

# Guía de actualización del ACC y de la AHA sobre la duración de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria

Dr. Óscar Bazzino

*“Lo bueno si breve, dos veces bueno.  
Y aún lo malo, si poco, no tan malo”*

Baltasar Gracián

El objetivo de la presente guía<sup>(1)</sup> es alcanzar un consenso en torno a la duración de la doble antiagregación plaquetaria (DAP) en pacientes con enfermedad coronaria en escenarios clínicos específicos.

La propuesta surge del análisis de 11 estudios<sup>(2-13)</sup> de pacientes tratados con angioplastia coronaria con stents (predominantemente fármaco-activos), en quienes se comparó la duración mayor o menor de la DAP. Por otro lado, se realiza la revisión de un gran ensayo clínico<sup>(14)</sup>, controlado y randomizado, en pacientes con infarto de miocardio previo de uno a tres años de evolución en quienes se compara la DAP con aspirina (AAS) como monoterapia.

## Algunas puntualizaciones preliminares

Aunque existen múltiples combinaciones posibles para el tratamiento antiagregante plaquetario, el acrónimo DAP es usado para referirse a la combinación de AAS con un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). En este punto, dejamos constancia que en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados con DAP, con o sin tratamiento intervencionista, es razonable utilizar ticagrelor en preferencia a clopidogrel. Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B. Asimismo, en pacientes con un SCA tratados con DAP luego del implante de stents, que no presentan riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, y que no tienen

antecedentes de stroke o accidente isquémico transitorio (AIT), es razonable elegir prasugrel sobre clopidogrel como inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

Las recomendaciones sobre la duración de la DAP, la dosis de AAS en pacientes tratados con DAP, y la oportunidad de cirugía no cardíaca electiva en pacientes tratados con una intervención coronaria percutánea (ICP) bajo DAP, reemplazan a las preexistentes en seis guías previas<sup>(15-21)</sup>.

Antes de tomar una decisión respecto a una DAP o triple terapia (asociación de anticoagulantes orales) se recomienda evaluar los riesgos isquémico y hemorrágico mediante scores validados (por ejemplo, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sub>2</sub> y HAS-BLED).

Cuando se utiliza terapia triple debe mantenerse por el tiempo más breve posible, mientras que la asociación dual de clopidogrel y un anticoagulante oral debe ser considerada en casos bien seleccionados.

Cuando se utiliza warfarina en el contexto de terapia triple o dual, el rango de INR objetivo recomendado es 2,0-2,5.

En el escenario de antiagregación plaquetaria asociada a anticoagulantes orales, el clopidogrel es el inhibidor P2Y<sub>12</sub> de elección.

La dosis diaria de AAS recomendada en caso de DAP, terapia dual o terapia triple es de 81 mg (rango de 75 a 100 mg).

Para los pacientes con riesgo o antecedente de hemorragia gastrointestinal se recomienda la utilización de inhibidores de la bomba de protones.

Las propuestas acerca de la duración de la DAP se aplican a las nuevas generaciones de stents fár-

maco-activos (stents liberadores de everolimus o zotarolimus).

### Tres preguntas críticas

Se plantean tres preguntas críticas acerca de la duración de la DAP:

- En pacientes con enfermedad coronaria estable (ECE) o con un SCA, tratados con stents fármaco-activos de nueva generación, una duración de 3-6 meses de DAP, comparada con los 12 meses actualmente vigentes, ¿resulta tan efectiva para la prevención de la trombosis del stent, de eventos cardíacos adversos o para la reducción de las complicaciones hemorrágicas?
- En pacientes tratados con stents fármaco-activos de nueva generación, una duración mayor de 12 meses (12 a 48) de DAP, comparada con los 12 meses actualmente vigentes, ¿resulta en una reducción de la mortalidad, de eventos cardíacos adversos, de trombosis del stent o en un incremento de hemorragias?
- En los pacientes que padecieron un infarto de miocardio (con o sin elevación del ST) y que llevan más de 12 meses del evento, la continuación de la DAP, comparada con el tratamiento con AAS como monoterapia, ¿resulta en una reducción de la mortalidad, de infartos de miocardio recurrentes no fatales, de eventos cardíacos adversos, o en un incremento de hemorragias?

### Duración de la DAP

Estas tres preguntas quedan resueltas a través del análisis de las recomendaciones acerca de la duración de la DAP en individuos tratados con ICP.

La DAP en pacientes tratados con stents coronarios reduce el riesgo de trombosis del stent y de eventos isquémicos. El riesgo de trombosis del stent en pacientes tratados con stents convencionales (no fármaco-activos) es mayor en los primeros días a semanas luego del implante. La interrupción de la DAP durante este período, particularmente en pacientes sometidos a una cirugía, resulta en niveles inaceptables de trombosis del stent, muy a menudo catastróficas. Por esta razón se recomienda una duración para la DAP, como mínimo, de un mes, luego del implante de stents convencionales (recomendación clase I, nivel de evidencia A). En la práctica actual se reserva la utilización de stents convencionales para aquellos pacientes que no pueden recibir DAP durante más de un mes por la presencia de un sangrado activo, por problemas de adherencia al tratamiento médico, o por una cirugía planificada.

La duración mínima de DAP recomendada en pacientes tratados con stents fármaco-activos de primera generación ha sido de 12 meses<sup>(15,22-25)</sup>. Los stents fármaco-activos de nueva generación tienen menor riesgo de trombosis, y requerirían una menor duración de DAP<sup>(3,4,27,23,26,27)</sup>. Cinco ensayos clínicos randomizados (ECR)<sup>(3-7)</sup> en pacientes de bajo riesgo (sin SCA) tratados con stents de nueva generación, donde se compara una duración de DAP más breve (3 a 6 meses) con los 12 meses vigentes, no encontraron un aumento significativo de trombosis del stent. Lo mismo ocurrió con una serie de metaanálisis<sup>(28-31)</sup> y un análisis del Consejo de Revisión de Evidencia<sup>(32)</sup>. Por esta razón, en pacientes con ECE tratados con stents fármaco-activos de nueva generación, la duración mínima recomendada de DAP ha descendido de 12 a 6 meses (recomendación clase I, nivel de evidencia B).

Asimismo, en aquellos pacientes con ECE tratados con DAP luego del implante de stents fármaco-activos de última generación, y que desarrollan un riesgo elevado de sangrado grave, es razonable la discontinuación del inhibidor P2Y<sub>12</sub> una vez transcurridos los tres meses del implante (recomendación clase IIb, nivel de evidencia C)<sup>(5,6,28,30,31)</sup>.

El análisis del PCI-CURE<sup>(22)</sup> demostró, en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAcST) tratados con stents convencionales, que una duración de DAP de 12 meses redujo la incidencia de eventos isquémicos, en comparación con AAS como monoterapia. Basados en este análisis, los autores de esta guía mantienen la recomendación de un mínimo de 12 meses de duración de DAP en pacientes con SCAcST tratados con ICP. Asimismo, se extrapola la recomendación a aquellos pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMcST), en base a la consideración de que SCAcST e IAMcST son parte del espectro de los SCA (recomendación clase I, nivel de evidencia B).

La DAP prolongada o extendida más allá de la duración mínima recomendada necesita de la evaluación del balance entre la reducción de riesgo de eventos isquémicos y el incremento de riesgo de hemorragias. El tratamiento prolongado de 18 a 36 meses en pacientes con implante de stents fármaco-activos produce un descenso absoluto de trombosis del stent y de eventos isquémicos en el entorno de 1% a 2%, y un incremento absoluto de complicaciones hemorrágicas del orden del 1%<sup>(2,8-13,29-31-33)</sup>. Los stents fármaco-activos liberadores de everolimus se asocian a bajas tasas de trombosis, razón por la cual se logra una reducción modesta de complicaciones isquémicas con una DAP prolongada en este escenario<sup>(39,106-109)</sup>. La relación beneficio/riesgo con

**Tabla 1**

Variable	Puntos
Edad ≥ 75 años	-2
Edad 65 a 75 años	-1
Edad < 65 años	0
Tabaquismo	1
Diabetes	1
Infarto agudo de miocardio	1
ICP o infarto previo	1
Stent con diámetro < 3 mm	1
Stent liberador de paclitaxel	1
FEVI < 30%	2
ICP de puente venoso	2

la DAP prolongada en pacientes tratados con ICP es más favorable en aquellos con infarto de miocardio previo en comparación con los que padecen una ECE<sup>(34-38)</sup>. Las decisiones acerca de la duración de la DAP requieren una evaluación a conciencia de la relación riesgo/beneficio, de la integración de información actual y futura provenientes de ensayos clínicos, y de la consideración sobre las preferencias de los pacientes. De acuerdo a esta información, la guía establece que es razonable continuar la DAP entre los 12 y 36 meses luego del evento coronario agudo, siempre que no exista un riesgo elevado de sangrado (sangrado previo con DAP, coagulopatía o utilización de anticoagulantes orales) (recomendación clase IIb, nivel de evidencia A).

En la tabla 1 se presenta el score DAP, cuyo puntaje ≥ 2 se asocia a una relación beneficio/riesgo favorable para una DAP prolongada, mientras que un puntaje < 2 desaconseja la prolongación de la DAP más allá de un año<sup>(1)</sup>.

En un futuro no muy lejano, con la aprobación de stents bioabsorbibles, se podrán aplicar nuevos protocolos, como el de un estudio reciente en pacientes con riesgo elevado de hemorragias tratados con un nuevo stent fármaco-activo, sin soporte y libre de polímero, en quienes se mantuvo la DAP durante solo un mes<sup>(39)</sup>.

### Recomendaciones de DAP luego de cirugía de revascularización miocárdica

La antiagregación con AAS aumenta la tasa de permeabilidad de los injertos durante el primer año luego de la cirugía y reduce la incidencia de eventos cardíacos

adversos<sup>(40-44)</sup>. Una serie de ensayos randomizados y no randomizados, así como un análisis *post hoc* en pacientes tratados con cirugía de revascularización con circulación extracorpórea (CEC) no demostraron diferencias en la tasa de permeabilidad de los puentes entre monoterapia con AAS y DAP, en un seguimiento entre un mes y un año<sup>(45-48)</sup>. Solo un ECR mostró una clara diferencia en favor de la DAP tres meses luego de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM)<sup>(49)</sup>. Dos metaanálisis y una revisión sistemática analizaron el beneficio potencial de la DAP luego de la CRM, revelando resultados ambiguos<sup>(50-52)</sup>. El mayor de los metaanálisis, que incluyó cinco ECR y seis estudios observacionales, demostró que la DAP reduce la incidencia de oclusión de los puentes venosos y la mortalidad a 30 días, comparada con la AAS como monoterapia<sup>(50)</sup>. Un metaanálisis de menores dimensiones mostró una reducción significativa en la oclusión de puentes venosos durante el primer año luego de la cirugía, sin diferencias en la tasa de permeabilidad de los puentes arteriales<sup>(51)</sup>. Por otro lado, la incidencia de sangrados mayores fue más frecuente con la DAP<sup>(50-52)</sup>. Los beneficios de la DAP en CRM sin CEC, en términos de permeabilidad de los puentes y de reducción de eventos, fueron demostrados en estudios observacionales de un solo centro<sup>(53,54)</sup> y en un ECR<sup>(55)</sup>. Existe información parcial respecto de la supremacía de los nuevos antiagregantes inhibidores de la P2Y<sub>12</sub>. Toda la información se refiere a pacientes con SCA. En el TRITON-TIMI 38<sup>(56)</sup>, aquellos pacientes que fueron a CRM<sup>(57)</sup>, el tratamiento con prasugrel, comparado con clopidogrel, se asoció a una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días, a costa de una mayor tasa de sangrados. Un análisis *post hoc* del estudio PLATO<sup>(58)</sup> mostró resultados similares en el punto final primario, aunque se observó una tasa de mortalidad significativamente menor en aquellos pacientes tratados con ticagrelor en comparación con los tratados con clopidogrel<sup>(59,60)</sup>.

En esta información se apoyan las siguientes recomendaciones de la guía respecto a la DAP en pacientes tratados con CRM:

- Aquellos pacientes que van a CRM, luego de haber sido tratados con ICP, deben recibir DAP según la recomendación de acuerdo al tipo de stent que hayan recibido (recomendación clase I, nivel de evidencia C).
- Los pacientes que van a CRM en el contexto de SCA deben recibir DAP durante un año (recomendación clase I, nivel de evidencia C).
- En aquellos pacientes que presentan una enfermedad coronaria estable y van a CRM es razonable el tratamiento con DAP durante 12 meses con el objetivo de mejorar la tasa de permeabili-

dad de los puentes venosos (recomendación clase IIb, nivel de evidencia B).

## Bibliografía

1. **Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al.** 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1082-115 doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
2. **Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al.** Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312.
3. **Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, Garbo R, Masotti-Centol M, et al.** Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2086-97.
4. **Gwon H-C, Hahn J-Y, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al.** Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125(3):505-13.
5. **Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al.** A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REAL Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1340-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.043.
6. **Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al.** Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310(23):2510-22.
7. **Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al.** ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1252-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehu523.
8. **Park S-J, Park D-W, Kim Y-H, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al.** Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1374-82. doi: 10.1056/NEJMoa1001266.
9. **Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al.** Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125(16):2015-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589
10. **Collet J-P, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al.** Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9954):1577-85. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60612-7.
11. **Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al.** 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(8):777-86. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.008.
12. **Lee CW, Ahn J-M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, et al.** Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2014;129(3):304-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003303.
13. **Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carric D, Dreyfus X, et al.** Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J.* 2016;37(4):365-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehv481.
14. **Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al.** Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
15. **Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al.** 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.007.
16. **Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al.** 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e123-210. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.009.

17. **Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al.** 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(18):1929-49. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.017.
18. **Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al.** 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
19. **O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
20. **Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al.** 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
21. **Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al.** 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non cardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
22. **Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.** Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
23. **Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al.** Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297(9281):159-68.
24. **Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al.** Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115(6):813-8.
25. **Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al.** Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
26. **Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, Andreotti F, Kowalewski M, Kandzari DE, et al.** Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6530. doi: 10.1136/bmj.f6530
27. **Brar SS, Kim J, Brar SK, Zadegan R, Ree M, Liu IL, et al.** Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2220-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.063.
28. **Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, et al.** Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1092-102. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.046.
29. **Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Biondi-Zoccai G, Feres F, et al.** Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015;385(9985):2371-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60263-X
30. **Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, et al.** Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(13):1298-310. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.039.
31. **Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kozdiejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al.** Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618. doi: 10.1136/bmj.h1618.

32. **Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN, Halperin JL, Levine GN, et al.** Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1116-39. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.512. Correction en: *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1152-4
33. **Spencer FA, Prasad M, Vandvik PO, Chetan D, Zhou Q, Guyatt G.** Longer versus shorter-duration dual-antiplatelet therapy after drug-eluting stent placement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(2):118-26. doi: 10.7326/M15-0083.
34. **Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, et al.** Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(2):138-47. doi: 10.1016/j.jcin.2015.10.001.
35. **Navarese EP, Kowalewski M, Kandzari D, Lansky A, Górný B, Kołtowski L, et al.** First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials comprising 31 379 patients. *Open Heart.* 2014;1(1):e000064. doi: 10.1136/openhrt-2014-000064. eCollection 2014.
36. **Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, et al.** Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):357-64. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967083.
37. **Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al.** Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation.* 2012;125(9):1110-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560.
38. **Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, Frobert O, Hambraeus K, Varenhorst C, et al.** Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):16-24. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.022.
39. **Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al.** Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2038-47. doi: 10.1056/NEJMoa1503943.
40. **Farooq V, Serruys PW, Bourantas C, Vranckx P, Diletti R, Garcia Garcia HM, et al.** Incidence and multivariable correlates of long-term mortality in patients treated with surgical or percutaneous revascularization in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Eur Heart J.* 2012;33(24):3105-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs367.
41. **Johnson WD, Kayser KL, Hartz AJ, Saedi SF.** Aspirin use and survival after coronary bypass surgery. *Am Heart J.* 1992;123(3):603-8.
42. **Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, Elveback LR, Smith HC, Bardsley WT, et al.** A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med.* 1982;307(2):73-8.
43. **Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, Clements IP, Smith HC, Holmes DR Jr, et al.** Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med.* 1984;310(4):209-14.
44. **Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al.** Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation.* 1988;77(6):1324-32.
45. **Ebrahimi R, Bakaeen FG, Uberoi A, Ardehali A, Baltz JH, Hattler B, et al.** Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):15-21. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.058.
46. **Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif JC, Delarochelliere R, Naidoo S, et al.** Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation.* 2010;122(25):2680-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978007.
47. **Gao C, Ren C, Li D, Li L.** Clopidogrel and aspirin versus clopidogrel alone on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):59-62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.024.
48. **Sun JCJ, Teoh KHT, Lamy A, Sheth T, Ellins ML, Jung H, et al.** Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the preoperative aspirin and postoperative antiplatelets in coronary artery bypass grafting study. *Am Heart J.* 2010;160(6):1178-84. doi: 10.1016/j.ahj.2010.07.035.
49. **Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S.** Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1639-43. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.104.

50. **Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA, et al.** Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2013;28(2):109-16. doi: 10.1111/jocs.12074.
51. **Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ.** Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2013;112(10):1576-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.017.
52. **de Leon N, Jackevicius CA.** Use of aspirin and clopidogrel after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Pharmacother.* 2012;46(5):678-87. doi: 10.1345/aph.1Q692
53. **Ibrahim K, Tjomslund O, Halvorsen D, Wiseth R, Wahba A, Karevold A, et al.** Effect of clopidogrel on midterm graft patency following off-pump coronary revascularization surgery. *Heart Surg Forum.* 2006;9(6):E581-856.
54. **Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, Cui H, Aytac A.** Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(2):190-5.
55. **Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, De Amicis V, Vosa C.** Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary artery bypass occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart* 2012;98(23):1710-5. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302449.
56. **Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.** Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
57. **Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, et al.** Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):388-96. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.030.
58. **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
59. **Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:672-84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.029.
60. **Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM, Hogue CW, Åsenblad N, Storey RF, et al.** Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(17):1623-30. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.021.