

Artículo Original

Uso de Tirofibán como puente a cirugía cardíaca en pacientes bajo tratamiento con inhibidores P2Y12

Use of Tirofiban as a bridge to cardiac surgery in patients under treatment with P2Y12 inhibitors

Joaquín J. Jarma, Florencia Mandó, Santiago Ordoñez, Álvaro Etchepare, Inés M. Baeck, Marcelo Trivi, Juan P. Costabel

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Marzo de 2018

Aceptado después de revisión

el 28 de Abril de 2018

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Tirofibán.

Cirugía cardíaca.

Receptor P2Y12.

Glicoproteína IIb/IIIa.

Keywords:

Tirofiban.

Cardiac Surgery.

P2Y12 receptor.

Glycoprotein IIb/IIIa.

RESUMEN

Introducción: La seguridad y eficacia del tirofibán como puente a cirugía cardíaca, ante la suspensión de inhibidores P2Y12, no ha sido ampliamente estudiada. Objetivo: estudiar la incidencia de complicaciones isquémicas y hemorrágicas en pacientes que requirieron puente con tirofibán previo a cirugía cardíaca mayor.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo donde se incluyeron todos los pacientes con angioplastia reciente que utilizaron tirofibán como tratamiento previo a cirugía de revascularización miocárdica.

Resultados: se incluyó un total de 50 pacientes. La mediana de edad fue de 69,5 años (62.7-74.5). La incidencia de sangrado durante el puente fue del 8%. De acuerdo a la clasificación de BARC, 4% fue de grado 2, 2% de grado 3A y 2 % de grado 3B. La tasa de infarto agudo de miocardio fue del 2% y de trombosis intrastent 0%. Ninguno de los pacientes requirió reevaluación coronaria de urgencia.

Conclusión: el uso de tirofibán como puente a la cirugía cardíaca se asoció con una moderada tasa de hemorrágicos y una baja tasa de eventos isquémicos.

Use of Tirofiban as a bridge to cardiac surgery in patients under treatment with P2Y12 inhibitors

ABSTRACT

Introduction: tirofiban is a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor with a proven use in certain acute coronary syndrome scenarios. Its safety and efficacy as a bridge to cardiac surgery, in view of the suspension of inhibitors P2Y12 in patients with recent angioplasty, is uncertain. Objective: to study the incidence of ischemic and hemorrhagic complications in patients requiring a tirofiban bridge prior to major cardiac surgery.

Methods: we conducted an observational, prospective, single-center study, including inpatients with recent angioplasty who used tirofiban as a treatment prior to myocardial revascularization surgery, with and without associated valve replacement. We used an institution protocol for the infusion of tirofiban. We measured the incidence of myocardial infarction and bleeding (BARC) in the pre-treatment and in the postoperative period of cardiac surgery.

Results: Our study included 50 middle-age (69.5 +/- 62.7-74.5 yrs old) males (90%) patients. The incidence of bleeding during the bridge with tirofiban was 8%, half of them were significant according to BARC classification (2% grade 3A and 2% grade 3B). The rate of acute myocardial infarction was 2% and no intrastent thrombosis was registered. None of the patients required emergency coronary angiography.

Conclusion: the use of tirofiban as a bridge to surgery was associated with a moderate rate of ischemic and hemorrhagic events. Our results show that the events did not differ significantly from those reported in patients who did not require this strategy. The events in the bridge and in the postoperative period do not seem to be associated with the use of tirofiban or P2Y12 suspension.

INTRODUCCIÓN

La necesidad de cirugía cardíaca en pacientes bajo tratamiento con doble antiagregación plaquetaria, por implante reciente de stents coronarios, es una situación afortunadamente poco frecuente, pero altamente desafiante para los cardiólogos. La suspensión de la doble antiagregación expone al riesgo de trombosis de stents, y por otro lado la cirugía con aspirina o inhibidores del receptor P2Y12 aumenta el riesgo de eventos hemorrágicos.

Si bien el manejo de estos pacientes se intenta individualizar, se han propuesto diferentes estrategias con el fin de minimizar las complicaciones isquémicas y hemorrágicas en el estadio perioperatorio de estos individuos. El uso de tirofiban como terapia puente en pacientes que suspendieron inhibidores del receptor P2Y12 ha sido ampliamente evaluado en el escenario de la cirugía no cardíaca¹, sin embargo, su uso específico en pacientes que serán sometidos a una cirugía cardíaca no ha sido del todo bien establecido.

El **objetivo** de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad, en término de complicaciones isquémicas y hemorrágicas, del uso de tirofiban en pacientes que deben suspender el tratamiento antiagregante convencional para ser sometidos a una cirugía cardíaca, con y sin bomba de circulación extracorpórea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un trabajo observacional, retrospectivo, unicéntrico. Se incluyeron en forma consecutiva aquellos individuos que fueron sometidos a una cirugía cardíaca dentro de los 6 primeros meses posteriores al implante de un stent coronario y que tuvieron indicación de continuar con doble antiagregación de acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales.

Se utilizó tirofiban hidrocloreuro (Agrastat®, Techsphe®) como puente a la cirugía en forma protocolizada para todos los pacientes. Luego de suspender una vida media del inhibidor del receptor P2Y12 (acorde a los tiempos quirúrgicos indicados por las guías) se inició con la infusión endovenosa del medicamento sin dosis de carga. Esta se mantenía a razón de $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante la internación, y se suspendía 5 horas antes de la intervención quirúrgica. La administración de aspirina solo se suspendió en caso de cirugía con bomba de circulación extracorpórea. En ausencia de complicaciones hemorrágicas en el postoperatorio, todos los pacientes continuaron con clopidogrel, que se inició en las primeras 24 horas.

DEFINICIONES

Infarto agudo de miocardio (IAM)

IAM espontáneo: ascenso o descenso de los valores de troponina T de alta sensibilidad (TTAS) con por lo menos un valor por arriba del límite de referencia normal para el 99% de la población en dos muestras, asociado a dolor precordial, nueva alteración en la motilidad cardíaca en estudios por imágenes, alteraciones en el ECG compatibles con isquemia (nuevo desnivel del segmento ST u onda T, nue-

va onda Q o nuevo bloqueo de rama izquierda (BCRI) *) o imagen de trombo intracoronario en cinecoronariografía^{2,3}.

IAM periprocedimiento relacionado a cirugía de revascularización miocárdica: aumento en las primeras 48 horas de TTAS mayor a 10 veces en límite superior normal si presentaba valores normales previos o aumento del TTAS mayor al 20 % si presentaba valores altos pero estables o en descenso. Además debía presentar dolor torácico por más de 20 minutos, o cambios en el ECG (nueva onda Q o nuevo BCRI*), o imagen de oclusión de puente o arteria nativa en cinecoronariografía o alteraciones de la motilidad parietal en estudios por imágenes^{2,3}.

Diagnóstico de BCRI: QRS > 120 ms, onda S dominante en V1, onda R ancha y monofásica en DI, aVL, V5-V6, ausencia de onda Q en D1. V5-V6 y tiempo al pico de onda R en V5 - V6 >60 ms.

Cambios isquémicos en ECG en ausencia de BCRI

Nuevo ascenso del segmento ST > a 0,1 mv en 2 o más derivaciones contiguas a excepción de V2-V3 donde se aplican los siguientes puntos de corte: > 0,2 mv si hombre mayor a 40 años, > 0,25 mv si hombre menor a 40 años y > 0,15 en mujeres².

Nuevo descenso del segmento ST, plano o con pendiente descendente >0,05 mv en 2 o más derivaciones contiguas².

Inversión de onda T > 0,1 mv en dos o más derivaciones contiguas².

Trombosis del stent (TIS) por su presentación temporal:

- **Aguda** 0-24 horas tras el implante.
- **Subaguda** >24 horas-30 días tras el implante.
- **Tardía** >30 días-1 año tras el implante.
- **Muy tardía** >1 año tras el implante.

Trombosis del stent (TIS) por su diagnóstico:

- **Definitiva:** síndrome coronario agudo con documentación angiográfica o anatomo-patológica de trombosis del stent.
- **Probable:** muerte inexplicada en los primeros 30 días tras el implante. Infarto en el territorio del stent sin documentación angiográfica y sin otra causa obvia.
- **Posible:** muerte inexplicada pasados 30 días tras el implante del stent³.

Sangrado según Bleeding Academic Research Consortium (BARC):

- **Tipo 0:** Sin sangrado.
- **Tipo 1:** Sangrado que no requiera realizar estudios adicionales así como hospitalización o ser manejado por algún profesional de la salud. Ejemplos: Equimosis, sangrado hemorroidal pequeño.
- **Tipo 2:** Cualquier sangrado demostrado que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5 y que cumpla con al menos uno de los siguientes criterios:
 - a) Requiere intervención no quirúrgica por profesional de la salud.

- b) Requiere hospitalización.
 c) Requiere pronta valoración.
- **Tipo 3A:** sangrado que condicione descenso de 3 a 5 g/dl de hemoglobina.
 - **Tipo 3B:** sangrado que condicione descenso >5g/dL de hemoglobina, sangrado que condicione taponamiento cardíaco, sangrado que requiera intervención quirúrgica para su control (excepto dental/hemorroidal/en piel). Sangrado que requiera agentes vasoactivos intravenosos.
 - **Tipo 3C:** hemorragia Intracraneal (no incluye microhemorragias o transformación hemorrágica). Sangrado intraocular con compromiso de la visión.
 - **Tipo 4** (Sangrado relacionado con cirugía): hemorragia intracraneal peri operatoria (dentro de 48 hrs de la cirugía). Re-operación con el propósito de controlar el sangrado. Transfusión ≥ 5 paquetes sanguíneos en un periodo de 48 horas. Sangrado por drenaje torácico de más de 2 lts en un periodo de 24 horas.
 - **Tipo 5A:** sospecha de sangrado fatal (no evidente): no confirmado por autopsia o imagen pero clínicamente sospechado.
 - **Tipo 5B:** sangrado fatal definitivo: sangrado evidente o confirmado por estudio de imagen o por autopsia⁴.

Análisis estadístico

Se utilizó Microsoft Excel © para la confección de la base de datos. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media y desvío estándar, o como mediana y rango intercuartilo (RI), según su distribución. Las variables categóricas se expresaron en forma de porcentajes. Todos los cálculos fueron realizados con el IBM SPSS Statistics Base 21.0.

Consideraciones Éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética institucional. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar del estudio. De acuerdo con la ley Argentina N° 25.326 de protección de datos personales, toda la información permanecerá de forma confidencial.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes en forma consecutiva, que recibieron tirofiban como puente a cirugía cardíaca entre Abril de 2011 y Agosto de 2016. La mediana de edad de la población fue de 69,5 años (62,7-74,5), y el 90% (45 pacientes) fueron de sexo masculino (Tabla 1). El 50% de los pacientes tenía antecedentes de infarto, el 40% eran diabéticos y el 31 % tabaquistas o exbaquistas recientes. El 71,7% recibió angioplastia con stent liberador de drogas, utilizando clopidogrel en el 76% de los casos, y en los restantes prasugrel y ticagrelor en partes iguales. La mediana de tiempo desde la angioplastia al inicio de la infusión de tirofiban fue de 29 días (7-66).

Las características angiográficas se muestran en la Tabla 2. Se realizó angioplastia de urgencia en el 74% de los

TABLA 1.

Características basales	
Edad (años)	69,5 (62,7-74,5)
Sexo masculino - %	90 (45)
Peso (Kg)	83,7 \pm 15,6
Talle (m)	1,73 (1,66-1,75)
Hipertensión arterial - %	74 (37)
Diabetes mellitus - %	40 (20)
Tabaquismo - %	62 (31)
Insuficiencia Cardíaca congestiva - %	8,3(4)
Antecedentes de hemorragia - %	8 (4)
RIN lábil - %	0
Consumo alcohol - %	4 (2)
Insuficiencia hepática - %	0
Enf. vascular periférica - %	18 (9)
Accidente cerebro vascular previo - %	2 (1)
Infarto de miocardio previo - %	50 (25)
Angioplastia coronaria previa - %	80 (40)
Laboratorio basal	
Hematocrito - %	38,0 \pm 4,00
Hemoglobina (g/dL)	12,8 \pm 1,38
Plaquetas (/mm ³)	186940 \pm 54870
Creatinina	1,09 \pm 0,27
Tasa filtrado glomerular (ml/m ²)	73,95 \pm 20,7
Tiempo de protrombina	91 (90-100)
KPTT (seg)	32 (28-35)
Medicación basal	
Aspirina - %	92 (2)
Clopidogrel - %	76 (38)
Ticagrelor - %	12 (6)
Prasugrel - %	12 (6)
Acenocumarol - %	10 (5)

TABLA 2.

Información del procedimiento.

Datos angiográficos	
Angioplastia de urgencia - %	74 (37)
Complicaciones - %	32 (16)
Número de stents	2 (1-2)
Número de vasos	2 (2-3)
Angioplastia Coronaria a Descendente Anterior - %	42 (21)
ATC a Puente Venoso - %	42 (21)
Stent liberador de drogas - %	71,7 (33)
Tiempo ATC - Tirofiban (días)	29 (7-66)
Datos operatorios	
Cirugía valvular - %	20 (10)
Con circulación extracorpórea - %	22 (11)
Tiempo circulación extracorpórea (min)	141 (81-174)
Transfusión hemoderivados - %	32 (16)
Estadía hospitalaria (días)	11,6 (10-13)

TABLA 3.

Eventos.

Durante el puente	
IAM - %	2 (1)
Cinecoronariografía de urgencia	0
Sangrado - %	8 (4)
BARC 2 - %	4 (2)
BARC 3A - %	2 (1)
BARC 3B - %	2 (1)
Durante el postoperatorio	
IAM - %	14 (7)
Sangrado - %	14 (7)
BARC 4 - %	10 (5)
BARC 5 - %	4 (2)
Reoperación por sangrado - %	3 (2)
Reoperación por infarto	0
Angioplastia de emergencia	0
Mortalidad - %	8 (4)

BARC: Bleeding Academic Research Consortium

pacientes, siendo el 64% de los mismos a causa de un infarto agudo de miocardio. La arteria descendente anterior se encontraba comprometida en el 42% de los casos, y en el mismo porcentaje se realizó angioplastia a puente venoso. La mediana del número de vasos angioplastiados fue de 2 (2–3), y el número de stents utilizados fue de 2 (1–2).

En relación a los procedimientos quirúrgicos que motivaron la interrupción, se realizó cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea en 39 pacientes (78%), mientras que en el resto se efectuaron cirugías valvulares con una mediana de tiempo de circulación extracorpórea de 141 minutos (81–174).

La mediana de internación durante el evento quirúrgico fue de 11 días (10–13). Durante la infusión de tirofiban solo 1 paciente presentó infarto agudo de miocardio, de tipo sin elevación del segmento ST, decidiéndose el ajuste del tratamiento médico hasta su resolución quirúrgica. No se registraron eventos de trombosis intrastent, y ninguno de los pacientes requirió angiografía coronaria de urgencia. En cuanto a los eventos hemorrágicos, la incidencia de sangrado fue del 8% (4 pacientes). De acuerdo a la clasificación de BARC, en 2 de ellos fue de grado 2, 1 de grado 3A (hemorragia digestiva con gastritis erosiva y tratamiento médico), y otro de grado 3B (hemorragia digestiva con úlcera Forrester IIb y escleroterapia). Ambos requirieron transfusión de glóbulos rojos. (Tabla 3).

En relación a los eventos del postoperatorio se evidenció una incidencia de infarto del 14% (7 pacientes), en todos los casos cumpliendo sólo el criterio de elevación de troponina, sin necesidad de cinecoronariografía, reoperación y sin elevación del segmento ST. En relación a los sangrados el 14% cumplió criterios de acuerdo a la clasificación BARC. El 10% (5 pacientes) presentaron sangrado BARC 4, con necesidad de transfusión en todos los casos, cirugía en 2 pa-

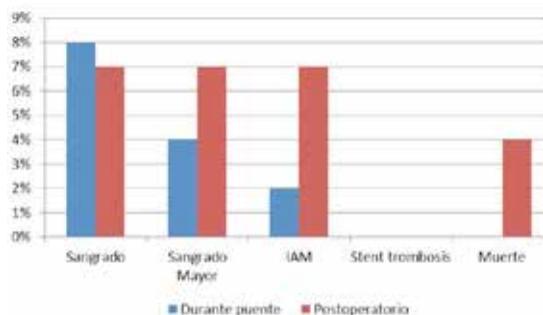


FIGURA 1.

Eventos duros durante y en el post-operatorio de cirugía cardíaca en pacientes tratados con Tirofiban e inhibidores P2Y12.

cientes y en el resto solo transfusión. 2 pacientes presentaron BARC 5, requiriendo cirugía en todos los casos, uno de ellos requirió reoperación por taponamiento cardíaco, y en el otro caso sangrado quirúrgico en el postoperatorio inmediato. Ambos casos evolucionaron con fallo multiorgánico y shock refractario hasta el evento final. El 32% del total de los pacientes requirieron transfusiones con hemoderivados y la mortalidad en el postoperatorio inmediato fue del 8% (4 pacientes). Figura 1.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se describe la evolución de un grupo consecutivo de pacientes coronarios, sometidos a un protocolo de puente con tirofiban previo a una cirugía cardíaca, con baja tasa de eventos isquémicos y una moderada tasa de eventos hemorrágicos resultante.

Frente al aumento de la resolución de la patología coronaria mediante la angioplastia con colocación de stents coronarios, ha habido un incremento en el número de pacientes que se expone a la necesidad de someterse a una cirugía cardíaca o no cardíaca, con el riesgo que implica la suspensión del tratamiento antiagregante⁵. Dicha interrupción aumenta los riesgos isquémicos, especialmente cuando se tiene en cuenta el contexto clínico en cual se realiza la angioplastia. En un metanálisis reciente que evaluó la duración óptima del tratamiento antiagregante en diferentes escenarios clínicos, se vió que la suspensión dentro de los 6 meses de la doble antiagregación en pacientes que tuvieron un síndrome coronario agudo se asocia a un incremento del 48% del riesgo de infarto de miocardio y trombosis intrastent⁶.

Otra revisión sistemática evaluó los efectos de la discontinuación del tratamiento antiagregante y el impacto clínico. En los primeros ensayos que reportaron el tema se observó que si bien la incidencia de trombosis intrastent era del 1.1%, el 57% de los pacientes que habían sufrido el evento había discontinuado el tratamiento antiagregante dentro de los primeros meses⁷. Airolidi y cols, en un análisis de 3021 pacientes que había recibido angioplastia con stent DES, observó que la suspensión del clopidogrel se asoció en

forma independiente con la trombosis intrastent (HR 13,7, IC 95% 4 – 46,7, $p < 0,001$)⁸. Werkum y cols, en una cohorte de 437 pacientes con trombosis intrastent, pareado con 866 controles libres del evento, observó que si bien la asociación es más pronunciada durante los primeros 30 días (HR 36,5, IC95% 8 – 167,8, $p < 0,0001$) se mantiene durante todo el año de seguimiento⁹. De esta manera es necesaria una práctica capaz de disminuir el riesgo isquémico de la suspensión prematura de la terapia antiagregante, sin generar un incremento desproporcionado de los eventos hemorrágicos^{10,11}.

Se han planteado diferentes estrategias, mostrando que las heparinas no son beneficiosas, dado que genera un aumento del riesgo hemorrágico sin ejercer efecto antiagregante protector¹². El uso de inhibidores del receptor P2Y12 endovenosos como el cangrelor es seguro en términos hemorrágicos y es eficaz a la hora mantener niveles óptimos de inactivación plaquetaria¹³. Como desventaja estos trabajos no evaluaron eventos isquémicos, y por el momento se trata de una droga no disponible en nuestro país. El tirofiban es un agente antiplaquetario que produce inhibición de la agregación por su unión selectiva al receptor de las glicoproteínas IIb/IIIa. Su mayor ventaja es su rápida inactivación, dado que posee un tiempo de vida media de 2 hs y el 50% de la actividad plaquetaria se recupera luego de 4 horas de suspensión de la infusión¹⁴. Su utilidad ha sido demostrada en los síndromes coronarios agudos, fundamentalmente en la era donde no se disponía de antiagregantes plaquetarios orales potentes y seguros, impactando en la reducción de eventos isquémicos^{15,16}. En relación a su seguridad, Bizarri y cols, demostraron que la suspensión del tirofiban 2 horas antes de una cirugía de revascularización miocárdica en pacientes que lo habían utilizado por un síndrome coronario agudo, no presentaba mas eventos hemorrágicos que el estándar con heparina¹⁷.

Dado sus características fisiopatológicas favorables algunos autores han planteado la utilidad del tirofiban como como terapia puente en diferentes cirugías. Marcos y cols. describieron una cohorte de 36 pacientes que recibieron puente con tirofiban, tras haberse implantado un stent liberador de drogas en los 6 meses previos a una cirugía (15 pacientes con cirugía cardíaca). No se evidenciaron eventos trombóticos ni muerte, aunque el 17% (6 pacientes) presentaron eventos de sangrado con requerimiento de transfusiones dentro de los 30 días de realizado el procedimiento. Solo uno de estos pacientes había sido sometido a cirugía de revascularización miocárdica, y requirió reoperación pocas horas después de la misma¹⁸. Savonitto y cols. presentaron 30 pacientes (9 con cirugía cardíaca, 1 de ellos con cirugía valvular), que habían recibido stent liberadores de drogas. En esta serie no se reportó ningún evento trombótico ni hemorrágico. Sólo un paciente requirió transfusión de glóbulos rojos debido a que tenía anemia previa a la cirugía¹⁹. Ambas experiencias muestran una baja tasa de trombosis intrastent, al igual que lo ocurrido en nuestra serie. Por el contrario nuestro trabajo mostró una mayor tasa de eventos hemorrágicos, lo que probablemente esté relacionado

con el hecho de que las cirugías fueron todas cardíacas, y el 22% de ellas con circulación extracorpórea. Al evaluar otros estudios donde se suspendieron antiagregantes orales, hallamos en PLATO, una tasa de sangrado mayor relacionado a la cirugía de revascularización miocárdica del grupo ticagrelor del 7,4%, en tanto que en el estudio TRITON se observó un 13,4% de sangrado mayor asociado a los pacientes con prasugrel, incluso luego de la suspensión de 7 días^{20,21}. En el estudio CURE, la tasa de sangrado mayor de los pacientes sometidos a cirugía coronaria fue del 9,6%²². En relación a los eventos del postoperatorio observamos una tasa de 14% de infarto perioperatorio, definido solo por el criterio de troponina. Es conocido que la cirugía valvular presenta una mayor liberación de troponina por la mayor injuria sobre el tejido miocárdico que genera durante el procedimiento. En nuestro trabajo una de cada cinco cirugías tuvo recambio valvular asociado, un número mayor al evidenciado en otras series, lo cual puede haber estado asociada con el número de eventos. Consideramos que serían necesarios más trabajos realizados en forma prospectiva y con seguimiento más prolongado para observar las implicancias clínicas de este hallazgo.

El trabajo presentado representa el estudio de mayor tamaño publicado hasta la fecha, que haya evaluado la eficacia y seguridad del uso de tirofiban como puente a la cirugía cardíaca en pacientes que suspendieron la doble antiagregación.

Limitaciones

El de ser un estudio retrospectivo en relación a la recolección de los datos, con los posibles sesgos que eso implica. Por otro lado, fue un estudio unicéntrico, en una institución monovalente con alto flujo de pacientes con síndrome coronario agudo y elevado número de cirugías cardíacas, lo que puede repercutir en la tasa de eventos encontrada.

CONCLUSIÓN

El uso de tirofiban como puente a la cirugía cardíaca se asoció con una moderada tasa de eventos hemorrágicos y baja tasa de eventos isquémicos, directamente atribuibles a la suspensión de la doble antiagregación oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morici N, Moja L, Rosato V, et al. Bridge with intravenous antiplatelet therapy during temporary withdrawal of oral agents for surgical procedures : a systematic review. *Intern Emerg Med* 2014; 9 (2): 225-35.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2551-67.
3. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115 (17): 2344-51.
4. Mehran R, Rao S V, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123 (23): 2736-47.
5. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (24): 2622-32.