

SANGRADO MÉDICO ASOCIADO AL USO DE ANTIPLAQUETARIOS

MEDICAL BLEEDING DUE TO ANTIPLATELETS

DANIEL FASSI¹

RESUMEN

Las drogas antiplaquetarias son ampliamente usadas en la práctica médica diaria. El sangrado representa una complicación de impacto clínico variable, que requiere una valoración pormenorizada de la situación clínica previa (riesgo trombótico) vs. la situación actual (sangrado activo). El temor al agravamiento o recurrencia temprana del sangrado bajo antiagregantes, así como el riesgo trombótico postsuspensión, son factores relevantes a la hora de considerar la conducta menos riesgosa para el manejo del paciente.

Palabras clave: inhibidores de agregación plaquetaria, hemorragia, trombosis, cardiología.

ABSTRACT

Antiplatelet drugs are widely used in daily medical practice. Bleeding represents a complication of variable clinical impact, requiring a detailed assessment of the previous clinical situation (thrombotic risk) compared to the current situation (active bleeding). Fear of aggravation or early recurrence of bleeding under antiplatelet agents, as well as post-suspension thrombotic risk, are relevant factors when considering the less risky behavior for patient management.

Keywords: platelet aggregation inhibitors, hemorrhage, thrombosis, cardiology.

REVISTA CONAREC 2017;33(139):81-85 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Las drogas antiplaquetarias (DAP) son ampliamente usadas en la práctica médica diaria para el tratamiento y prevención de eventos isquémicos. Acorde al tipo y severidad del episodio trombótico, el tratamiento antiagregante puede usarse como única terapéutica, o asociado a procedimientos como la intervención coronaria percutánea (PCI) con o sin colocación de *stent* o la realización de una cirugía de revascularización miocárdica (CRM). En estos dos últimos casos, las DAP son utilizadas para prevenir la oclusión de los *grafts* o de los *stents*¹.

Las indicaciones en Cardiología más frecuentes de estas drogas son:

1. Síndrome coronario agudo (SCA): angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del ST (NSTEMI) y con elevación del ST (STEMI).
2. Prevención primaria de eventos coronarios en pacientes de alto riesgo cardiovascular.
3. Prevención secundaria de eventos coronarios en pacientes con SCA previo.
4. Prevenir trombosis de *stents* coronarios o puentes (CRM).

El tratamiento antiplaquetario debería garantizar una eficacia comprobada sin aumento inaceptable del riesgo hemorrágico. El pacien-

te con mayor riesgo trombótico requiere un tratamiento antiagregante más potente, pero este se asocia con aumento del riesgo hemorrágico. Muchos pacientes de mayor riesgo trombótico lo son también para el riesgo hemorrágico (en forma similar a lo que ocurre con los *scores* CHA₂DS₂VASc y HAS-BLED utilizados en el contexto de anticoagulación por fibrilación auricular). Por lógica, los pacientes con el mayor riesgo hemorrágico basal deberían recibir un tratamiento más conservador¹.

El riesgo hemorrágico inherente a las DAP depende de varios factores:

- Mecanismo de acción (**Tabla 1**).
- Potencia de la droga.
- Vida media plasmática y duración del efecto antiagregante al suspenderlo.
- Asociación con otros antiagregantes o anticoagulantes.
- Interacciones medicamentosas.
- Duración del tratamiento.
- Comorbilidades del paciente que aumenten el riesgo hemorrágico: edad, antecedentes de sangrados, insuficiencia renal y hepática, anemia.

En la **Figura 1** observamos que el riesgo de sangrado es progresivamente creciente a mayor potencia y relevancia fisiológica del mecanismo agregante plaquetario inhibido; las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) y los antagonistas de la GpIIb/IIIa tienen más riesgo que los inhibidores de ciclooxigenasa-1 (COX-1) como la aspirina (AAS)¹.

1. Jefe de Hematología. Hospital Universitario de la UAI. Jefe de Trabajos Prácticos. Departamento de Fisiología y Biofísica. Facultad de Medicina, UBA. CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dr. Daniel Fassi | Portela 2975, C437BZK CABA, Rep. Argentina | gerardo0325@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 11/12/2016 | Aceptado: 06/02/2017

Tabla 1. Mecanismos de acción de las principales drogas antiplaquetarias.

1. **Inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria:** ácido acetilsalicílico (aspirina).
2. **Inhibición del receptor purinérgico de ADP P2Y12:**
 - a. **Irreversible:** clopidogrel, prasugrel.
 - b. **Reversible:** ticagrelor, cangrelor.
3. **Inhibidores de la GpIIb/IIIa:** abciximab, tirofiban y eptifibatida.

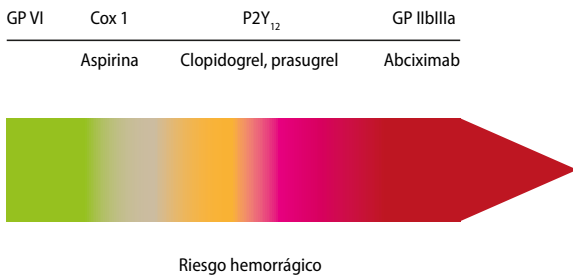


Figura 1. Riesgo hemorrágico asociado a DAP por mecanismo de acción. GP: glicoproteína. COX: ciclooxigenasa. Modificado de Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S313-22.

Queda aún pendiente la confección de *scores* de sangrado validados y aplicados a las DAP (si bien se han desarrollado algunos) para poder realizar una correcta valoración del riesgo hemorrágico del paciente y conocer la intensidad del tratamiento antiagregante así como su duración². Las hemorragias secundarias al uso de DAP ocurren en sitios similares a los observados en las trombocitopatías de otro origen (insuficiencia renal, bomba de circulación extracorpórea, diálisis, entre otras) como podemos ver en la **Tabla 2**.

Las DAP tienen vidas medias plasmáticas cortas pero su efecto biológico es más duradero debido a la inhibición plaquetaria irreversible, por lo que esto deberá ser considerado en el momento de la evaluación del sangrado, como puede apreciarse en la **Tabla 3**.

ASPIRINA

Inhibe la COX-1 plaquetaria evitando la formación de tromboxano A2 en forma irreversible, con una simple dosis de 75 a 100 mg durante 7 días.

El riesgo de sangrado asociado a AAS se correlaciona con su efecto antiplaquetario pero también con la inhibición de la síntesis de prostaciclina (PGI₂) protectora de la mucosa gastrointestinal. Ya es conocido desde hace mucho tiempo el efecto lesivo sobre la mucosa gastrointestinal y el sangrado asociado. En 1976 se publicó que 50-70% de pacientes con ingesta de AAS de larga duración tendrían una gastritis hemorrágica³.

El riesgo, entonces, es mayor a medida que se aumenta la dosis de AAS y se hace independiente de su efecto antiagregante. El riesgo de sangrado parece estar asociado más a la dosis que a la duración del tratamiento⁴.

Un metaanálisis publicado en el año 2000⁵ mostró, además, que no existía evidencia de que la disminución de la dosis, o el uso de fórmulas con liberación modificada, redujera la incidencia de sangrado digestivo; asimismo, los riesgos de sangrado mayor con bajas dosis de AAS en el mundo real son de similar magnitud a los reportados en los estudios aleatorizados⁶.

El uso de inhibidores de la bomba de protones (PPI), como el omeprazol, es efectivo en la prevención del sangrado y tratamiento de úlceras gástricas y duodenales⁷. Los mismos autores evidenciaron superioridad de los PPI vs. los antihistamínicos como la ranitidina en este contexto.

Tabla 2. Sitios de sangrado reportados con el uso de DAP.

• Conjuntival	• Intracraneal
• Epistaxis	• Ocular
• Gastrointestinal	• Sitios de punción
• Gingival	• Heridas quirúrgicas
• Hemoptisis	• Retroperitoneal
• Hematuria	• Otros

Los pacientes con historia de sangrado secundario a úlcera ya curada inducida por AAS fueron tratados y se dividieron en dos grupos: AAS + esomeprazol vs. clopidogrel como alternativa, y concluyeron que la primera estrategia fue superior a clopidogrel en la prevención del sangrado recurrente por úlcera⁸. De esta manera, los autores recomendaban no reemplazar la AAS por clopidogrel en estos pacientes, sino solo agregar esomeprazol. Esta recomendación es discutida, ya que es habitual el reemplazo de la AAS por clopidogrel en la clínica diaria.

El uso concomitante de otros agentes antiagregantes (clopidogrel, prasugrel, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) y anticoagulantes potencia el efecto hemorrágico de la AAS y debe ser tenido en cuenta al evaluar el riesgo-beneficio de la asociación.

Valoración riesgo/beneficio del uso de AAS

El *Antithrombotic Trialists Collaboration* en 2009⁹, un metaanálisis de los principales estudios aleatorizados, mostró que en los ensayos de prevención primaria el uso de aspirina produjo un descenso del 12% de eventos vasculares graves (aspirina 0,51% vs. control 0,57% por año; $p=0,0001$), debido principalmente a la disminución de aproximadamente un quinto en el infarto de miocardio no fatal (0,18% vs. 0,23% por año; $p<0,0001$). El efecto neto sobre el accidente cerebrovascular (ACV) (0,20% vs. 0,21% por año; $p=0,4$), ACV hemorrágico (0,04% vs. 0,03%; $p=0,05$) y mortalidad vascular no evidenció diferencias significativas (0,19% vs. 0,19% por año; $p=0,7$). La aspirina aumentó la frecuencia de hemorragias gastrointestinales y extracraneales (0,10% vs. 0,07% por año; $p<0,0001$) y los principales factores de riesgo para la enfermedad coronaria también fueron factores de riesgo de sangrado. En los ensayos de prevención secundaria, el uso de aspirina produjo una mayor reducción absoluta de eventos vasculares graves (6,7% vs. 8,2% por año; $p<0,0001$) con un aumento no significativo del *ictus* y con reducción de los eventos coronarios (4,3% vs. 5,3% por año; $p<0,0001$). No hubo diferencias entre hombres y mujeres.

TIENOPIRIDINAS

Clopidogrel. Inhibe irreversiblemente el receptor de ADP P2Y₁₂ durante 5-7 días. En el estudio CHARISMA¹⁴ se reportó una mayor incidencia de sangrado con tratamiento a largo plazo de clopidogrel durante el primer año post evento vs. posterior (2,0 vs. 1,1%). El sangrado moderado a severo se relacionó con mortalidad.

Con respecto a la magnitud del sangrado¹³ hubo 1,7% de sangrado severo vs. placebo (1,3%) $p=0,087$ (estadísticamente no significativo) y 2,1% de sangrado moderado vs. 1,3% del placebo ($p<0,001$). No hubo diferencias en el sangrado entre los pacientes con enfermedad vascular establecida vs. los que tenían factores de ries-

Tabla 3. Drogas antiplaquetarias.

Mecanismo de acción	Droga	Vía de administración	Vida media	Pico de acción	Duración del efecto antiagregante
Inhibición de la síntesis TXA2					
Irreversible	AAS	Oral	20 minutos	30 minutos	7 días
Reversible	AINE	Oral	-	Variable	1-7 días
Bloqueo receptor P2Y12					
Irreversible	Ticlopidina	Oral	-	3-7 días	10 días
	Clopidogrel	Oral	6 hs	2-4 hs (con dosis de carga)	7 días
	Prasugrel	Oral	7 hs	1-2 hs	10 días
Reversible	Ticagrelor	Oral	6-12 hs	2-3 hs	5 días
Bloqueo GpIIb/IIIa					
Reversible	Abciximab	EV	12 hs	<10 minutos	24-48 hs
	Tirofiban	EV	2 hs	10-30 minutos	8-12 hs
	Eptifibatida	EV	2 hs	<10 minutos	8-12 hs
Incremento AMPc					
Activación reversible de la adenilciclasa	Dipiridamol	Oral	10 hs	2-3 horas	24 hs
Inhibición reversible de fosfodiesterasa	Cilostazol	Oral	10 hs	2-4 horas	12-48 hs

TXA2: tromboxano A2. AAS: aspirina. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. GpIIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa. AMPc: adenosín monofosfato cíclico. hs: horas. EV: endovenoso.

Tabla 4. Medidas no hemostáticas para tratamiento del sangrado.

- Resucitación (soporte hemodinámico y transporte de O₂).
- Considerar la suspensión del antiplaquetario y de todo otro agente antitrombótico.
- Documentar última dosis (cantidad y tiempo).
- Vida media del antiplaquetario (irrelevante si es de unión irreversible).
- Laboratorio (hemograma, TP, aPTT, fibrinógeno, recuento de plaquetas, función renal y hepática).
- Pruebas específicas de función plaquetaria (si disponibles): no uso habitual.

O₂: oxígeno. TP: tiempo de protrombina. aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado.

go cardiovascular solamente. Los pacientes con sangrados mayores eran más viejos, tenían diabetes, antecedente de ACV o elevados niveles de creatinina.

El clopidogrel vs. AAS se asocia con una menor incidencia de sangrado gastrointestinal en pacientes sin antecedentes de úlcera ni infección por *Helicobacter pylori*, pero esta incidencia aumenta significativamente en pacientes con historia previa de sangrado gastrointestinal, el cual parece ser un predictor de nuevos eventos adversos gastrointestinales¹⁵. El agregado de un PPI al clopidogrel no redujo la recurrencia como sí ocurrió con AAS en un estudio¹⁶, aunque algunos igual lo recomiendan.

Prasugrel. Inhibidor irreversible del receptor de ADP P2Y₁₂ con una mayor eficacia y más rápido desarrollo de acción que el clopidogrel. Está contraindicado en pacientes añosos, con antecedentes de ACV isquémico y con peso <60 kg. El estudio TRITON-TIMI 38 demostró una reducción del riesgo vascular global de 19% y reducción de trombosis del *stent* de 52% vs. clopidogrel, pero con un significativo aumento del riesgo hemorrágico (32%).

TICAGRELOR

Inhibidor reversible del receptor de ADP P2Y₁₂. Indicado en primera línea junto a AAS en pacientes con angioplastias y *stents* coronarios vs. clopidogrel. El estudio PLATO²⁰ demostró que el sangrado fue más frecuente para ticagrelor que para clopidogrel en aquellos pacientes

Tabla 5. Riesgo de trombosis por tipo de *stent*, tiempo desde el implante y factores de riesgo.

Bajo riesgo	Riesgo moderado/intermedio	Alto riesgo
• BMS >6 meses	• BMS entre 1 y 6 meses	• BMS <1 mes
• DES >1 año	• DES entre 6 meses y 1 año	• DES <6 meses
	• DES >12 meses y factores de riesgo*	• DES <12 meses y factores de riesgo*

BMS: *stent* convencional. DES: *stent* liberador de drogas.

* Factores de riesgo del paciente: edad >75 años, presentación como síndrome coronario agudo, diabéticos, renales crónicos, múltiples infartos previos, enfermedad coronaria extensa, fracción de eyección <40%.

* Factores de riesgo del *stent*: lesiones múltiples, ostiales o en bifurcación, *stents* de diámetro pequeño, subexpandidos, largos o en tándem, descendente anterior, DES de primera generación, reestenosis intrastent, único vaso remanente.

a quienes no se les realizaba *bypass* coronario (4,5 vs. 3,8%; p=0,02) y en los que no sufrían procedimientos (3,1 vs. 2,3%; p=0,05), sobre todo en los primeros 30 días. No hubo diferencias en cuanto a edad (menor o mayor de 60 años), peso <60 kg, *clearance* de creatinina <60 ml/minuto (ml/min) y dosis de AAS >325 mg. El sangrado fue similar, tanto global (11,6 vs. 11,2%; p=0,43) como sangrado mayor y en los periprocedimientos¹⁷. El sangrado mayor más común fue el gastrointestinal (0,7 vs. 0,3% para ticagrelor vs. clopidogrel); le siguen la epistaxis (0,4 vs. 0,1%), la equimosis (0,2 vs. 0,1%) y la hematuria (0,1 vs. 0,1%), respectivamente. Los sangrados graves (incluida hemorragia intracerebral) fueron infrecuentes y similares en ambas ramas.

OTROS ANTIAGREGANTES

Dipiridamol. Activa de forma reversible a la adenilciclasa y aumenta los niveles plasmáticos de adenosina al inhibir su captación por eritrocitos, células endoteliales y plaquetas, inhibiendo de este modo la función plaquetaria. Los preparados farmacéuticos disponibles en nuestro país solo permiten el uso combinado con otros antiagregantes como la AAS, debido a que, como monodroga, logra concentraciones plasmáticas subterapéuticas a dosis disponibles en los preparados comerciales. Existen otros preparados de liberación prolongada que aseguran mayores niveles plasmáticos. La FDA aprobó su uso para prevención secundaria de ACV.

Se ha reportado que el riesgo de sangrado de AAS + dipiridamol parece ser igual que AAS sola y menor que con AAS + clopidogrel/ticagrelor ó AAS + anticoagulantes orales²¹.

Cilostazol. Inhibe de forma reversible a la fosfodiesterasa 3 de AMPc y a la quinasa de cadena liviana de miosina, generando antiagregación y vasodilatación, respectivamente. Este último efecto es particularmente importante en las arterias de miembros inferiores, por lo que está aprobado para la claudicación intermitente. Una indicación *off label* es evitar la progresión de la aterosclerosis de vasos intracraneales²². El cilostazol está contraindicado en pacientes con angina inestable, IAM o intervención coronaria reciente (dentro de los 6 meses) o una historia de taquiarritmia severa.

En el ensayo de seguridad a largo plazo en pacientes con claudicación intermitente (estudio CASTLE)²³, el cilostazol solo o asociado a AAS o clopidogrel no evidenció mayor tendencia hemorrágica; sin embargo, esta fue mayor cuando se lo combinaba con AAS + clopidogrel o anticoagulantes orales (con similares tasas de sangrado en ambos casos). En el *Cilostazol Stroke Prevention Study 2* (CSPS 2), el ACV hemorrágico fue menos frecuente que con AAS entre los pacientes hipertensos o con ACV lacunar. El sangrado gastrointestinal fue también menos frecuente. Cilostazol sería una opción terapéutica para reemplazar a la AAS para la prevención secundaria de ACV, especialmente en los subgrupos de pacientes con alto riesgo de eventos hemorrágicos²⁴.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LOS SANGRADOS POR DAP

El tratamiento y la prevención de la hemorragia requieren en general medidas no hemostáticas (**Tabla 4**), la interrupción del tratamiento antiplaquetario o la reversión del efecto de la droga.

En algunos pacientes, la suspensión de la terapia antiplaquetaria implica un alto riesgo de trombosis arterial (**Tabla 5**), por lo que debe realizarse una adecuada evaluación multidisciplinaria de los riesgos. Las DAP deben ser restituidas a la brevedad posible después de que se aseguró la hemostasia¹⁶. La transfusión de plaquetas puede ser utilizada para la reversión de emergencia del efecto antiplaquetario pero puede conferir un riesgo de trombosis arterial.

El sangrado mayor/grave bajo antiagregación requerirá la interrupción del tratamiento, lo cual incrementa el riesgo de complicaciones trombóticas durante los 7 a 14 días postsuspensión (con clopidogrel

puede extenderse hasta 90 días). El aumento del riesgo trombótico podría deberse al aumento de recambio plaquetario y la hiperreactividad de las nuevas plaquetas postsuspensión.

No hay agentes de reversión específicos para la aspirina y el clopidogrel. La desmopresina reduce el tiempo de sangrado en voluntarios sanos tratados con ambas drogas¹⁰; sin embargo, esta droga está relativamente contraindicada en pacientes con afecciones cardiovasculares y no hay evidencia para apoyar su eficacia en este grupo de pacientes. Del mismo modo, el uso de factor VII activado recombinante revierte la generación de trombina en plasma rico en plaquetas de voluntarios sanos tratados con aspirina¹¹, pero este agente no ha sido estudiado sistemáticamente en los pacientes. La mezcla de plaquetas tratadas con aspirina *ex vivo* con un 30-50% de plaquetas de donantes no tratados, restaura la agregación plaquetaria anormal¹². En la práctica, si el sangrado fuese grave, la infusión de 2-3 unidades de plaquetas por cada 10 kg de peso es por lo general eficaz para la reversión de emergencia del efecto de la aspirina en adultos. La reversión del efecto antiagregante del clopidogrel con el agregado de plaquetas de donantes no tratados ocurre, pero se requiere mayor cantidad de plaquetas para lograrlo que con AAS¹¹⁻¹³.

La transfusión de plaquetas 48 horas después de clopidogrel, frente a no transfusión, tuvo un pequeño efecto de reversión del efecto antiagregante a las 24, 36 y 48 hs después de la transfusión. Es poco probable que la transfusión de plaquetas autólogas sea de beneficio para revertir los efectos antiplaquetarios del ticagrelor. En un estudio en 40 sujetos sanos que recibieron ticagrelor, la transfusión de plaquetas 24 hs después tuvo efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria inducida por adenosina difosfato (IPA)¹⁸. La transfusión de plaquetas 48 hs después del ticagrelor también tuvo efectos mínimos sobre IPA en la mayoría de los tiempos posteriores a la transfusión.

CONCLUSIÓN

Se plantea un difícil escenario cuando estamos frente a un sangrado mayor en un paciente bajo antiagregación, por lo que implica el sangrado *per se*, pero también por el temor a un evento trombótico, muchas veces grave, luego de la suspensión del antiplaquetario. Una correcta indicación del antiagregante y la valoración adecuada y minuciosa de los riesgos de resangrado y de trombosis son las mejores herramientas con las que contamos los médicos asistenciales para evitar complicaciones graves en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S13-22.
- Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llaur JV. Practice guideline for the preoperative management of platelet aggregation antagonists in non-cardiac surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2011;58 Suppl 1:1-16.
- Gartner AH. Aspirin-induced gastritis and gastrointestinal bleeding. *J Am Dent Assoc* 1976;93(1):111-7.
- Huang E, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 2011;124(5):426-33.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7270):1183-7.
- García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanús A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One* 2016;11(8):e0160046.
- Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5382-92.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel ver-

- sus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-44.
9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
 10. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160(1):35-4.
 11. Altman R, Scazziotto A, De Lourdes Herrera M, Gonzalez C. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin or aspirin plus clopidogrel on in vitro thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):2022-7.
 12. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5(1):82-90.
 13. Li C, Hirsh J, Xie C, Johnston MA, Eikelboom JW. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):521-8.
 14. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121(23):2575-83.
 15. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):443-9.
 16. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Chang PY, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009;31(9):2038-47.
 17. Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, Orr WP, Foex P, Sear JW. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98(5):560-74.
 18. Bhala N, Taggar JS, Rajasekhar P, Banerjee A. Anticipating and managing bleeding complications in patients with coronary stents who are receiving dual antiplatelet treatment. *BMJ* 2011;343:d4264.
 19. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von Heymann C, Hofmann N, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011;105(5):743-9.
 20. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32(23):2933-4.
 21. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004;75(1):40-7.
 22. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005;36(4):782-6.
 23. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg* 2008;47(2):330-6.
 24. Uchiyama S, Shinohara Y, Katayama Y, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(4):296-303.