

PROTOCOLO DE SUSPENSIÓN DE ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA (ACOD) EN EL CASO DE PROCEDIMIENTOS Y SITUACIONES DE RIESGO.

**RESUMEN DE RECOMENDACIONES**

**RECOMENDACIONES GENERALES ANTE PROCEDIMIENTO DE ALTO RIESGO QUIRÚRGICO EN PACIENTE CON FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR EN TRATAMIENTO CON ACOD (1)**



\* La suspensión de ACOD >48h aumenta el riesgo tromboembólico. Valorar beneficio / riesgo.

Adaptado de Raval et al. Management of patients on NOACs in the Acute Care and Perioperative Setting. Circulation. 2017;135:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000477

## PROTOCOLO DE SUSPENSIÓN DE ACOD EN PROCEDIMIENTOS DE MEDIO – ALTO RIESGO

**Manejo de anticoagulantes de acción directa ante cirugía cardiaca o cirugía mayor no cardiovascular con riesgo alto de hemorragia.**

ACOD	TIEMPOS DE SUSPENSIÓN RECOMENDADOS	GENERALIDADES DE REINICIO
DABIGATRAN	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Suspensión 48h antes si filtrado &gt; 80 ml/min.</li><li>✓ Suspensión 48-72h antes si filtrado 50-79 ml/min.</li><li>✓ Suspensión 96h antes si filtrado &lt;50 ml/min.</li> <li>✓ En urgencias al menos 12h de suspensión o plantear tratamiento con Idarucizumab.</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE.</li></ul>	Entre 6 y 12h tras la intervención.
APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Suspensión 48h antes de la intervención.</li><li>✓ En urgencias 12h de suspensión si es posible.</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE.</li></ul>	Entre 6 y 12h tras la intervención.

**Manejo de anticoagulantes de acción directa ante cirugía no cardiovascular con riesgo hemorrágico bajo.**

ACOD	TIEMPOS DE SUSPENSIÓN RECOMENDADOS	GENERALIDADES DE REINICIO
DABIGATRAN	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Suspensión 24h antes si filtrado &gt; 80 ml/min.</li><li>✓ Suspensión 24-48h antes si filtrado 50-79 ml/min.</li><li>✓ Suspensión 48-72h antes si filtrado &lt;50 ml/min.</li> <li>✓ En urgencias 12h de suspensión si es posible.</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE.</li></ul>	Entre 6 y 12h tras la intervención.
APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Suspensión 24h antes de la intervención.</li><li>✓ En urgencias al menos 12h de suspensión si es posible.</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE.</li></ul>	Entre 6 y 12h tras la intervención.

### Manejo de anticoagulantes de acción directa ante anestesia epidural o punción lumbar

ACOD	TIEMPOS DE SUSPENSIÓN RECOMENDADOS	GENERALIDADES DE REINICIO
DABIGATRAN	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Suspensión 4 días antes si filtrado &gt; 80 ml/min.</li><li>✓ Suspensión 5 días antes si filtrado 50-79 ml/min.</li><li>✓ Suspensión 6 días antes si filtrado &lt;50 ml/min.</li> <li>✓ En urgencias, valorar riesgo beneficio de la realización de la prueba o anestesia por alto riesgo de complicaciones.</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE.</li></ul>	Esperar, al menos, 6 - 12h tras la intervención.
APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Suspensión 3-4 días antes de la prueba.</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE.</li></ul>	Esperar, al menos, 6 - 12h tras la intervención.

Recomendaciones controvertidas basadas en recomendaciones de asociación de anestesiólogos americanos, si bien el riesgo tromboembólico aumenta significativamente pasadas 48h de la suspensión y, por tanto, debe individualizarse actitud.

## PROTOCOLO DE SUSPENSIÓN DE ACOD EN PROCEDIMIENTOS CARDIOLÓGICOS

### Manejo de anticoagulantes de acción directa ante cateterismo cardiaco (pre-procedimiento).

ACOD	TIEMPOS DE SUSPENSIÓN RECOMENDADOS	GENERALIDADES DE REINICIO
DABIGATRAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Suspensión 24h antes si filtrado &gt; 80 ml/min.</li> <li>✓ Suspensión 48h antes si filtrado 50-79 ml/min.</li> <li>✓ Suspensión 72h antes si filtrado &lt;50 ml/min.</li>   <li>✓ Evitar abciximab, prasugrel y ticagrelor (considerar excepcionalmente este último).</li>   <li>✓ Añadible AAS+clopidogrel y HBPM con vigilancia.</li> </ul>	Reiniciar posteriormente tras 6h o valorar alternativas (ver tabla siguiente).
APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Suspensión 24h antes de la prueba.</li> <li>✓ Evitar abciximab, prasugrel y ticagrelor (considerar excepcionalmente este último).</li>   <li>✓ Añadible AAS+clopidogrel y HBPM con vigilancia.</li> </ul>	Reiniciar posteriormente tras 6h o valorar alternativas (ver tabla siguiente).

### Manejo de anticoagulantes de acción directa ante cateterismo cardiaco (postprocedimiento).

TERAPIAS POSIBLES	TIEMPOS DE SUSPENSIÓN RECOMENDADOS	TIEMPO RECOMENDADO
TRIPLE TERAPIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Warfarina (o acenocumarol) + AAS + clopidogrel.</li> </ul>	3-6 meses, según riesgo-beneficio, suspendiendo AAS primero y clopi al año.
DOBLE TERAPIA CON DABIGATRÁN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dabigatrán 110 mg o 150 mg 1/12 h + clopidogrel (puede considerarse también ticagrelor si bajo riesgo hemorrágico).</li> </ul>	Recomendado 12 meses de tratamiento.
OTRAS ALTERNATIVAS CON MENOR EVIDENCIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Triple terapia con ACOD dosis bajas (rivaroxaban o apixaban) + AAS + clopidogrel.</li> <li>✓ Doble terapia con ACOD dosis bajas (rivaroxaban o apixaban) + clopidogrel o AAS.</li> </ul>	Limitar tiempo de triple terapia. Priorizar doble terapia hasta el año de tratamiento.

**Manejo de anticoagulantes de acción directa ante cardioversión eléctrica.**

ACOD	RECOMENDACIONES SOBRE USO EN CVE	GENERALIDADES DE REINICIO
DABIGATRÁN, APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mantener anticoagulación 3 semanas antes de la intervención y realizar CVE si buena adherencia.</li> <li>✓ Precisa ETE si el tiempo es menor antes de llevar a cabo la CVE.</li> <li>✓ Considerar cambio a Warfarina si trombo en orejuela a pesar de correcto tratamiento 3 semanas.</li> <li>✓ Preferible al tratamiento con Warfarina / acenocumarol por menores tiempos de espera para la cardioversión programada y más estabilidad en el control.</li> </ul>	No suspensión. Mantener posteriormente según riesgo CHADSVASC.

**Manejo de anticoagulantes de acción directa ante ablación de venas pulmonares.**

ACOD	TIEMPOS DE SUSPENSIÓN RECOMENDADOS	GENERALIDADES DE REINICIO
DABIGATRAN, APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mantener de cara a la intervención el tratamiento con similar recomendación a warfarina. No aconsejable suspensión.</li> <li>✓ NO REALIZAR TERAPIA PUENTE</li> <li>✓ ETE no necesaria si correcto tratamiento durante 3 meses, aunque se puede considerar si alto riesgo.</li> </ul>	4-8 h tras el procedimiento puede reiniciarse y mantener un mínimo de 3 meses tras ablación. Valorar continuar basado en CHADSVASC.

**Manejo de anticoagulantes de acción directa ante implante de dispositivos.**

ACOD	TIEMPOS DE SUSPENSIÓN RECOMENDADOS	GENERALIDADES DE REINICIO
DABIGATRAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Suspensión 24h antes si filtrado &gt; 80 ml/min.</li> <li>✓ Suspensión 24-48h antes si filtrado 50-79 ml/min.</li> <li>✓ Suspensión 48-72h antes si filtrado &lt;50 ml/min.</li>   <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE</li> </ul>	Entre 6 y 12h tras la intervención
APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Suspensión 24h antes de la intervención.</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE</li> </ul>	Entre 6 y 12h tras la intervención
DABIGATRAN, APIXABAN, RIVAROXABAN Y EDOXABAN  (alternativa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mantener de cara a la intervención el tratamiento con similar recomendación a warfarina. (recomendación en auge).</li> <li>✓ NO UTILIZAR TERAPIA PUENTE</li> </ul>	4-8 h tras el procedimiento puede reiniciarse.

## **DESARROLLO DEL TEMA.**

La aparición de los anticoagulantes de acción directa ha supuesto, en la anticoagulación del paciente con FA no valvular, un cambio en el afrontamiento terapéutico.

Son actualmente los fármacos de elección por las principales guías en pacientes con FA no valvular que tengan indicación para su utilización por encima de los anticoagulantes vitamina K dependientes. (2)

El motivo que lleva a su utilización por encima de los anticoagulantes vitamina k dependientes son principalmente:

- Un efecto beneficioso comparable en evitar eventos trombóticos.
- Unos criterios de seguridad adecuados con un perfil de hemorragia intracraneal mejor, aunque en la mayoría de los casos existe un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (no ocurre así con dosis de 110 mg/12 h de dabigatrán ni 5 mg/12h de apixaban) en sus ensayos pivotaes.
- Rápido efecto de acción.
- No interacción con los alimentos.
- Corta vida media.
- Antagonistas del efecto de dabigatrán ya disponibles con rápida y gran eficacia sin aumentar riesgos de trombosis. El resto de anticoagulantes de acción directa próximamente contarán con antagonistas de su efecto.

Sin embargo, sí es de especial relevancia el control de función renal e incluso la medición de niveles de cara a un evento agudo o a un procedimiento quirúrgico.

Las mediciones a realizar no son, sin embargo, claras. Por ejemplo, dabigatrán podría valorarse con el tiempo de trombina, pero no es aceptado por la FDA.

El tiempo de protrombina podría ser el valor a medir para apixaban y rivoaroxaban, sin embargo, tampoco la sensibilidad es suficiente

Por tanto, la decisión clínica se centra especialmente en el tiempo desde la última toma del fármaco y el aclaramiento de creatinina. No existe una recomendación de monitorización en práctica clínica por farmacocinética predecible.

### **Transición entre anticoagulantes de acción directa y otros anticoagulantes / antiagregantes ante presencia de nuevos eventos.**

Debe tenerse en cuenta principalmente en caso de evento clínico grave, por el propio cuadro y por la medicación concomitante a valorar, en aquellos que desarrollan empeoramiento en la función renal y en caso de necesidad de intervención.

Un tercio de los pacientes va a necesitar la suspensión temporal del anticoagulante en los siguientes 2 años. (3-5) La discontinuación de ACODs con respecto a sintrom / warfarina tiene un riesgo similar. (6)

Todos los ensayos pivotaes muestran algunos pacientes con discontinuación y el aumento de riesgo en este grupo de pacientes. Hay múltiples factores a tener en cuenta y no hay estudios con un objetivo principal que dé un soporte decisivo a estas recomendaciones, pero parecen razonables las siguientes recomendaciones según el tipo de procedimiento.

#### **Manejo de anticoagulantes de acción directa ante cirugía cardiovascular.**

No hay suficiente evidencia sobre el uso de ACOD en este contexto, si bien, los principales datos de utilización han sido negativos. Está clara la no recomendación en prótesis cardiacas metálicas por su mayor riesgo tromboembólico y tampoco existen datos positivos con respecto al sangrado en el contexto de cirugía arterial periférica.

Por tanto, en el momento actual se aconseja la suspensión transitoria basado en vida media y reinicio posterior si fuera necesario tras disminuir el riesgo de sangrado.

#### **Manejo de anticoagulantes de acción directa ante cirugía no cardiovascular.**

Las recomendaciones con ACOD o warfarina parecen similares en este contexto.

No es recomendada la terapia puente con ACOD por peor perfil riesgo-beneficio.

Parece coherente recomendar la suspensión previa basada en vida media y posterior reinicio del tratamiento 6-12 h posterior al procedimiento quirúrgico. Si bien, en especial en la cirugía ortopédica, el riesgo hemorrágico es alto y debe vigilarse estrechamente al reinicio de la medicación.

#### **Manejo de anticoagulantes de acción directa ante anestesia epidural o punción lumbar.**

La incidencia de hematoma en el tubo neural es baja en el contexto de tratamiento con ACOD.

En cualquier caso, debe controlarse estrechamente a estos pacientes.

No hay soporte científico claro, las recomendaciones se basan en la recomendación de expertos anestesiistas donde actualmente recomiendan:

- Suspensión de dabigatrán 4-5 días antes de la intervención (6 días si función renal baja).
- Apixaban y rivaroxaban 3 a 5 días antes de la intervención. (No existe recomendación con edoxaban, pero podría extrapolarse estas recomendaciones).
- Reintroducir el ACOD 12 h tras la punción.

En cualquier caso, estas recomendaciones son controvertidas ya que el riesgo tromboembólico aumenta claramente en periodos mayores a 3 días de discontinuación. (7)



## **Manejo ante cateterismo cardiaco e intervención coronaria percutánea.**

Puede realizarse con warfarina /acenocumarol por vía femoral con INR <1.8 o por vía radial con INR<2.2 con seguridad. (8)

### - **Consideraciones preprocedimiento.**

En paciente estable se debe optar por la suspensión transitoria del ACOD. En el caso de dabigatran, suspensión al menos 24h antes con filtrado normal y hasta 3 días en caso de filtrado por debajo de 50 ml/min. En el caso de rivaroxaban, apixaban y edoxaban debería ser suspendido al menos 24h antes. No debe ser utilizada terapia puente en paciente que no sea de alto riesgo. (9) Debe considerarse la terapia puente en pacientes en situación de urgencia donde se aconseja la suspensión temporal del NACO (esperar a su pérdida de efecto si no es prioritario una actuación urgente) y continuar con HBPM con doble antiagregación inicialmente.

### - **Consideraciones periprocedimiento.**

Se aconseja utilizar la vía radial para el procedimiento siempre que sea posible, esperando en el caso de la vía femoral si el requerimiento de urgencia no es inmediato.

Debe evitarse en estos pacientes la utilización de abciximab para evitar aumento de riesgo hemorrágico.

### - **Consideraciones postprocedimiento.**

Sin duda, lo más controvertido actualmente, ya que múltiples estudios en los últimos meses abren la puerta a la utilización de ACODs en el tratamiento postprocedimiento a pesar de la reciente publicación de las guías ESC que contemplan la actitud en estos casos. (10) Clásicamente el tratamiento a continuar era doble antiagregación y anticoagulación con acenocumarol / warfarina. El tiempo aconsejado era variable según riesgo – beneficio.

Parece razonable, a día de hoy, mantener el tratamiento con doble antiagregación (AAS+clopidogrel, ya que no debe utilizarse ticagrelor o prasugrel en estas situaciones), al menos 3 meses en cardiopatía isquémica estable tras el procedimiento y 6 meses, al menos, tras SCA suspendiendo clopidogrel y manteniendo hasta cumplir el año AAS+Warfarina o sintrom. También puede optarse por suspender AAS y mantener clopidogrel + warfarina / acenocumarol especialmente en casos de más riesgo de sangrado. (11)

La posibilidad de utilización de ACOD con clopidogrel como alternativa tras intervencionismo coronario se abre tras la presentación de diversos estudios, sobre todo, con dabigatran a sus dosis aprobadas en FA. (12) Las guías no son firmes en estos supuestos, se puede considerar, pero es prudente individualizar. En pacientes estables se abre también la posibilidad de utilizar conjuntamente AAS + rivaroxaban a dosis más bajas de las actualmente comercializadas para reducir eventos según riesgo de sangrado. (13)

### **Manejo de anticoagulantes de acción directa en la cardioversión urgente o programada.**

Ni en los ensayos pivotales (aunque es cierto que no definidos para ello), ni en estudios posteriores específicos, se objetivan diferencias en el riesgo de realizar cardioversión eléctrica previa toma de ACOD comparado al tratamiento clásico con warfarina / acenocumarol. (14, 15)

Es más, el tiempo de control se reduce y, por tanto, se convierten en una alternativa poderosa para reducir tiempos de espera y una mejor organización (a las 3 semanas de la toma correcta del ACOD puede realizarse la cardioversión con seguridad sin dependencia del control del INR de la warfarina / acenocumarol).

Se debe reconsiderar el cambio a la terapia clásica si en ETE se aprecia trombo a pesar de un correcto tratamiento con ACOD.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio EMANATE con apixaban donde parece mejorar de inicio los resultados preventivos con respecto a warfarina ante necesidad de Cardioversión eléctrica. (16)

### **Manejo de anticoagulantes de acción directa en la ablación de fibrilación auricular.**

Ante una ablación de fibrilación auricular el riesgo de realizar suspensión de acenocumarol / warfarina y terapia puente es más elevado que mantener la intervención con el tratamiento con acenocumarol / warfarina sin realizar terapia puente. (17)

Con los ACOD hay menos evidencia, pero ha aumentado en los últimos meses. Tanto apixaban como edoxaban se muestran tan seguros como warfarina para no discontinuar el tratamiento en la intervención. Dabigatran ha presentado el estudio Re-Circuit recientemente que apoya el uso continuado con respecto a Warfarina, por menor sangrado (18)

Respecto a la ETE, no es prioritaria si hay más de 3 meses de correcto tratamiento con cualquier anticoagulante salvo en aquellos casos con alto riesgo de ictus, pero algunos grupos apuestan por sí realizar ETE antes de cada procedimiento de ablación para evitar la presencia de trombos incluso en los de bajo riesgo.

Sea cual sea finalmente la opción utilizada debe utilizarse durante la intervención heparina (100 U/Kg en bolo con infusión posterior de 10 U/Kg/h con un correcto control de anticoagulación durante la intervención).

4-8 h tras el procedimiento puede reiniciarse el ACOD y mantener un mínimo de 3 meses tras ablación. Valorar continuar basado en CHADSVASC.

### **Manejo de anticoagulantes de acción directa ante la implantación de dispositivos electrónicos.**

La principal recomendación actual es mantener el tratamiento con warfarina / acenocumarol durante el procedimiento por un menor riesgo de sangrado y menos eventos que la terapia puente o suspensión previa de anticoagulación.

Sin embargo, con los ACOD actualmente suele aconsejarse su suspensión basado en vida media del fármaco como comentábamos arriba para otros procedimientos quirúrgicos.

De todas formas, hay estudios en marcha para clarificar este comportamiento y posiblemente hagan cambiar estas recomendaciones al respecto.

La recomendación de reinicio es tras 24-48h del evento salvo situaciones de hematoma o complicaciones hemorrágicas donde podría demorar 3-5 días su reinicio.

Autoría:

Adaptación a las recomendaciones de Raval et al. Management of patients on NOACs in the Acute Care and Periprocedural Setting. Circulation. 2017;135:00-00.

Modificada con últimos datos publicados a lo largo de este año con mínimas modificaciones sobre lo vigente en las guías para valorar un consenso sobre modo de actuación sobre el tema en nuestro hospital a petición del comité de trombosis.

Vicente Arrarte

Servicio de Cardiología HGU Alicante

## BIBLIOGRAFÍA

1. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, M et al. Management of Patients on Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000477
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–2962.
3. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343–348. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464.
4. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Spyropoulos AC, et al; ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the Rivaroxaban-Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;129:1850–1859. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754.
5. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, Al-Khatib SM, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;124:3692–3698. doi: 10.1182/blood-2014-08-595496.
6. Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Thromboembolic risk in the initiation, switch and interruption/re-initiation of oral anticoagulants: do newcomers improve outcomes? Insights from a meta-analysis of RCTs. *Int J Cardiol*. 2014;177:117–119. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.099.
7. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North

- American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:182–212.
8. Bashore TM, Balter S, Barac A, Byrne JG, Cavendish JJ, Chambers CE, Hermiller JB Jr, et al; ACCF Task Force Members. 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards update: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2221–2305. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.010.
  9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823–833. doi: 10.1056/NEJMoa1501035.
  10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, ehx419, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
  11. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, 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;381:1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
  12. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 27. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
  13. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
  14. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346-3355.
  15. Goette, A., Merino, J.L., Ezekowitz, M.D. et al, Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995–2003.
  16. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, Cater N, Petkun W, Breazna A, Kirchhof P, Oldgren J. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J*. 2016 Sep;179:59-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.008. Epub 2016 Jun 19.
  17. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients

Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638–2644. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426.

18. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, et al; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1627-1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005. Epub 2017 Mar 19.