



## Seguridad del tratamiento antitrombótico

Raúl Altman\*

Centro de Trombosis de Buenos Aires, Argentina.

### PALABRAS CLAVE

Nuevos  
anticoagulantes orales  
(NACO); Seguridad;  
Eficiencia; Argentina.

**Resumen** El uso de antiplaquetarios y/o anticoagulantes pueden prevenir la trombosis pero la complicación más temida es la hemorragia. Debe considerarse como una “regla de oro” que una fármaco o combinación de fármacos que ofrezca mayor eficacia (disminución del riesgo tromboembólico) tendrán, probablemente, menos seguridad (mayor riesgo de hemorragias) y ello se cumple tanto con la monoterapia como en la triple terapéutica. Las posibilidades de hemorragia indicadas por las tablas de riesgo pueden ser útiles pero muestran un momento de cada individuo y los cambios biológicos, sociales, ambientales y terapéuticos determinan cambios también en el riesgo hemorrágico. La hemorragia es una eventualidad que se presenta en los lugares de *locus minoris resistentiae* de ahí que los resultados de los cuidadosos estudios de fase 3 no pueden trasladarse a aquellos que se obtendrán cuando una medicación entra en el mercado farmacéutico. Con los dicumarínicos el International Normalized Ratio (INR) permitió establecer que una terapéutica adecuada debía encontrarse, en un International Normalized Ratio entre 2.0 y 3.0. Con los nuevos anticoagulantes orales se insiste en que no es necesario controlar su efecto anticoagulante. En estudios con dosis escalonadas de los nuevos anticoagulantes orales la incidencia de complicaciones hemorrágicas con significación clínica estuvieron directamente relacionadas con las dosis en estudio. En este artículo mostraremos que es necesario contar con algún método de monitoreo por el laboratorio adecuado para los nuevos anticoagulantes orales y establecer los niveles de efectividad y seguridad a través de los controles periódicos de sus efectos anticoagulantes

### KEYWORDS

New oral  
anticoagulants  
(NOAC); Safety;  
Efficiency; Argentina.

### Safety of Antithrombotic Treatment

**Abstract** The use of antiplatelet and / or anticoagulant can prevent thrombosis but the most feared complication is bleeding. Should be considered a “golden rule” that a drug or combination of drugs that will maximize the efficiency (decreased thromboembolic risk) will probably be less safe (increased risk of bleeding) and this is true either for mono therapy or during the triple therapy. The chances of bleeding indicated by risk tables can be useful but show a moment of

\*Autor para correspondencia: Viamonte 2008, 1056 Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: draltman@arnet.com.ar (R. Altman).

each individual and the biological, social, environmental and therapeutic changes also determine changes in the risk of bleeding. Bleeding is an eventuality that occurs in places of "locus minoris resistentiae" hence the results of careful studies of phase 3 cannot be transferred into those that result when a medication is introduced in the pharmaceutical market. With the use of warfarin, the International Normalized Ratio (INR) established that adequate balanced therapy is an INR between 2.0 and 3.0. With the new oral anticoagulants the pharmaceutical companies emphasize that it is not necessary to monitor its anticoagulant effect. In studies with different doses of new oral anticoagulant incidence of clinically significant bleeding complications were directly related to the doses. This paper will show the need to establish an adequate laboratory method for monitoring the new oral anticoagulant setting the levels of safety and effectiveness through periodic dosage of its anticoagulant effects.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El tratamiento antitrombótico se basa en el uso de fármacos, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, o combinación de ellas con el objeto de prevenir o frenar un proceso trombótico tanto arterial como venosos.

La complicación más temida y a veces fatal de esta terapéutica es la hemorragia. Estas pueden ser simples hematomas cutáneos, hemorragia en órganos con relación con el exterior (epistaxis, hemorragias gastroduodenales, complicaciones pulmonares)<sup>1,2</sup> o interesar órganos vitales con deterioro transitorio o permanente de su función (hemorragias cerebrovasculares) o provocar la muerte del paciente.

Pero las complicaciones hemorrágicas que traen consigo la inquietud del paciente y del médico, obligan frecuentemente a la suspensión brusca de la medicación y como consecuencia, una pérdida de la protección antitrombótica que ofrecía el tratamiento y por ello la aparición de complicaciones tromboembólicas<sup>3</sup>.

Puede decirse que la aparición en el mercado farmacéutico de los nuevos anticoagulantes orales y los nuevos antiagregantes, le han dado un perfil más beneficioso que las terapéuticas tradicionales con la aspirina y los dicumarínicos. Pero ello trajo al mismo tiempo, un cierto incremento de las complicaciones hemorrágicas y por ello mantenemos como "regla de oro" que una droga o combinación de drogas

que ofrezca mayor eficacia (disminución del riesgo tromboembólico) tendrán, probablemente, menor seguridad (mayor riesgo de hemorragias)<sup>4</sup>.

Pero tanto, la triple terapéutica, como la monoterapia, pueden incrementar el riesgo hemorrágico. Por ello es necesario tener una idea de las condiciones del paciente y establecer, tal vez a través de tablas de riesgo, las posibilidades de hemorragia. Pero, lamentablemente, las tablas de riesgo muestran un momento de cada individuo y los cambios biológicos, sociales, ambientales y terapéuticos determinan cambios también en el riesgo hemorrágico. Por ello la hemorragia es una eventualidad que se presenta en los lugares de *locus minoris resistentiae* de ahí que los resultados de los cuidadosos estudios de fase III no pueden trasladarse a aquellos que se obtendrán cuando una medicación entre en el mercado farmacéutico.

## La monoterapia

La aparición de los dicumarínicos como terapéutica anticoagulante obligó a establecer un nivel de referencia para el control de la misma, que se hace a través del tiempo de protrombina; los valores eran controvertidos y relacionados con las características de la tromboplastina. La introducción de la Razón Internacional Normalizada (International Normalized Ratio, INR, RIN) permitió, si no completamente, establecer que una terapéutica adecuada debía encontrarse, en general en un INR entre 2.0 y 3.0 o

**Tabla 1** Frecuencia de hemorragias con los NACO en relación con las dosis empleadas por día.

Droga	Dosis diaria			
	50 mg x 2	150 mg x 2	300 mg	225 mg x 2
<i>Dabigatrán</i> (8)	50 mg x 2	150 mg x 2	300 mg	225 mg x 2
Con significación clínica %	2.3	4.1	4.9	5.1
<i>Rivaroxabán</i> (9,10)	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg
Mayores post-operatorias %	2.2	2.3	4.5	5.4
<i>Edoxabán</i> (11)	30 mg	30 mg x 2	60	60 mg x 2
Mayores + clínicamente relevantes %	3.0	7.8	3.8	10.6

entre 2.0 y 3.5 en algunas circunstancias<sup>5,6</sup>. Valores por encima de los mencionados favorecerían el riesgo hemorrágico especialmente en individuos de avanzada edad<sup>7</sup>.

En estudios con variadas dosis escalonadas de los nuevos anticoagulantes orales (NACO), la incidencia de complicaciones hemorrágicas con significación clínica estuvieron directamente relacionadas con las dosis en estudio (tabla 1). Y aún cuando pudiera usarse la dosis que ofrecía mejor prevención y menores complicaciones, trasladado a la práctica diaria expresaría que una dosis fija aplicada a un individuo obeso, significa una mucho mayor si se emplea en un individuo delgado y, por ello, este último, pudiera tener mayor riesgo de hemorragia frente a un *locus minoris resistentiae*<sup>8-11</sup>.

## La doble medicación

En la doble medicación se emplea un anticoagulante oral y un antiagregante plaquetario o la combinación de 2 antiplaquetarios. El registro publicado por Hansen et al. en pacientes con fibrilación auricular (FA) mostró que las combinaciones de warfarina, aspirina o clopidogrel estuvieron asociadas a un incremento del riesgo de hemorragias, fatales y no fatales. La incidencia de hemorragias tomando como referencia a la warfarina=1, el uso de aspirina + clopidogrel la incidencia fue de 1.66; fue de 1.83 cuando la combinación era warfarina+aspirina y 3.08 cuando se combinó la warfarina + clopidogrel<sup>12</sup>. En un meta-análisis que involucró a 5,938 pacientes que había sufrido un accidente coronario agudo, la adición de warfarina a la aspirina disminuyó las complicaciones trombóticas, comparado con la administración de aspirina solamente, pero incrementó las hemorragias mayores<sup>13</sup>.

En pacientes con FA en quienes no era posible indicar dicumarínicos, se comparó la acción de la aspirina sola con la combinación de aspirina+clopidogrel. Si bien la combinación terapéutica antiplaquetaria redujo los eventos isquémicos mayores, especialmente el evento vascular cerebral (EVC), produjo, por otra parte, un incremento significativo de hemorragias mayores (2% por año vs 1.3% por año p=0.001)<sup>14</sup>. Resultados similares se obtuvieron en el estudio SPS3 en pacientes con EVC lacunar reciente donde se comparó aspirina con aspirina+clopidogrel. La adición de clopidogrel a la aspirina no redujo significativamente el evento vascular cerebral recurrente, pero incrementó significativamente el riesgo de hemorragias y la mortalidad<sup>15</sup>.

Pero no sólo son importantes las hemorragias mayores o menores, sino también la prevalencia de las hemorragias cutáneas que preocupan al paciente y le hacen abandonar la terapéutica y de este modo, el potencial riesgo trombótico. La administración crónica de una combinación de antiplaquetarios estuvo asociada a un alto nivel de hemorragias superficiales (56.5-60.7%) situación que es sub-estimada en los estudios multicéntricos o en los registros<sup>16</sup>.

También nosotros encontramos en un grupo de pacientes vasculares tratados con aspirina y clopidogrel en un seguimiento medio de 28.3 semanas que la combinación de antiplaquetarios prolongaba sensiblemente el tiempo de sangría medido con una técnica estandarizada, aumentaba la incidencia de hematomas subcutáneos, y determinó epistaxis, hematuria y proctorragia severa<sup>17</sup>.

Con relación a los NACO, la adición de apixabán a la terapéutica antiplaquetaria en pacientes de alto riesgo que sufrieran un síndrome coronario agudo no produjo un descenso significativo de la recurrencia de los eventos isquémicos pero determinó un incremento en el número de hemorragias mayores incluido un mayor número de hemorragias intracraneales y hemorragias fatales: 1.3% vs 0.5%, NNT 125, es decir que hubieron 1 hemorragia mayor según la definición TIMI cada 125 pacientes<sup>18</sup>.

## La triple terapéutica

No resulta infrecuente que un paciente con prótesis valvular cardíaca o con fibrilación auricular (FA) presente un cuadro coronario agudo o una lesión coronaria oclusiva y tenga necesidad de un implante de stents coronarios. Ello obliga a plantear la terapéutica combinada de dos antiplaquetarios junto con un anticoagulante oral. La ventaja teórica de una prevención trombótica y tromboembólica debe considerarse con respecto al riesgo de hemorragias de esta triple medicación antitrombótica<sup>19,20</sup>.

En pacientes que se encuentran en anticoagulación con dicumarínicos y en quienes se ha realizado una intervención percutánea coronaria, el estudio WOEST compara la doble medicación (dicumarínicos + clopidogrel) con la triple medicación (dicumarínicos + clopidogrel+ aspirina). Los resultados indican que los puntos finales totales de eficacia y la mortalidad fueron mejores con la triple medicación, pero hubo un aumento significativo de las hemorragias totales que excedían a la eficacia (tabla 2).

En la triple medicación se ha propuesto disminuir los niveles de anticoagulación a un INR de 2.0-2.5 para disminuir a su vez, las posibilidades de hemorragia sin afectar la eficacia de la terapéutica<sup>21</sup>.

El uso de los NACO en pacientes con síndromes coronarios agudos en tratamiento con antiplaquetarios fue explorado por Komócsi et al. en un meta-análisis de 7 estudios

**Tabla 2** Eficacia y hemorragias comparativas en pacientes con terapéutica anticoagulante doble y triple (de DeWilde mod.)

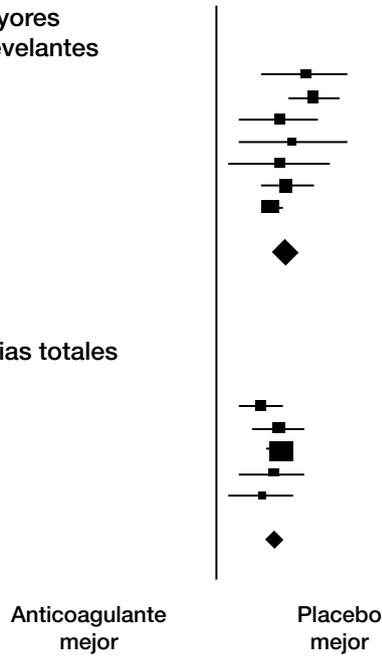
Puntos Finales	Terapéutica doble %	Terapéutica triple %	n	NNT
Eficacia total	11.3	17.7	0.025	16
Mortalidad	2.6	6.4	0.027	26
Infarto de miocardio	3.3	4.7	0.328	71
Evento vascular cerebral	1.1	2.9	0.128	56
Trombosis del stent	1.5	3.2	0.165	59
Hemorragias totales	19.5	44.9	<0.001	3.9

Terapéutica doble: Anticoagulante oral+clopidogrel.

Terapéutica triple: Anticoagulante oral+clopidogrel+aspirina

Hemorragias mayores y clínicamente relevantes

Hemorragias totales



**Figura 1** Frecuencia de hemorragias en pacientes con triple medicación (inhibidor directo de trombina o inhibidor del factor Xa + doble terapéutica antiplaquetaria) comparado con la doble medicación de antiplaquetarios + placebo<sup>22</sup>.

prospectivos que incluyeron 31,286 pacientes. El uso de inhibidores directos de la trombina o el uso de la medicación que inhibe al factor X activado estuvo asociado a un incremento importante de las hemorragias mayores (fig. 1) que sobrepasa el beneficio de los pacientes que recibieron sólo

antiagregantes plaquetarios<sup>4</sup>. Resultados de un meta-análisis más reciente llega a conclusiones similares<sup>22</sup>.

**¿Por qué sangran los pacientes?**

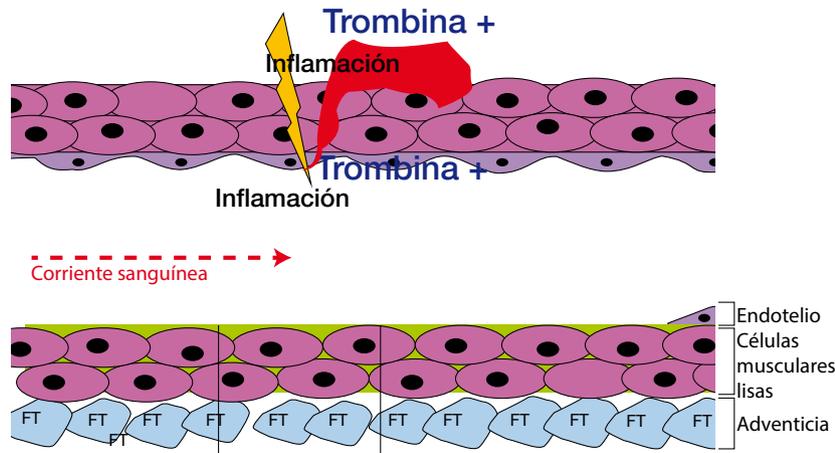
Lo relatado hasta ahora es parte de una literatura mucho más extensa que certifica lo que denominamos al comienzo como “La regla de oro” en la terapéutica antitrombótica.

Con el objeto de disminuir las posibilidades de hemorragia se han propuesto tablas de riesgo hemorrágico<sup>23-26</sup>. Por su simplicidad la tabla HAS-BLED y la puntuación que propone resulta atractiva para la estimación del riesgo de hemorragias, inclusive como predictivo de sangrados intracraneal, en los pacientes con fibrilación auricular en tratamiento anticoagulante con dicumarínicos<sup>27</sup>.

El riesgo HAS-BLED incluye la hipertensión, condiciones de la función renal y/o hepática, antecedente de evento vascular cerebral, de hemorragia, labilidad frente al INR, edad mayor de 65 años, ingestión de alcohol o fármacos<sup>25</sup>. Pero enfatizaremos lo que dijéramos al comienzo de este escrito: lamentablemente, las tablas de riesgo muestran un momento de cada individuo y los cambios biológicos, sociales, ambientales y terapéuticos determinan cambios también en el riesgo hemorrágico.

Es además interesante el reciente artículo de Donze et al. donde la significación de 7 sistemas de puntaje clínico de riesgo para eventos hemorrágicos en pacientes en tratamiento anticoagulante fue pobre y no mejor que la valoración subjetiva del médico<sup>28</sup>.

La generación de trombina es la etapa final de la hemostasia y la trombosis. Después de un síndrome coronario agudo puede detectarse signos bioquímicos plasmáticos de incremento de actividad de la coagulación con aumento en la velocidad en la formación y en la concentración trombinica<sup>29,30</sup>.



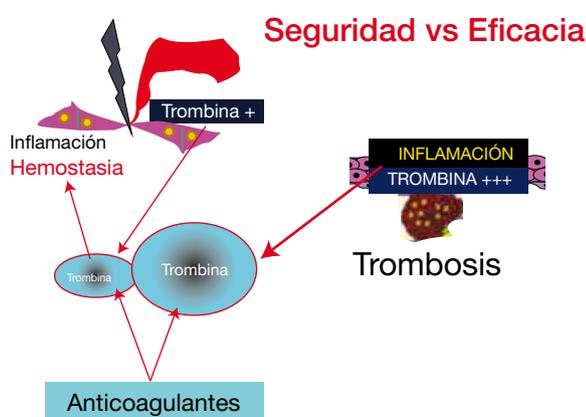
**Hemostasia**

**Figura 2** La lesión externa de un vaso pone en juego la hemostasia, proceso circunscrito que induce pequeña liberación de factor tisular, con limitada activación de la coagulación y de la generación de trombina. No hay estasis por lo cual hay arrastre y dilución de activadores.

La hemostasia normalmente ocurre en minutos y la formación de trombina es escasa (fig. 2). Es un proceso local no progresivo porque la coagulación comienza cuando se forma alrededor de 10-20 nmol/l de trombina<sup>31</sup>. Furie et al. mencionan que luego de una lesión, la formación de fibrina deriva de la trombina generada por el factor tisular derivado de la pared del vaso<sup>32</sup>. El proceso está circunscrito debido a que la cantidad de factor tisular expuesto es pequeña en un área limitada, hay dilución de activadores en la corriente sanguínea en vasos que no están ocluidos, sumado a la acción de los inhibidores naturales de la coagulación.

En contraste, la trombosis arterial ocurre principalmente sobre una placa ateromatosa donde la inflamación promueve la ruptura de la placa, puede ocurrir por espacio de minutos o aún horas y la generación de trombina es muy significativa. El ateroma contiene abundante factor tisular que se expone a la corriente sanguínea e incrementa la formación de trombina en el medio circundante. La estasis, en un vaso parcial o totalmente ocluido, determina el incremento local de trombina, tanto libre como también la unida a la fibrina. La falta de flujo impide la dilución de los activadores. Estos y otros mecanismos favorecen el crecimiento del trombo intravascular.

Durante el tratamiento con fármacos antitrombóticos, el objeto es inhibir la potencial formación de trombina a través de inhibir el factor Xa (rivaroxabán, apixabán) o actuar sobre la trombina formada *in situ* (dabigatrán). La relativamente escasa trombina que se forma en el caso de la hemostasia en comparación con la formada en la trombosis, será afectada fuertemente por las drogas antitrombóticas con deterioro de la capacidad hemostática (fig. 3), y la potencial consecuencia puede ser la hemorragia<sup>33</sup>. Por ello, excesos terapéuticos pueden condicionar riesgo hemorrágico y terapéuticas escasas aumentar el riesgo trombotico, especialmente en los fármacos de acción corta como los NACO. De ahí que se presente como perentorio establecer algún método de monitoreo por el laboratorio adecuado



**Figura 3** En la trombosis, la cantidad de trombina que se genera en el vaso es importante y es necesaria una concentración alta de la medicación antitrombótica para inhibir la trombina. La trombina que se forma en el caso de la hemostasia será afectada fuertemente por las drogas antitrombóticas con deterioro de la capacidad hemostática.

para los NACO y establecer los niveles de efectividad y seguridad a través de los controles periódicos de sus efectos anticoagulantes

## Financiamiento

La *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ha financiado la participación del Dr. Raúl Altman en el Curso Educativo ISTH-INC Ignacio Chávez.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013;185:E121-E127.
- Reussi C, Schiavi JE, Altman R, et al. Unusual complications in the course of anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1969;46:460-463.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
- Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, et al. Use of New-Generation Oral Anticoagulant Agents in Patients Receiving Antiplatelet Therapy After an Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:1537-1545.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-1026.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540-546.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141:745-752.
- Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, et al. BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatrán etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3:103-111.
- Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al. ODIXa-HIP Study Investigators Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost*. 2006;4:121-128.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, 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.
- Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010;104:633-641.
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. 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.

13. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143:241-250.
14. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-2078.
15. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367:817-825.
16. Serebruany V, Rao SV, Silva MA. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events: assessment by different bleeding classifications. *Eur Heart J.* 2010;31:227-235.
17. Altman R, Rivas AJ, Gonzalez CD. Bleeding tendency in dual antiplatelet therapy with aspirin/clopidogrel: rescue of the template bleeding time in a single-center prospective study. *Thromb J.* 2012;10(3):1-7.
18. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708.
19. Dewilde W, Verheugt FW, Breet N, et al. 'Ins' and 'outs' of triple therapy: Optimal antiplatelet therapy in patients on chronic oral anticoagulation who need coronary stenting. *Neth Heart J.* 2010;18:444-450.
20. Dewilde W, Berg JT. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing (WOEST). *Am Heart J.* 2009;158:713-718.
21. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol.* 2008;102:1618-1623.
22. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34(22):1670-1680.
23. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, et al. Should We Recommend Oral Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting With a High HAS-BLED Bleeding Risk Score? *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:459-466.
24. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) *Am Heart J.* 2006;151:713-729.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
26. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
27. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861-867.
28. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med.* 2012;125:1095-1102.
29. Brummel-Ziedins K, Undas A, Orfeo T, et al. Thrombin generation in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: dependence on plasma factor composition. *J Thromb Haemost.* 2008;6:104-110.
30. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003;102:2731-2735.
31. Hemker HC, Béguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost.* 1995;74:134-138.
32. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-949.
33. Altman R. Anithrombotic prevention in vascular disease: bases for a new strategy in antithrombotic therapy. *Thromb J.* 2007;5(11):1-9.