

# Tratamiento antitrombótico en los síndromes coronarios agudos y fibrilación auricular

## *Antithrombotic Treatment in Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation*

VÍCTOR M. MAURO<sup>1</sup>

La incidencia de pacientes con fibrilación auricular crónica y que, además, presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAsST) varía entre el 10% y 30%, de acuerdo a los registros. (1,2) La indicación de drogas anticoagulantes para reducir el embolismo sistémico nos enfrenta con la necesidad de utilizar un tratamiento antiplaquetario dual para prevenir las complicaciones isquémicas recurrentes en aquellos pacientes tratados inicialmente con una estrategia conservadora o invasiva mediante angioplastia (ATC). En la práctica clínica diaria, individualizar al paciente con el balance más beneficioso entre el riesgo isquémico y el hemorrágico suele ser un desafío y un punto muy controvertido en esta población, ya que no existe una evidencia sólida que permita consensuar conductas estandarizadas.

A continuación, haremos una breve reseña de los estudios realizados y pondremos énfasis en sus limitaciones.

### ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS

El **PIONEER** (3) fue un estudio abierto que aleatorizó a 2124 pacientes dentro de las 72 h de la angioplastia (ATC) en grupos preespecificados por el tiempo de administración del tratamiento antiplaquetario dual (1, 6 o 12 meses) y el inhibidor P2Y12 utilizado. Así, de acuerdo a estas dos variables, los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1:1 en los tres siguientes grupos:

1. Rivaroxabán (15 mg una vez/día, o 10 mg/día si tenían una *clearance* de creatinina entre 30 y 50 ml/min) agregado a un inhibidor P2Y12 por un año, sin aspirina.

2. Rivaroxabán (2,5 mg dos veces por día) agregado a la doble antiagregación con un inhibidor P2Y12 y 75-100 mg de aspirina, durante 1, 6 y 12 meses. Los pacientes que recibieron tratamiento por 1 y 6 meses, luego continuaban con rivaroxabán más aspirina hasta 1 y 3 años.

3. Warfarina (una vez por día, manteniendo el RIN entre 2 y 3 U) más un inhibidor P2Y12 y 75/100mg de aspirina, también durante los tiempos mencionados. Los pacientes que recibieron tratamiento por 1 y 6 meses continuaban con warfarina más aspirina por 1 año.

El inhibidor P2Y12 utilizado fue el clopidogrel en el 93% de los casos. Los pacientes del grupo 1 tuvieron menor incidencia de hemorragia clínicamente significativa versus el grupo 3 (HR: 0,59; IC95%: 0,47-0,76;  $p < 0,0001$ ); también los del grupo 2 versus los del grupo 3 (HR: 0,63; IC95%: 0,50-0,80;  $p < 0,001$ ), sin diferencias en la hemorragia mayor. No hubo diferencias en los puntos finales secundarios al comparar los tres grupos, aunque el estudio no fue diseñado para ello.

**Limitaciones.** **1.** El estudio fue abierto y no dimensionado para demostrar superioridad o no inferioridad en relación con eventos isquémicos. Se hubieran necesitado 40 000 pacientes en total (es decir 13 300 por grupo) para demostrar superioridad. **2.** La mitad de las ATC fueron programadas y realizadas en pacientes estables y 65% utilizaron *stents* farmacológicos. La otra mitad eran anginas inestables (20%), infartos sin ST (18%) y con ST (13%), de lo que podemos deducir que se trataba de una población de bajo a moderado riesgo isquémico, de modo que sus resultados son difíciles de extrapolar a una población de mayor riesgo. **3.** La dosis de rivaroxabán utilizada en un estudio anterior, el **ROCKET-AF** (4), había sido de 20 mg y 15 mg cuando los enfermos tenían insuficiencia renal. En el **PIONEER**, la dosis de rivaroxabán empleada no demostró ser útil en prevenir el ACV en pacientes con FA o los eventos isquémicos cardíacos. **4.** Hubo variables confundidoras en relación con la discrecionalidad del investigador para la elección del tiempo de administración del tratamiento antiplaquetario, lo cual puede haber determinado sesgos de selección en los pacientes incluidos. **5.** Los estratos de duración del tratamiento en 1, 6 y 12 meses no permiten ninguna comparación, ya que los pacientes no fueron aleatorizados para determinar diferencias de eficacia entre los distintos períodos de administración analizados, así como tampoco con la estrategia antiplaquetaria empleada. **6.** En el estudio no está mencionado qué porcentajes de pacientes discontinuaron las drogas por hemorragias o efectos adversos.

Podemos preguntarnos, entonces: **1.** ¿La menor incidencia de hemorragia fue por la selección del paciente, el tiempo de administración o el empleo de dosis bajas del rivaroxabán? **2.** Si el “background” de este estudio

fue el WOEST, ¿por qué no hubo un brazo comparativo de warfarina más clopidogrel?

El **REDUAL-ATC** (5) fue un estudio abierto que aleatorizó dentro de las 120 h (preferentemente < 72 h) de la angioplastia a 2725 pacientes a tres grupos:

1. Dabigatrán 110 mg 2 veces /día, más clopidogrel o ticagrelor.

2. Dabigatrán 150 mg 2 veces /día, más clopidogrel o ticagrelor.

3. Triple esquema con warfarina, más aspirina y clopidogrel o ticagrelor.

Los mayores de 80 años fueron aleatorizados en proporción 1:1 a tratamiento con dabigatrán 110 mg 2 veces/día más un inhibidor P2Y12 o al triple esquema con aspirina. En este último grupo, la aspirina se discontinuó al mes en aquellos con *stents* metálicos y a los tres meses en los que tenían *stents* farmacológicos. El *stent* utilizado fue farmacológico en el 82% de los casos y el inhibidor P2Y12 más utilizado fue el clopidogrel (88%). El seguimiento promedio fue de 14 meses. Los pacientes con tratamiento dual con dabigatrán 110 mg tuvieron una incidencia significativamente menor de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante versus aquellos asignados al triple esquema con warfarina (HR: 0,52; IC95%: 0,42-0,63;  $p < 0,001$ ), también respecto de los asignados a 150 mg de dabigatrán (HR: 0,72; IC95%: 0,58-0,88;  $p < 0,002$ ). El tratamiento dual con dabigatrán fue no inferior en relación con la incidencia de eventos tromboembólicos, muerte o revascularización no planificada, tanto con la dosis de 110 mg (15,2% vs. 13,4%; HR: 1,13; IC95%: 0,90-1,43;  $p: 0,30$ ) como con la de 150 mg (11,8% vs. 12,8%; HR: 0,89; IC95%: 0,67-1,19;  $p: 0,44$ ).

**Limitaciones.** 1. Abierto. 2. ATC por síndrome coronario agudo en el 51% de los casos y el resto en estables. 3. La población mayor de 80 años estuvo poco representada. 4. La tasa de eventos trombóticos o muerte con dabigatrán fue no inferior que la del grupo con warfarina, pero con un mayor riesgo que preocupa, dabigatrán: 11% vs. 8,5% (HR: 1,30; IC95%: 0,98-1,73;  $p < 0,07$ ). 5. Es interesante observar que, a pesar del aumento de la tasa de hemorragia mayor observada con el triple esquema, la tasa de discontinuidad de los tratamientos por sangrado fue similar en los tres esquemas (promedio): hemorragia digestiva, 0,6%; hematuria, 0,4%; epistaxis, 0,3%; anemia, 0,2%; hematoma, 0,2%; hemorragia gingival, 0,2%. No hubo diferencias en mortalidad, hemorragias con riesgo de vida ni eventos isquémicos. La implicancia de ello, en mi opinión, es 1. que la mayoría de las hemorragias mayores fueron definidas con criterios blandos basados fundamentalmente en valores de laboratorio (caídas del hematocrito, hemoglobina o necesidad de transfusión), 2 ¿ los pacientes del grupo 1 sangraron menos por el beneficio del dabigatrán o por el no uso de aspirina?

El estudio **AUGUSTUS** (6) incluyó 4614 pacientes en un diseño aleatorizado 2 × 2 (mediana 6 días), en el cual se comparó la seguridad del apixabán versus la

warfarina (en forma abierta) y la administración de aspirina versus placebo (doble ciego), todos tratados además con un inhibidor P2Y12 (clopidogrel, 93%), con un seguimiento de 6 meses. El apixabán demostró ser superior a la warfarina en relación con la reducción del punto final primario (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), con un HR: 0,69; IC95%: 0,58-0,81;  $p < 0,001$ , mientras que el agregado de aspirina tuvo una mayor incidencia en este punto final primario comparado con el placebo (HR: 1,89; IC95%: 1,59-2,24;  $p < 0,001$ ). Hubo menor incidencia de muerte y hospitalización en el grupo apixabán comparado con warfarina [HR: 0,83; IC95%: 0,74-0,93;  $p: 0,002$  (superioridad)] a expensas de menor rehospitalización (HR: 0,83; IC95%: 0,74-0,93), sin diferencias en este punto final combinado entre la aspirina y el placebo (HR: 1,08; IC95%: 0,96-1,21,  $p = ns$ ). Es de destacar que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias significativas en los puntos finales secundarios muerte o eventos isquémicos.

**Limitaciones.** 1. Abierto en la comparación del anticoagulante. 2. El beneficio del apixabán vs. la warfarina estuvo radicado en la reducción del punto final primario (hemorragia mayor o no mayor relevante clínicamente), sin diferencias en hemorragia intracranial ni mortalidad (3,3% vs. 3,2%). 3. La frecuencia de pacientes que suspendieron la anticoagulación antes de completar el estudio fue 12,7% con apixabán; 13,8% con warfarina; 16,9% con aspirina y 14,8% con placebo, a pesar de que la diferencia entre la aspirina y el placebo en cuanto a hemorragias fue casi el doble, sin diferencias en la mortalidad o las reinternaciones. Por lo tanto y nuevamente, ¿qué tipo de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante estamos previniendo? En mi opinión, la definición del punto final primario también fue muy blanda en este estudio, habida cuenta de que toma, entre otras condiciones, se tomaron en cuenta parámetros de laboratorio tales como disminución de la hemoglobina > 2 g/dl, transfusión de al menos dos unidades de glóbulos o visitas clínicas fuera de las establecidas por protocolo. Como dato accesorio, en el estudio WOEST (7), si bien el esquema triple tuvo una mayor frecuencia de hemorragia total al final del seguimiento, no fué a expensas de mayor incidencia de hemorragia mayor TIMI o GUSTO. 5. Cabe destacar que, a pesar de la mayor incidencia de hemorragia en el grupo con aspirina, con ella hubo una menor prevalencia de eventos isquémicos si consideramos un punto final combinado exploratorio de muerte CV, ACV, IAM, trombosis del *stent* y revascularización de urgencia: 8,3% vs. 10% (OR: 0,81; IC95%: 0,66-0,99). 6. ¿Es suficiente un tiempo de seguimiento de 6 meses teniendo en cuenta que en los estudios clásicos de antiagregantes, el beneficio de la doble antiagregación plaquetaria es continuo hasta el año?

El estudio ISAR-TRIPLE Trial (8) incluyó 614 pacientes que requerían anticoagulación oral con warfarina o acenocumarol y aspirina (85% por fibrilación auricular), sometidos a una ATC con *stent* con drogas

(mayoritariamente de última generación), 33% a causa de síndromes inestables. Los pacientes se aleatorizaron en forma abierta para recibir clopidogrel 6 semanas o 6 meses y fueron seguidos durante 9 meses. No hubo diferencia en la incidencia del punto final primario (muerte, infarto, ACV, trombosis del *stent* o sangrado mayor TIMI): 9,8 vs. 8,8% (HR: 1,14; IC95%: 0,68-1,91; p:0,6) y tampoco en los puntos finales secundarios isquémicos. Es de destacar que el esquema triple durante 6 semanas vs. 6 meses no tuvo diferencias en el sangrado mayor por TIMI, o por BARC a los 9 meses, lo que puede ser explicado por el hecho de que la mitad de las hemorragias ocurrieron a las 6 semanas, cuando ambos grupos estaban recibiendo el esquema triple. Esta observación es interesante, ya que en el AUGUSTUS, si bien sí se observó una mayor incidencia de hemorragia mayor con aspirina a los 6 meses, al igual que en el ISAR-TRIPLE Trial, también se observó que la separación de las curvas del punto final primario al mes ya era muy manifiesta al comparar warfarina y apixabán, y aún más ostensible en el grupo con aspirina. Si bien este fenómeno es difícil de explicar, cabe resaltar que en el AUGUSTUS, la aleatorización podía ser llevada a cabo hasta los 14 días luego del evento índice, y durante ese lapso, el tratamiento quedaba a discreción del médico tratante, lo cual pudo aumentar la probabilidad de que los pacientes estuvieran tratados con aspirina en ese período. Un estudio observacional del registro BERN (9), que incluyó 8722 pacientes con angioplastias por síndromes coronarios estables e inestables, analizó la evolución de 576 pacientes que requerían anticoagulación oral y que, a discreción del médico tratante, fueron tratados con un triple esquema antitrombótico (clopidogrel en un 89% de los casos) por un mes o más de un mes (en más de la mitad de los pacientes, al menos 3 meses) y seguidos por un año. No hubo diferencias entre los grupos al comparar los eventos isquémicos o hemorrágicos al año. Al tratarse de un registro, existen evidentes sesgos de selección, aunque a su vez esto reflejaría la práctica clínica. En efecto, los pacientes tratados por un mes tenían un HAS-BLEED superior, estaban mayoritariamente estables, tenían un menor número de *stents* por lesión y menor uso de *stents* con drogas, aunque ninguna interacción fue observada en el análisis de subgrupos, incluso con el tipo de *stent* utilizado.

Luego del año, la evidencia acerca de cuál es la mejor estrategia antitrombótica para aplicar en prevención secundaria es escasa, y los estudios no fueron diseñados en el contexto de necesidad de anticoagulación. Estudios históricos tales como el WARIS 2 (3630 pacientes) (10) y el ASPECT 2 (999 pacientes) (11) demostraron que los pacientes aleatorizados a warfarina sola o a su combinación con aspirina, comparados con aspirina sola, tuvieron una menor incidencia de muerte total, infarto o ACV, pero a expensas de duplicar el riesgo de hemorragia mayor, con un seguimiento promedio de 4 años. En el estudio CHAMP (5059 pacientes) (12), en cambio, no se observó una diferencia de eventos

isquémicos entre la aspirina versus la warfarina, pero nuevamente, la tasa de hemorragia mayor con warfarina fue del doble, a pesar de que la intensidad de la anticoagulación por RIN fue menor.

Por otra parte, al analizar los estudios que utilizaron los anticoagulantes orales directos (DOACs) en prevención secundaria, se advierten limitaciones importantes. El ATLAS-TIMI 51 (13) no es aplicable a pacientes con fibrilación auricular, ya que utilizó dosis de rivaroxabán no demostradas útiles en la prevención del embolismo sistémico. El estudio APPRAISE 2 (14) no demostró beneficio con apixabán cuando fue asociado a doble antiagregación o aspirina sola y, en cambio, su uso duplicó la tasa de hemorragia mayor, especialmente cuando se lo asoció con la doble antiagregación. Finalmente, el estudio REDEEM (15), que evaluó dabigatrán a diferentes dosis, también demostró aumento significativo de la hemorragia mayor cuando fue asociado a un esquema de doble antiagregación, sin diferencias en los puntos finales isquémicos. Asimismo, los DOACs fueron administrados dentro del año de ocurrido el evento índice, por lo cual, difícilmente, esta evidencia pueda ser aplicable al tratamiento crónico. (16)

**Recomendaciones.** Todos los estudios mencionados han sido diseñados con el objetivo de optimizar la seguridad por sobre la eficacia. Parece ello razonable ante la imposibilidad fáctica de diseñar un estudio de grandes dimensiones que nos brinde una conclusión más amplia y definitiva. Creo que algunos puntos deben ser destacados:

1. Los pacientes anticoagulados se deciden anticoagular en la internación (50% en el AUGUSTUS) y son ya una población seleccionada de menor riesgo hemorrágico.
2. La complicación hemorrágica aparece de magnitud ya a partir del primer mes del tratamiento antitrombótico.
3. No existe ningún puntaje que permita predecir el riesgo hemorrágico aditivo de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes anticoagulados y, de hecho, el puntaje PRECISE-DAPT (17) empleado en los pacientes no anticoagulados es de relativo valor en ellos, ya que no fue probada su utilidad en estudios prospectivos y aleatorizados (las guías europeas le otorgan una baja recomendación IIB-A).

Las guías de práctica clínica recomiendan los DOACs (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) por sobre la warfarina en los pacientes con fibrilación auricular (clase I-A). Asimismo, la guía americana de 2019 (18) otorga en la población con FA y síndromes coronarios agudos un mismo nivel de recomendación para los antagonistas de la vitamina K y los tres DOACs analizados asociados a clopidogrel preferentemente (clase IIa-B). Las dosis empleadas del rivaroxabán fueron menores que las probadas útiles en la fibrilación auricular, por lo que, en mi opinión, el apixabán y el dabigatrán serían más recomendables. La guía menciona que si se elige la triple terapia antitrombótica (es decir, con la asociación de aspirina), se sugiere indicarla por 4-6 semanas luego del evento y después continuar

con el anticoagulante elegido con un inhibidor P2Y12, sin aspirina hasta el año (clase IIb-B, moderada consistencia). En relación con esta última recomendación, la decisión de utilizar un esquema triple debería estar limitada solo a pacientes con un muy elevado riesgo isquémico como forma de presentación clínica o por su complejidad anatómica, los cuales estuvieron poco representados en los estudios mencionados. En mi opinión, esta población está constituida por aquellos con un puntaje de riesgo GRACE > 140 como forma de presentación clínica, disfunción ventricular izquierda, historia de trombosis del *stent*, angioplastia de tronco o múltiples vasos, o necesidad de colocar múltiples *stents*. Para esta población y tomando como evidencia aquella aplicada a los pacientes no anticoagulados (19), un período de 6 meses de triple esquema parece razonable, seguido de anticoagulación y clopidogrel hasta el año. Con igual criterio, parece razonable continuar luego del año solo con anticoagulación y asociar aspirina en aquel subgrupo de pacientes de alto riesgo isquémico. (20)

#### Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses del autor en la web/ Material suplementario)

#### BIBLIOGRAFÍA

- Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. A prospective survey European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014;16:308-19. <https://doi.org/10.1093/europace/eut373>
- 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 nation wide cohort study. *Circulation* 2012;126:1185-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967>
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt W, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al; 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;381:1107-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
- Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.050>
- Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, Pilgrim T, Stortecky S, Hunziker L, et al. Duration of Triple Antithrombotic Therapy and Outcomes Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1473-83. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.027>
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H, Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496>
- van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE; Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6)
- Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63. <https://doi.org/10.1161/hc0502.103329>
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105819>
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al; RE-DEEM Investigators. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr113>
- Chiarito M, Cao D, Cannata F, Godino C, Lodigiani C, Ferrante G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Addition to Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention After Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:234-41. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5306>
- Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al; PRECISE-DAPT Study Investigators. 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;389:1025-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland Jr JE, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;139:e000-e000. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
- Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES 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;38:1034-43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw627>
- Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT, Bhatt DL, James SK, Steg PG, et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;241:87-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.046>