JM, Galati S, Cequier A, Eberli F, de Belder A, Serruys PW, Ferrante G. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g6427.
27. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J*. 2013;34:909-919.
28. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Twoyear outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:20-28.
29. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, Zuffi A, Colombo F, Kubajeh M, Cavazza C, Cangiano E, Tebaldi M, Minarelli M, Arcozzi C, Scalone A, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J*. 2010;160:804-811.
30. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Gershlick AH, Darius H, Meredith IT, Ormiston J, Tanguay JF, Windecker S, Garratt KN, Kandzari DE, Lee DP, Simon DI, Iancu AC, Trebacz J, Mauri L; DAPT Study Investigators. Stent thrombosis in drug-eluting or bare-metal stents in patients receiving dual antiplatelet therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1552-1562.
31. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airoldi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805-815.
32. Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M, ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: A pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:426-436.
33. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038-2047.
34. Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myrnes J, Nygard O, Nilsen DW, Klou NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjornerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie O, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen O, Njolstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE, Norstent Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242-1252.
35. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA Jr, Torguson R, Waksman R. Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold: A systematic review and metaanalysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:12-24.
36. Mukete BN, van der Heijden LC, Tandjung K, Baydoun H, Yadav K, Saleh QA, Doggen CJ, Abi Rafeh N, Le Jemtel TH, von Birgelen C. Safety and efficacy of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus durable polymer everolimus-eluting metallic stents assessed at 1-year follow-up: A systematic review and meta-analysis of studies. *Int J Cardiol*. 2016;221:1087-1094.
37. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iniguez A, Sabate M, Windecker S, Onuma Y. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388:2479-2491.
38. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RL, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, Puskas JD, Gummert JF, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 2—optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J*. 2013;34:2873-2886.
39. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1—the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J*. 2013;34:2862-2872.
40. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noisoux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjanath P, Reddy S, Tao L, Olavegaochecha PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366:1489-1497.
41. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:1827-1837.
42. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001;358:870-875.
43. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M; ART Investigators. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracicartery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540-2549.
44. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2013;28:109-116.
45. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2013;112:1576-1579.
46. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, L'atter DA, Ruel M, Gupta M, Yanagawa B, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg*. 2015;15:112.
47. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
48. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527.
49. Lopes RD, Leonardi S, Neely B, Neely ML, Ohman EM, Ardissino D, Hamm CW, Goodman SG, Bhatt DL, White HD, Prabhakaran D, Martinez F, Nicolau JC, Winters KJ, Fox KA, Armstrong PW, Roe MT. Spontaneous MI after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome managed without revascularization: The TRILOGY ACS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1289-1297.
50. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng DC, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Likhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-1309.
51. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KA, Armstrong PW, Prabhakaran D, Hafley G, Likhnygina Y, Boden WE, Hamm C, Clemmensen P, Nicolau JC, Menozzi A, Ruzyllo W, Widimsky P, Oto A, Leiva-Pons J, Pavlides G, Winters KJ, Roe MT, Bhatt DL. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet*. 2013;382:605-613.
52. Guerra E, Ndrepepa G, Schulz S, Byrne R, Hoppmann P, Kufner S, Ibrahim T, Tada T, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Impact of in-hospital stent thrombosis and cerebrovascular accidents on long-term prognosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2014;168:862-868.e1.
53. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys

- PW, the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.
54. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goedel J, Bruskina O, Ulm K, Schomig A, Kastrati A. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*. 2009;30:2714-2721.
 55. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36:3320-3331.
 56. Adriaenssens T, Byrne R. PREvention of late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European effort: PRESTIGE. *Eur Heart J*. 2014;35:2128-2129.
 57. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, Jorgensen E, Kelbaek H, Pilgrim T, Caussin C, Zanchin T, Veugeois A, Abildgaard U, Juni P, Cook S, Koskinas KC, Windecker S, Raber L. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation*. 2016;133:650-660.
 58. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-1671.
 59. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-1089.
 60. Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, May A, Mossmer G, Schomig A. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:15-21.
 61. Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M, Elezi S, Ulm K, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation*. 1997;96:462-467.
 62. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, Staico R, Feres F, Centemero M, Tanajura LF, Abizaid A, Pinto I, Maldonado G, Seixas A, Costa MA, Paes A, Mintz GS, Sousa JE. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab steNT Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation*. 2004;109:861-866.
 63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-1363.
 64. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, Storey RF, Wojdyla DM, Lewis BS, Maurer G, Wallentin L, James SK. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*. 2013;128:1055-1065.
 65. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Gladacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:532-540.
 66. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, Yerkey MW, O'Neill W, Grines CL. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1173-1177.
 67. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
 68. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
 69. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
 70. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
 71. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Cutlip DE, Steg PG, Wiviott SD, Mauri L; DAPT Study Investigators. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2492-2502.
 72. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L, for the DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2211-2221.
 73. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133-1142.
 74. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics- 2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360.
 75. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-782.
 76. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-1864.
 77. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
 78. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
 79. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982-1988.
 80. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:390-399.
 81. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, Wiviott SD, Cohen DJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Braunwald E, Kereiakes DJ, for the DAPT Study Investigators. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J*. 2016;37:378-385.
 82. Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, Kereiakes DJ, Yeh RW. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385:792-798.
 83. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Genereux P, Bhatt DL, Orlandi C, De Servi S, Petrou M, Rapezzi C, Stone GW. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385:2371-2382.
 84. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm471286.htm> (1 January 2017).
 85. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma SK, Pocock SJ, Dangas GD. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1298-1310.
 86. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
 87. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundara DN. Duration of dual antiplatelet therapy: A systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1116-1139.
 88. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-513.
 89. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellat P, Schneeburger M, Maillard L, Bressollette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Darremont O, Le Breton H, Lyuyx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Boschat J, Morice MC. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777-786.
 90. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB, 3rd, Nogueira M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr, Nicoletta EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa

- JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL; OPTIMIZE Trial investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510–2522.
91. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hodenberg E, Wöhrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252–1263.
 92. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015–2026.
 93. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340–1348.
 94. Colombo A, Chieffo A, Frasier A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, Oteo Dominguez JF, Steffanon L, Tarantini G, Presbitero P, Menozzi A, Pucci E, Mauri J, Cesana BM, Giustino G, Sardella G. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086–2097.
 95. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, Li X, Zhao X, Wang H, Zhao X, Li X, Yu P, Zang H, Wang Z, Cao X, Zhang J, Pang W, Li J, Yang Y, Dangas GD. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVEIT 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003145.
 96. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Her AY, Kim YH, Jang Y, Hong MK. 6-Month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1438–1446.
 97. Nakamura M, Aiko J, Shinke T, Okada H, Ando K, Anzai H, Tanaka H, Ueda Y, Nishida Y, Ohira H, Kawaguchi K, Niinuma H, Omiya K, Morita T, Yasaka Y, Inoue K, Ishiwata S, Ochiai M, Yokoi H. 6 months versus 18 months dual antiplatelet treatment for patients underwent bioabsorbable polymer and abluminal coated DES deployment: NIPPON randomized study. European Society of Cardiology Scientific Session, Rome 2016. <https://www.tctmd.com/slide/nipponrandomized-study-6-months-vs-18-months-dual-antiplatelet-treatment-patientsunderwent> (1 January 2017).
 98. Valgimigli M, Ariotti S, Costa F. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus? *Eur Heart J*. 2015;36:1219–1222.
 99. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrie D, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1577–1585.
 100. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362:1374–1382.
 101. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X, Furber A, Leclercq F, Eltchaninoff H, Falquier JF, Henry P, Cattani S, Sebah L, Michel PL, Tuambilangana A, Hammoudi N, Boccara F, Cayla G, Douard H, Diallo A, Berman E, Komajda M, Metzger JP, Vicaut E. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. 2016;37:365–374.
 102. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, Cohen DJ, Cutlip DE, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:138–147.
 103. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129:304–312.
 104. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;373:1274–1275.
 105. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
 106. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142–154.
 107. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673–682.
 108. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016;37:189–197.

13. APÉNDICE

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica

Stephan Windecker (Moderador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Emanuele Barbato (Italia), Héctor Bueno (España), Antonio Coca (España), Jean-Philippe Collet (Francia), Ioan Mircea Coman (Rumanía), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Jüni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Christophe Leclercq (Francia), Theresa McDonagh (Reino Unido), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Iain A. Simpson (Reino Unido) y José Luis Zamorano (España).

Sociedades nacionales de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la actualización ESC 2017 sobre el tratamiento antiagregante plaquetario doble en la enfermedad coronaria, desarrollada en colaboración con la EACTS

Alemania: German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Walter Desmet; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy Stelmashok; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios P. Georghiou; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Erik Lerkevang Grove; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Antonio Tello Montoliu; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Tuomas Kiviniemi; **Francia:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Alexopoulos; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Eugene P. McFadden; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjorg Jona Gudmundsdottir; **Israel:** Israel Heart Society, Eli Lev; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo De Luca; **Kazajistán:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Edmond Haliti; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Birute Petrauskiene; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Rhizlan Cherradi; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Jan Eritsland; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Jurrien M. Ten Berg; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Andrzej Budaj; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Tavares Aguiar; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Tim Kinnaird; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Nebojsa M. Antonijevic; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Christoph Varenhorst; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Dimitri Tsakiris; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko.

14. BIBLIOGRAFÍA

- Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. *Revision of World Population Prospects*. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-1089.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-1521.
- Valgimigli M, Costa F, Byrne R, Haude M, Baumbach A, Windecker S. Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. *EuroIntervention*. 2015;11:68-74.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER III, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nickol D, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; the American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360.
- Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart*. 2012;98:162-168.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-842.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101:2557-2567.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolov S, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzensichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556-2566.
- Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, Cannon CP, Rumsfeld JS, Roe MT, Alexander KP. In-hospital major bleeding during STElevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *Am J Cardiol*. 2011;107:1136-1143.
- Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, Giatti S, Moscarella E, Guastaroba P, De Palma R, Ando G, Oretto G, Zijlstra F, Valgimigli M. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002524.
- Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM, Synergy Trial Investigators. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med*. 2008;23:310-316.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L, DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-1749.
- Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S, Ariti C, Litherland C, Dangas G, Gibson CM, Krucoff MW, Moliterno DJ, Kirtane AJ, Stone GW, Colombo A, Chieffo A, Kini AS, Witzensichler B, Weisz G, Steg PG, Pocock S. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2224-2234.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzensichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714-1722.
- Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg G, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-1034.
- Koskinas KC, Raber L, Zanchin T, Wenaweser P, Storteyer S, Moschovitis A, Khattab AA, Pilgrim T, Blochlinger S, Moro C, Juni P, Meier B, Heg D, Windecker S. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):e002053.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-629.
- Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, Federici F, Ferrari F, Tebaldi M, Luccarelli S, Parrinello G, Ferrari R. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1132-1137.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators TA. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-1309.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan JM, Goedicke J, Silvain J, Angioni P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Daurman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
- Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Christen T, Alocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation*. 2015;131:62-73.
- Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Quequier A, Chetibbi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huhnerfuss M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Sibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016-1027.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenbergh K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-1387.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for STElevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-731.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
- Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation*. 2014;130:1891-1903; discussion 1903.

36. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation*. 2014;130:1904-1914; discussion 1914.
37. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:11-27.
38. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Chucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G; ACTION Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:2507-2516.
39. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
41. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-1864.
42. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare R, Wallentin L, Moliterno D, Armstrong P, White H, Held C, Aylward P, Van de Werf F, Harrington R, Mahaffey K, Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38:804-810.
43. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Brigueri C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465-2476.
44. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1419-1434.
45. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
46. Lorenz RL, Schacky CV, Weber M, Meister W, Kotzur J, Reichardt B, Theisen K, Weber PC. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet*. 1984;1:1261-1264.
47. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108:1682-1687.
48. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95:1218-1222.
49. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, Peters RJ, Fox KA, Avezum A, Gersh BJ, Rupprecht HJ, Yusuf S, Mehta SR. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J*. 2009;30:900-907.
50. Xian Y, Wang TY, McCoy LA, Efron MB, Henry TD, Bach RG, Zettler ME, Baker BA, Fonarow GC, Peterson ED. Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction: insights from the Treatment with ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circulation*. 2015;132:174-181.
51. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, Montalescot G, Hankey GJ, Eikelboom JW, Berger PB, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med*. 2009;150:379-386.
52. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-1243.
53. Montalescot G, Drobinski G, Maclouf J, Maillot F, Salloum J, Ankri A, Kazatchkine M, Eugene L, Thomas D, Grogogeat Y. Evaluation of thromboxane production and complement activation during myocardial ischemia in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1991;84:2054-2062.
54. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72:1177-1184.
55. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124:544-554.
56. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssens P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36:1762-1771.
57. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blinck R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings LK, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, Van Werkum JW, Paganelli F, Price MJ, Waksman R, Gurbel PA, the Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:919-933.
58. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367:2100-2109.
59. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann FJ. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2159-2164.
60. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305:1097-1105.
61. Montalescot G, Vicaut E, Collet JP. Bedside monitoring of antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2013;368:871-872.
62. Lim GB. Antiplatelet therapy. ARCTIC leaves platelet testing out in the cold. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:2.
63. De Miguel Castro A, Nieto AD, Perez de Prado A. Letter by De Miguel Castr et al regarding article, "Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the gauging responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial". *Circulation*. 2012;125:e570; author reply e571-572.
64. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrie D, Belle L, Souteyrand G, Aubry P, Sabouret P, Du Fretay XH, Beygui F, Bonnet JL, Lattuca B, Pouillot C, Varenne O, Boueri Z, Van Belle E, Henry P, Motreff P, Elhadad S, Salem JE, Abtan J, Rousseau H, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016;388:2015-2022.
65. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:1821-1830.
66. Collet JP, Kerneis M, Hulot JS, O'Connor SA, Silvain J, Mansencal N, Brugier D, Abtan J, Barthelemy O, Vignalou JB, Payot L, Rousseau H, Vicaut E, Montalescot G. Point-of-care genetic profiling and/or platelet function testing in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2016;115:382-391.
67. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollub MH, So DY. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012;379:1705-1711.
68. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson G, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302:849-857.
69. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2427-2434.
70. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1708-1713, 1713a-1713b.
71. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033-2038.
72. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS):

- a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:119–125.
73. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475–484.
 74. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714–719.
 75. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256–260.
 76. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiwiot SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989–997.
 77. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1266–1274.
 78. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*. 2015;10:e0124653.
 79. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909–1917.
 80. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S, Campo G, Esposito G, Leonardi S, Vranckx P, Windecker S, Valgimigli M. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J*. 2016;174:95–102.
 81. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilham J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L; Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125:978–986.
 82. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933–2944.
 83. de la Coba Ortiz C, Arguelles Arias F, Martin de Argila de Prados C, Judez Gutierrez J, Linares Rodriguez A, Ortega Alonso A, Rodriguez de Santiago E, Rodriguez-Tellez M, Vera Mendoza MI, Aguilera Castro L, Alvarez Sanchez A, Andrade Bellido RJ, Bao Perez F, Castro Fernandez M, Giganto Tome F. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:207–224.
 84. Kerneis M, Silvain J, Abtan J, Cayla G, O'Connor SA, Barthelemy O, Vignalou JB, Beygui F, Brugier D, Martin R, Collet JP, Montalescot G. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:158–165.
 85. Stone GW, Witzensbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD, ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382:614–623.
 86. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012;125:375–380.
 87. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:13–19.
 88. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L; PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet*. 2010;375:283–293.
 89. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Efron MB, Cohen DJ, Goodman SG, Anstrom KJ, Gupta A, Messenger JC, Wang TY. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:499–508.
 90. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, Schmitt J, Goldstein P. MULTInational non-interventional study of patients with STsegment elevation myocardial infarction treated with PRIMARY Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel—the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:220–229.
 91. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Devereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, Angelidis C, Petousis S, Stakos D, Parissis H, Vavouranakis M, Davlouros P, Goudevenos J, Stefanadis C. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*. 2014;167:68–76 e2.
 92. Franchi F, Faz GT, Rollini F, Park Y, Cho JR, Thano E, Hu J, Kureti M, Aggarwal N, Durairaj A, Been L, Zenni MM, Guzman LA, Suryadevara S, Antoun P, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of switching from prasugrel to ticagrelor: results of the prospective, randomized SWAP-3 study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1089–1098.
 93. Angiolillo DJ, Curzen N, Gurbel P, Vaitkus P, Lipkin F, Li W, Jakubowski JA, Zettler M, Efron MB, Trenk D. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: results of the SWAP-2 study (Switching Anti Platelet-2). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1500–1509.
 94. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, Jakubowski JA, Ojeh CK, Efron MB, SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1017–1023.
 95. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717.
 96. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Nicolli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. *Circulation*. 1998;98:1597–1603.
 97. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126–2132.
 98. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiwiot SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L, DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2211–2221.
 99. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, Oreto G, Zijlstra F, Valgimigli M. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1242–1251.
 100. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505–513.
 101. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbaiah M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015–2026.
 102. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellat P, Schneeberger M, Maillard L, Bressolette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Darremont O, Le Breton H, Lyuyccx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Boschat J, Morice MC. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777–786.
 103. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, Oteo Dominguez JF, Steffanon L, Tarantini G, Presbitero P, Menozzi A, Pucci E, Mauri J, Cesana BM, Giustino G, Sardella G. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086–2097.
 104. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hodenberg E, Wohrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtinger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252–1263.
 105. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REAL Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340–1348.
 106. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB III, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr, Nicoleta

- EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL, OPTIMIZE Trial investigators. Three vs two months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510–2522.
107. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Genereux P, Bhatt DL, Orlandi C, De Servi S, Petrou M, Rapezzi C, Stone GW. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385:2371–2382.
 108. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
 109. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma SK, Pocock SJ, Dangas GD. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1298–1310.
 110. Mauri L, Yeh RW, Kereiakes DJ. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2015;372:1373–1374.
 111. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129:304–312.
 112. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrie D, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1577–1585.
 113. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1116–1139.
 114. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J*. 2013;34:909–919.
 115. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, Cohen DJ, Cutlip DE, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L, DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:138–147.
 116. Sharma A, Sharma SK, Vallakati A, Garg A, Lavie CJ, Mukherjee D, Marmur JD. Duration of dual antiplatelet therapy after various drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol*. 2016;215:157–166.
 117. Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J*. 2016;37:353–364.
 118. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW, ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905–1915.
 119. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2016;387:537–544.
 120. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, de Sousa Almeida M, Campo G, Iniguez A, Sabate M, Windecker S, Onuma Y. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388:2479–2491.
 121. RfEber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppara T, Taniwaki M, Onuma Y, Freixa X, Eberli FR, Serruys PW, Joner M, Sabate M, Windecker S. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1901–1914.
 122. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia del Blanco B, Garcia-Touchard A, Lopez-Minguez JR, Benedetto A, Masotti M, Zueco J, Iniguez A, Velazquez M, Moreno R, Mainar V, Dominguez A, Pomar F, Melgares R, Rivero F, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:23–33.
 123. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, Chen F, Li Z, Han Y, Fu G, Zhao Y, Ge J. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:204–211.
 124. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilili J, Piniack S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381:461–467.
 125. Wöhrle J, Zadura M, Mobius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, Barragan P, Simon JP, Cassel G, Scheller B. SeQuent Please World Wide Registry: clinical results of SeQuent Please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;18:1733–1738.
 126. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, Li X, Zhao X, Wang H, Zhao X, Li X, Yu P, Zang H, Wang Z, Cao X, Zhang J, Pang W, Li J, Yang Y, Dangas GD. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVEIT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003145.
 127. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Her AY, Kim YH, Jang Y, Hong MK. 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1438–1446.
 128. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Gershlick AH, Darius H, Meredith IT, Ormiston J, Tanguay JF, Windecker S, Garratt KN, Kandzari DE, Lee DP, Simon DJ, Iancu AC, Trebacz J, Mauri L, Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113–1121.
 129. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdelloui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC, LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038–2047.
 130. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805–815.
 131. Valgimigli M, Sabate M, Kaiser C, Brugaletta S, de la Torre Hernandez JM, Galatiús S, Cequier A, Eberli F, de Belder A, Serruys PW, Ferrante G. Effects of cobaltchromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g6427.
 132. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, Nilsen DW, Klow NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjornerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie O, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen O, Njolstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE, Norstent Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242–1252.
 133. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, Gomez-Recio M, Masotti M, Velazquez MT, Sanchis J, Garcia-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, Lopez-Minguez JR, Moreu J, Marti V, Moreno R, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1378–1386.
 134. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36:2608–2620.
 135. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA, CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982–1988.
 136. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KA, Armstrong PW, Prabhakaran D, Hafley G, Lokhnygina Y, Boden WE, Hamm C, Clemmensen P, Nicolau J, Menozzi A, Ruzyllo W, Widimsky P, Oto A, Leiva-Pons J, Pavlides G, Winters KJ, Roe MT, Bhatt DL. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet*. 2013;382:605–613.
 137. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlino PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA, TRA 2_P-TIMI 50 Steering Committee Investigators. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2_P-TIMI 50 trial. *Lancet*. 2012;380:1317–1324.
 138. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilili J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690–697.
 139. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133–1142.
 140. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719–2728.

141. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:390–399.
142. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;201:179–181.
143. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani LB, Ferres F, Abizaid A, Gilard M, Morice M, Valgimigli M, Hong M, Kim B, Jang Y, Kim H, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, White, Bhatt DL, Stone GW. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38:1034–1043.
144. Magnani G, Storey RF, Steg G, Bhatt DL, Cohen M, Kuder J, Im K, Aylward P, Ardissino D, Isaza D, Parkhomenko A, Goudev AR, Dellborg M, Kontny F, Corbalan R, Medina F, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Bonaca MP. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J*. 2016;37:400–408.
145. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2732–2740.
146. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2015;12:1239–1245.
147. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110:1202–1208.
148. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, Lather DA, Ruel M, Gupta M, Yanagawa B, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg*. 2015;15:112.
149. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2013;28:109–116.
150. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672–684.
151. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, Lenarz LA. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:388–396.
152. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016;37:189–197.
153. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:849–856.
154. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy*. 2008;28:376–392.
155. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinowski V, Tekkis P, Foale R, Casula R, Glenville B, Darzi A. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart*. 2006;92:531–532.
156. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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 of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–2619.
157. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Brigris CR, Despotis GJ, Jointer K, Clough ER, Society of Thoracic Surgeons. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1761–1781.
158. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009;30:1964–1977.
159. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patel SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577–2585.
160. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol*. 2016;1:921–928.
161. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–2619.
162. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
163. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;115:376–385.
164. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, Cooper DJ, Marasco S, McNeil J, Bussieres JS, Wallace S, Atacas Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:728–737.
165. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT, the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1986–1990.
166. Hansson EC, Shams Hakimi C, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*. 2014;112:570–575.
167. Martin AC, Berndt C, Calmette L, Philip I, Decouture B, Gaussem P, Gouin-Thibault I, Samama CM, Bachelot-Loza C, Godier A. The effectiveness of platelet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of platelet aggregation: an in-vitro study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:361–367.
168. O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, Martin R, Kerneis M, Abtan J, Brugier D, Silvain J, Barthelemy O, Leprince P, Montalescot G, Collet JP; ACTION Study Group. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002786.
169. Malm C, Hansson E, A' kesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016;117:309–315.
170. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, Tantry U, Gurbel PA. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1730–1737.
171. Hansson EC, Malm CJ, Hesse C, Hornestam B, Dellborg M, Rexius H, Jeppsson A. Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;51:633–637.
172. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1994–2002.
173. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:123–129.
174. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014;113:970–976.
175. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:261–269.
176. Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PW, Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Henskens YM, van der Meijden PE. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:11–17.
177. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2013;112:1576–1579.
178. Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, De Amicis V, Vosa C. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary artery bypass occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart*. 2012;98:1710–1715.
179. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P,

- Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404-1413.
180. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527.
181. Prami T, Khanfir H, Deleskog A, Hasvold P, Kyto V, Reissell E, Airaksinen J. Clinical factors associated with initiation of and persistence with ADP receptorinhibiting oral antiplatelet treatment after acute coronary syndrome: a nationwide cohort study from Finland. *BMJ Open*. 2016;6:e012604.
182. Iannaccone M, Quadri G, Taha S, D'Ascenzo F, Montefusco A, Omede P, Jang IK, Niccoli G, Souteyrand G, Yundai C, Toutouzias K, Benedetto S, Barbero U, Annone U, Lonni E, Imori Y, Biondi-Zoccai G, Templin C, Moretti C, Luscher TF, Gaita F. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1128-1137.
183. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. 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*. 2009;374:1967-1974.
184. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-1441.
185. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634-640.
186. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-2789.
187. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, De Caterina R, Dorian P, Easton JD, Erol C, Ezekowitz JA, Gersh BJ, Granger CB, Hohnloser SH, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Mohan P, Vinereanu D, Alexander JH. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1749-1758.
188. Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, Besley D, Krol GD, Froehlich JB, Kaatz S. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI(2) experience. *Thromb Res*. 2014;134:294-299.
189. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2199-2204.
190. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387:2302-2311.
191. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GYH, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434.
192. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060-2066.
193. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, WOEST Study Investigators. 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.
194. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FWA, Wildgoose P, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Jain P, Lip GYH, Cohen M, Peterson ED, Fox KAA. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation*. 2017;135:323-333.
195. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hopmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619-1629.
196. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1185-1193.
197. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981-989.
198. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sorensen R, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129:1577-1585.
199. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
200. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GP, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, for the ROCKET-AF Study Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
201. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
202. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, for the ENGAGE-AF-TIMI 48 Study Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
203. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310:1462-1472.
204. Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Ferlini M, Vranckx P, Valgimigli M, ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: A pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:426-436.
205. Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, lung B, Kjeldsen KP, Longirois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383-2431.
206. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2008;140:496-504.
207. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN, American College of Cardiology, American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e77-137.
208. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, Huber K, Ay C, Lordkipanidze M, De Caterina R, Kolh P, Mahla E, Gersh BJ. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;DOI: <https://doi.org/10.1177/2048872615585516>.
209. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, Dick AW. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2012;255:696-702.
210. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattoni D, Capodanno D, Buffoli F, PARolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurengli G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G, Italian Society of Invasive Cardiology, Italian Association of Hospital Cardiologists, Italian Society for Cardiac Surgery, Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery, Italian Association of Hospital Surgeons, Italian Society of Surgery, Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Lombard Society of Surgery, Italian Society of Maxillofacial Surgery, Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics, Italian Society of Thoracic Surgeons, Italian Society of Urology, Italian Society of Orthopaedics and Traumatology, Italian Society of Periodontology, Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia, Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia, Society of Ophthalmology Lombardia. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014;10:38-46.
211. Chapman TW, Bowley DM, Lambert AW, Walker AJ, Ashley SA, Wilkins DC. Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22:478-479.
212. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest*. 2006;129:734-737.

213. Moore M, Power M. Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. *Anesthesiology*. 2004;101:792–794.
214. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399–414.
215. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2004;17:21–27.
216. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhubl SR, Jeremias A, Sonel A, Browne K, Barsness G, Cohen DJ. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:920–927.
217. van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, Hoeks SE, Schenkeveld L, de Jaegere PP, Bax JJ, van Domburg RT, Serruys PW, Poldermans D. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2009;104:1229–1234.
218. Diamantis T, Tsiminikakis N, Skordylaki A, Samiotaki F, Vernadakis S, Bongiorno C, Tsagarakis N, Marikakis F, Bramis J, Bastounis E. Alterations of hemostasis after laparoscopic and open surgery. *Hematology*. 2007;12:561–570.
219. Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, Hillis GS, Croal B, Greaves M, Brittenen J. Platelet activation, myocardial ischemic events and postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2028–2035.
220. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115:813–818.
221. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e44–122.
222. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:e159–241.
223. Brar SS, Kim J, Brar SK, Zedegan R, Ree M, Liu IL, Mansukhani P, Aharonian V, Hyett R, Shen AY. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2220–2227.
224. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159–168.
225. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, Andreotti F, Kowalewski M, Kandzari DE, Kereiakes DJ, Waksman R, Mauri L, Meredith IT, Finn AV, Kim HS, Kubica J, Suryapranata H, Aprami TM, Di Pasquale G, von Birgelen C, Kedhi E. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6530.
226. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, Jensen LO, Sorensen HT, Botker HE, Maeng M. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2622–2632.
227. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Maddox TM, Hawn MT. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg*. 2016;263:924–930.
228. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastirali A, Knutti J, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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 of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:517–592.
229. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010;104:285–291.
230. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. *Pharmacol Ther*. 2016;159:102–109.
231. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutrya M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ, BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:265–274.
232. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:131–142.
233. Dimitrova G, Tulman DB, Bergese SD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2012;4:153–167.
234. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1288–1294.
235. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BR, Dambink JH, Hautvast RW, Verheugt FW, ten Berg JM. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1399–1409.
236. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126–2130.
237. Bay C, Cyr PL, Jensen I. Estimating the value of cangrelor from eliminating preloading in coronary artery bypass graft (CABG) patients. *Value Health*. 2014;17:A480.
238. De Servi S, Morici N, Boschetti E, Rossini R, Martina P, Musumeci G, D'Urbano M, Lazzari L, La Vecchia C, Senni M, Klugmann S, Savonitto S. Bridge therapy or standard treatment for urgent surgery after coronary stent implantation: analysis of 314 patients. *Vascul Pharmacol*. 2016;80:85–90.
239. Voeltz MD, Manoukian SV. Cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: the BRIDGE study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:811–816.
240. Sawaya FJ, Morice MC, Spaziano M, Mehran R, Didier R, Roy A, Valgimigli M, Kim HS, Woo Park K, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Colombo A, Chieffo A, Giustino G, Stone GW, Bhatt DL, Palmerini T, Gilard M. Short-versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in women versus men: A sex-specific patient-level pooled-analysis of six randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:178–189.
241. Gargiulo G, Ariotti S, Santucci A, Piccolo R, Baldo A, Franzone A, Magnani G, Marino M, Esposito G, Windecker S, Valgimigli M. Impact of sex on 2-year clinical outcomes in patients treated with 6-month or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: a pre-specified analysis from the PRODIGY trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1780–1789.
242. Meredith IT, Tanguay JF, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Yeh RW, Garratt KN, Lee DP, Steg PG, Weaver WD, Holmes DR Jr, Brindis RG, Trebacz J, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L, DAPT Study Investigators. Diabetes mellitus and prevention of late myocardial infarction after coronary stenting in the Randomized Dual Antiplatelet Therapy study. *Circulation*. 2016;133:1772–1782.
243. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197–1206.
244. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA; CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009;30:192–201.
245. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2 P-TIMI 50). *Circulation*. 2016;133:997–1005.
246. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:795–803.
247. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Gilard M, Morice MC, Sawaya F, Sardella G, Genereux P, Redfors B, Leon MB, Bhatt DL, Stone GW, Colombo A. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1851–1864.
248. Armstrong EJ, Sab S, Singh GD, Lim W, Yeo KK, Waldo SW, Patel M, Reeves R, MacGregor JS, Low RI, Shunk KA, Mahmud E, Rogers JH. Predictors and outcomes of recurrent stent thrombosis: results from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1105–1113.
249. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL, Weiss TW, Collet JP, Andreotti F, Gulba DC, Lip GY, Husted S, Vilahur G, Morais J, Verheugt FW, Lanas A, Al-Shahi Salman R, Steg PG, Huber K; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2016; 38:1455–1462.
250. Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ, Chhatrivala AK, Salisbury AC, Yeh RW, Kosiborod M, Wang TY, Alexander KP, Gosch K, Cohen DJ, Spertus JA, Bach RG. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2130–2138.