

Editorial

Tratamiento antitrombótico combinado triple: arriesgado pero a veces necesario



Triple Antithrombotic Therapy: Risky but Sometimes Necessary

Rikke Sørensen* y Gunnar Gislason

Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Copenhagen, Dinamarca

Historia del artículo:

On-line el 28 de noviembre de 2013

La terapia antitrombótica es el tratamiento fundamental para prevenir las complicaciones tromboticas y la muerte en varios trastornos cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular (FA) y el ictus. La doble inhibición de la agregación plaquetaria combinando ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de P2Y₁₂ ha resultado de la máxima eficacia en pacientes con un infarto de miocardio (IM) reciente o tras una intervención coronaria percutánea (ICP)¹⁻³, mientras que la anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K (AVK) o con los nuevos anticoagulantes orales (NACO: rivaroxabán, apixabán o dabigatrán) es de la máxima eficacia en la FA⁴⁻⁷. La anticoagulación oral a largo plazo con AVK se recomienda también para pacientes con válvulas cardiacas mecánicas.

La seguridad y la eficacia de diferentes pautas de tratamiento antitrombótico se han evaluado en ensayos aleatorizados en los que se ha explorado tratamientos en pacientes con clara indicación para el tratamiento antitrombótico, como el síndrome coronario agudo (SCA) o la FA^{1-3,5-7}. Sin embargo, la necesidad de una protección antitrombótica puede cambiar con el tiempo debido a cambios temporales en el riesgo basal del paciente, por ejemplo, después de una ICP, la colocación de una válvula cardiaca artificial, la aparición de tromboembolia venosa o un ictus. Aproximadamente un 6-8% de los pacientes con SCA tienen una indicación para la anticoagulación oral, mientras que en un 20-30% de los pacientes con FA concurre una cardiopatía isquémica. Por consiguiente, con frecuencia se solicita la combinación de un tratamiento doble antiagregante plaquetario y de anticoagulación oral^{8,9}. El tratamiento combinado triple, definido como el empleo de AAS, un inhibidor de P2Y₁₂ y anticoagulación oral, puede estar indicado para algunos pacientes, pero suele utilizarse durante corto tiempo; la situación clínica más característica es la de un paciente con una indicación clara para la anticoagulación oral que sufre un infarto agudo de miocardio o se trata mediante ICP. El empleo combinado de anticoagulación oral y tratamiento antiagregante plaquetario aumenta el riesgo de hemorragia tanto si se plantea un tratamiento triple con AVK, AAS y clopidogrel como si se opta por una terapia triple con un NACO¹⁰⁻¹⁴. El conocimiento y la experiencia con los NACO en la terapia triple son muy escasos y, puesto que la concomitancia de una cardiopatía isquémica es frecuente en los pacientes con FA, el riesgo hemorrágico asociado a

la terapia triple con NACO es una cuestión clínica importante. La aparición de una hemorragia se sigue de un aumento del riesgo de trombosis y muerte, por lo que el tratamiento antitrombótico combinado triple debe limitarse al periodo más corto posible y debe precederse siempre de una evaluación individualizada del riesgo de hemorragia¹⁵.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO COMBINADO DOBLE

En los pacientes con IM e ICP, el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble con AAS y clopidogrel se ha recomendado desde 2001 para prevenir complicaciones como la trombosis del *stent*, el IM recurrente y el ictus¹. Posteriormente se han desarrollado otros dos inhibidores de P2Y₁₂, prasugrel y ticagrelor, que se han introducido en la práctica clínica^{2,3}. El prasugrel y el ticagrelor han resultado más eficaces que el clopidogrel en el SCA, con menos variación de la inhibición plaquetaria, y se recomiendan actualmente como los inhibidores de P2Y₁₂ preferidos tras un IM^{2,3,9}.

ANTICOAGULACIÓN

Se recomienda la anticoagulación para pacientes con FA y riesgo elevado de ictus; dicho riesgo se evalúa con facilidad empleando un esquema de estratificación del riesgo como la puntuación CHA₂DS₂VASc, que incluye diversas características basales (insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años [puntuación doble], diabetes mellitus, ictus [puntuación doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo [femenino]). Se recomienda la anticoagulación para la mayoría de los pacientes con CHA₂DS₂VASc ≥ 1 (excepto los pacientes a los que se asigna 1 punto por sexo femenino), pero puede estar indicada también para otros trastornos como la tromboembolia venosa o en pacientes con válvulas cardiacas protésicas^{4,15}. Anteriormente, el empleo de AVK era la anticoagulación oral preferida pero, tras la introducción de los NACO, estos han pasado a estar recomendados actualmente como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con FA, debido a su perfil de efectos secundarios más favorable, con menos riesgo de hemorragias intracerebrales¹⁵. En los pacientes con tromboembolia venosa, puede usarse rivaroxabán o un AVK,

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV, Dinamarca.
Correo electrónico: rs@heart.dk (R. Sørensen).

mientras que el empleo de AVK hoy es la única opción válida para los pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO COMBINADO TRIPLE

La eficacia y la seguridad de la terapia triple se han descrito principalmente en estudios observacionales o ensayos aleatorizados más pequeños, y la mayoría de los estudios han descrito combinaciones de AAS, clopidogrel y AVK^{10,11,16,17}. Tan solo en unos pocos estudios se han examinado combinaciones de AAS, clopidogrel y NACO^{12,14,18}, y un estudio ha evaluado la combinación de AAS, prasugrel y AVK¹⁹. Sin embargo, estos estudios son difíciles de comparar debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas (pacientes estables e inestables, diferencias en la edad y la gravedad de la comorbilidad) y el uso de definiciones diferentes de la hemorragia y de los resultados clínicos.

Terapia triple: ácido acetilsalicílico, clopidogrel y antagonista de la vitamina K

La incidencia bruta de hemorragias mayores en los estudios de la terapia triple (AAS, clopidogrel y AVK) oscila entre el 5 y el 15%, y en la mayoría de los casos se sitúa en un valor superior al 10% por año^{10,11,16,17}. Ha resultado difícil establecer la concordancia entre el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento combinado doble con un AVK y el uso de AAS o clopidogrel^{10,16,17,20}. En dos estudios observacionales a gran escala y de ámbito nacional, se ha observado un riesgo de hemorragia asociado al tratamiento con AVK y clopidogrel casi igual de alto que con la terapia triple, pero un ensayo aleatorizado recientemente publicado de 573 pacientes tratados con ICP (el ensayo *What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting* [WOEST]), e indicación de anticoagulación oral observó una reducción del riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con AVK en combinación con clopidogrel respecto a los tratados con la terapia triple (el 6,5 frente al 12,7%; $p = 0,01$)^{10,21}. Que nosotros sepamos, el estudio WOEST es el primer ensayo aleatorizado en el que se evalúa la seguridad de la terapia triple frente al tratamiento combinado doble con AVK y clopidogrel. En el estudio, la incidencia de hemorragia fue relativamente alta (terapia triple, 15,8%; AVK y clopidogrel, 6,5%), pero no mostró una diferencia notable respecto a la de los pacientes de la práctica clínica real de estudios observacionales amplios^{10,11,21}. Es de destacar que el ensayo observó en el grupo tratado con AVK y clopidogrel una mortalidad por cualquier causa inferior a la de la terapia triple, lo cual podría explicarse por un menor número de hemorragias y el consiguiente menor riesgo de trombosis y muerte¹¹. No hay estudios aleatorizados de la terapia triple que hayan dispuesto de la potencia estadística necesaria para evaluar la mortalidad y la frecuencia de trombosis de *stent*. En dos estudios observacionales, se observó un riesgo de episodios trombóticos con la terapia triple comparable con lo observado usando un AVK combinado con un fármaco antiagregante plaquetario (AAS o clopidogrel), aunque no se evaluó la trombosis del *stent*^{16,21}. El ensayo WOEST no tuvo la potencia estadística necesaria para detectar diferencias en las tasas de mortalidad o de trombosis (su principal interés fue la muerte, la trombosis del *stent* y el IM recurrente), pero el número de episodios observado fue tranquilizador, con una reducción de la mortalidad por cualquier causa que fue del 2,5% en el grupo de tratamiento combinado doble, en comparación con el 6,3% del grupo de tratamiento combinado triple ($p = 0,03$), y sin aumento de los casos de IM recurrente, ictus o trombosis del *stent* en el grupo de tratamiento doble¹¹.

Terapia triple: ácido acetilsalicílico, prasugrel y un antagonista de la vitamina K

Un estudio ha descrito el empleo de prasugrel en la terapia triple, y no hay ninguno que haya descrito el uso de ticagrelor en un tratamiento combinado triple^{9,19}. La utilización de prasugrel en la terapia triple con AAS y AVK se comparó con el tratamiento combinado triple formado por AAS, clopidogrel y AVK ($n = 377$; 21 pacientes recibieron prasugrel). Se administró prasugrel en una de las siguientes situaciones: *a*) alta reactividad plaquetaria (evaluada mediante pruebas de función); *b*) riesgo alto de trombosis del *stent* (comorbilidades, complejidad de la lesión, trombosis del *stent* durante el tratamiento con clopidogrel); *c*) SCA en pacientes a los que no se había cambiado el tratamiento a clopidogrel, y *d*) alergia al clopidogrel. Se produjeron hemorragias en el 28,6% de los pacientes tratados con prasugrel-terapia triple y en el 6,7% de los tratados con clopidogrel-terapia triple, y se confirmó un aumento del riesgo en el análisis ajustado (*hazard ratio* [HR] = 3,2; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,1-9,1; $p = 0,03$). No hubo diferencias en los episodios trombóticos.

Terapia triple: ácido acetilsalicílico, clopidogrel y nuevos anticoagulantes orales

La terapia triple con rivaroxabán, apixabán o dabigatrán etexilato combinados con AAS y clopidogrel se ha evaluado en pacientes con SCA para explorar si una anticoagulación prolongada puede reducir el riesgo residual de trombosis en pacientes con IM^{13,14,22}. El apixabán se añadió al AAS y el clopidogrel en dosis terapéuticas (5 mg dos veces al día), mientras que el rivaroxabán se utilizó en dosis inferiores a las recomendadas para la anticoagulación oral (2,5 o 5,0 mg/día). El dabigatrán se evaluó en un ensayo de fase II a diferentes dosis (50, 75, 110 y 150 mg dos veces al día)^{13,14,22}.

Rivaroxabán en la terapia triple

El ensayo realizado para evaluar la terapia triple con rivaroxabán, AAS y clopidogrel en comparación con AAS y clopidogrel utilizó rivaroxabán en dosis inferiores a las terapéuticas (anticoagulantes), puesto que un ensayo de fase II de determinación de dosis había observado un aumento de las hemorragias dependiente de las dosis con el uso de dosis más altas (tasas de hemorragia del 15,3% con 20 mg, el 12,7% con 15 mg, el 10,9% con 10 mg, el 6,1% con 5 mg y el 3,3% con placebo)¹⁸. El resultado del estudio fue el siguiente: reducción del objetivo combinado formado por muerte cardiovascular, IM e ictus en los grupos tratados con rivaroxabán, pero aumento de las hemorragias mayores según criterios TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (el 2,1% con rivaroxabán frente al 0,6% con placebo; $p < 0,001$). Las tasas de hemorragia intracerebral con rivaroxabán fueron del 0,6 frente al 0,2% con placebo. Además, rivaroxabán 2,5 mg redujo la mortalidad por todas las causas¹³.

Apixabán en la terapia triple

El ensayo que evaluó la terapia triple de apixabán, AAS y clopidogrel en comparación con AAS y clopidogrel utilizó dosis anticoagulantes de apixabán plenas (5 mg dos veces al día). El objetivo primario de eficacia fue la combinación de muerte cardiovascular, IM e ictus y el objetivo de seguridad, la hemorragia mayor (definición de hemorragia mayor TIMI). Tras haber incluido en la asignación aleatoria a aproximadamente 7.000 pacientes, el estudio se interrumpió prematuramente debido a un exceso de

hemorragias en el grupo de apixabán (el 1,3% del grupo de apixabán frente al 0,5% del grupo placebo; $p = 0,001$), sin que hubiera un efecto beneficioso en el objetivo de eficacia¹⁴.

Dabigatrán en la terapia triple

Se estudió el dabigatrán en el SCA mediante un ensayo de fase II, que observó un mayor número de hemorragias en los pacientes

tratados con dabigatrán (aumento de la hemorragia dependiente de la dosis con dabigatrán: 50 mg, 3,5%; 75 mg, 4,3%; 110 mg, 7,9%, y 150 mg, 7,8%)²². No se han iniciado ensayos de fase III. Sin embargo, se permitió el empleo adicional de un tratamiento antiagregante plaquetario en el estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), en el que el 38,4% de los pacientes utilizaron en algún momento del periodo de estudio un tratamiento antiagregante plaquetario. Un análisis

Recomendaciones para la asistencia cotidiana con terapia triple

1. Evaluar la indicación de anticoagulación oral

¿Es clara y persistente?

Las indicaciones más frecuentes para la anticoagulación oral son: FA, tromboembolia venosa, válvulas cardíacas protésicas. La anticoagulación oral en pacientes con FA suele recomendarse si la puntuación CHA₂DS₂VASc es ≥ 1 (a menos que se haya asignado 1 punto por el sexo femenino). La duración de la anticoagulación oral en la tromboembolia venosa depende de factores como la predisposición, la causa y los antecedentes.

2. Evaluar la indicación de tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble

¿Hay síndrome coronario agudo?

En caso de ICP, ¿qué tipo de *stent*?

Se recomienda una terapia triple durante 1-12 meses (según el riesgo hemorrágico). *Sin IM*: *stent* metálico sin recubrimiento, 1 mes de terapia triple; *stents* liberadores de fármacos, 3-6 meses de terapia triple (según el tipo de *stent*). *Con IM*: 12 meses de terapia triple, pero en caso de riesgo hemorrágico elevado, un periodo más breve.

3. Evaluar el riesgo hemorrágico

El riesgo hemorrágico se puede evaluar, por ejemplo, mediante el *score* HAS-BLED. Una puntuación HAS-BLED ≥ 3 se asocia a un riesgo alto.

4. Determinar la duración de la terapia triple

La terapia triple debe ser lo más breve posible. La decisión debe basarse en la duración prevista de la anticoagulación oral (temporal o de por vida), la duración prevista del tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (según la presencia de IM o un *stent*), el riesgo hemorrágico del paciente y consideraciones clínicas generales, como la adherencia y las comorbilidades.

5. Cuestiones que aclarar al utilizar una terapia triple

- ¿El paciente recibe tratamiento con prasugrel o ticagrelor? En caso afirmativo, cambiar a clopidogrel.
- ¿El paciente recibe tratamiento con apixabán o rivaroxabán? En caso afirmativo, cambiar a dabigatrán 110 mg dos veces al día o AVK.
- ¿El paciente recibe tratamiento con dabigatrán 150 mg? En caso afirmativo, cambiar a dabigatrán 110 mg dos veces al día o AVK.
- ¿Se han programado controles de INR? Se recomienda una INR entre 2,0 y 2,5.
- ¿Se ha prescrito protección gástrica? Se recomienda protección gástrica con IBP.
- ¿Plan de interrupción de la terapia triple? La terapia triple debe ser lo más breve posible.

de subestudio confirmó los resultados del análisis principal, en cuanto a que dabigatrán 110 mg dos veces al día no era inferior a la warfarina, con menor frecuencia de hemorragias, independientemente del uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. De los tratados con dabigatrán 150 mg, en los pacientes sin tratamiento antiagregante plaquetario se produjeron con menor frecuencia episodios del objetivo de eficacia, y hubo una reducción del efecto beneficioso en los pacientes que recibían tratamiento antiagregante plaquetario. Un análisis dependiente del tiempo mostró un aumento del riesgo de hemorragia asociado al uso de antiagregantes plaquetarios, y dicho riesgo se acentuaba al aumentar el número de fármacos de este tipo (tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, HR = 2,31; IC95%, 1,79-2,98; para un solo antiagregante plaquetario, tomando como referencia el uso de ningún antiagregante plaquetario, HR = 1,60; IC95%, 1,42-1,82)^{7,12}. Dado que estos datos se basan en un subestudio y no estaban preespecificados en el protocolo del estudio, la interpretación de los resultados debe hacerse con precaución.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO COMBINADO TRIPLE: RESUMEN Y DISCUSIÓN

Resumen

El uso de una terapia triple puede estar indicado durante periodos cortos para prevenir los episodios trombóticos graves como ictus, IM recurrente, trombosis de *stent* y muerte. La terapia triple debe usarse solamente durante el lapso en que el riesgo de trombosis es alto; actualmente se recomienda un máximo de 12 meses para los pacientes con indicación de anticoagulación oral que han sufrido un IM^{8,9,15}.

Todas las combinaciones de anticoagulantes orales (AVK, rivaroxabán, apixabán o dabigatrán), AAS y un inhibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel o prasugrel) aumentan el riesgo de hemorragia, pero la comparación directa de las tasas de hemorragia resulta difícil debido a las diferencias en diseño y variables de resultado de los estudios. El aumento del número de fármacos antitrombóticos utilizados en las combinaciones acentúa el riesgo de hemorragia, al igual que el aumento de dosis de los NACO^{10,12-14,18,21,22}.

Un episodio de hemorragia se sigue de un aumento del riesgo de trombosis y muerte, lo cual podría explicar el efecto beneficioso en la mortalidad por cualquier causa que se obtiene con dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg) en combinación con AAS y clopidogrel para pacientes con SCA, pero no cuando se usan dosis altas, y la reducción de la mortalidad hallada en el ensayo WOEST en pacientes tratados con una terapia combinada doble con un AVK, en comparación con los que recibieron una terapia combinada triple (en ambos casos, con un número de hemorragias inferior).

Recomendaciones

En los contextos clínicos en que está indicada la terapia triple, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda las siguientes combinaciones: AVK o dabigatrán 110 mg combinado con AAS y clopidogrel^{8,9,12,15}. No se ha estudiado el rivaroxabán en la terapia triple a las dosis recomendadas para una anticoagulación plena¹³. Hoy en día no se puede recomendar la terapia triple que incluye apixabán (AAS y clopidogrel) o prasugrel (AAS y AVK), dado el aumento del riesgo de hemorragia¹⁴. El riesgo hemorrágico asociado al ticagrelor en la terapia triple no se conoce, por lo que no se puede recomendar.

Los resultados del ensayo WOEST indican que el tratamiento combinado doble con AVK y clopidogrel se asocia a una reducción

del riesgo de hemorragia sin aumento del riesgo de trombosis, pero el estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para detectar diferencias en la trombosis de *stents*, por ejemplo. Los resultados del ensayo WOEST se han confirmado en un amplio estudio observacional; los resultados son tranquilizadores y respaldan la previsión de que se puede usar clopidogrel y AVK como combinación más segura para los pacientes con un riesgo de hemorragia elevado^{8,11}.

Hay urgente necesidad de estudios sobre la eficacia y la seguridad de ticagrelor o prasugrel y NACO en una terapia triple, puesto que el conocimiento existente sobre estas combinaciones es escaso.

PRÁCTICA DIARIA

Evaluación de riesgo, duración, inhibidores de la bomba de protones y razón internacional normalizada

En la práctica diaria, la atención a la seguridad es un elemento clave al considerar un tratamiento combinado triple para un paciente. La terapia triple debe programarse para el periodo más corto posible, centrándose en la presencia o ausencia de SCA, la evaluación individualizada del riesgo hemorrágico y el tipo de *stent*^{8,9}. El uso de inhibidores de la bomba de protones en el SCA ha suscitado un intenso debate debido a la sospecha de interacciones, pero tanto los estudios observacionales como los ensayos aleatorizados han mostrado un riesgo de episodios trombóticos comparable entre los pacientes tratados con o sin inhibidores de la bomba de protones mientras recibían un inhibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel o prasugrel)⁹. Se recomienda la protección gástrica mediante inhibidores de la bomba de protones para los pacientes tratados con más de un fármaco antitrombótico si hay factores predictivos de hemorragia digestiva alta (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, anticoagulación oral, hemorragia digestiva previa y pacientes con infección por *Helicobacter pylori*)^{8,9}. La varianza de los valores de la razón internacional normalizada (INR) en los pacientes tratados con AVK tiene valor predictivo de aumento del riesgo de hemorragia (INR > 2,5)⁸. Para los pacientes con FA tratados con AVK y tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, se recomienda mantener el objetivo de INR entre 2,0 y 2,5⁸. En la figura se presenta una lista de comprobación que puede utilizarse en la práctica diaria con pacientes para quienes se considere la terapia triple.

CONCLUSIONES

La terapia triple con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble y anticoagulación oral puede estar indicada, en ciertas situaciones clínicas, durante un tiempo corto para prevenir los episodios trombóticos graves. La duración recomendada de la terapia triple depende de la presencia o ausencia de SCA, el riesgo de hemorragia y el tipo de *stent* (en pacientes tratados con ICP). La terapia triple aumenta el riesgo de hemorragia, y la evaluación continua de lo apropiado del tratamiento antitrombótico que se está aplicando es de gran importancia, ya que la hemorragia se asocia a un mayor riesgo posterior de trombosis y muerte. La terapia triple debe aplicarse durante el menor tiempo posible, e incluye una anticoagulación oral con AVK o dabigatrán 110 mg dos veces al día, AAS y clopidogrel.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–57.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–15.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
8. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost.* 2010;103:13–28.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999–3054.
10. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374:1967–74.
11. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107–15.
12. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127:634–40.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9–19.
14. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699–708.
15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719–47.
16. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J.* 2007;28:726–32.
17. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anti-coagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:818–25.
18. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009;374:29–38.
19. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin k antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2060–6.
20. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, Lefkovits J, Agnelli G, Goodman SG, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J.* 2007;28:1717–22.
21. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. 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;126:1185–93.
22. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2781–9.