

Manejo perioperatorio de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes con implante reciente de *stent* coronario que requieren cirugía. Terapia puente

Perioperative management of dual antiplatelet therapy in recently implanted coronary stent requiring surgery. Bridging therapy

Eder Meneses¹, Carlos Fernández Pereira²

RESUMEN

Se realizan numerosas angioplastias que requieren tratamiento antiplaquetario, de los cuales 15-25% necesitan alguna intervención quirúrgica luego del *stent*. Esto nos obliga a evaluar el riesgo hemorrágico del procedimiento quirúrgico y el riesgo trombótico antes de la interrupción de la terapia antiplaquetaria. Se deben delimitar los tiempos de antiagregación plaquetaria de acuerdo al tipo de *stent* usado y la urgencia de la cirugía, evaluar la posibilidad de diferir la cirugía hasta llevar a un tiempo seguro o de no ser posible diferir, evaluar la posibilidad de reemplazo por antiagregantes endovenosos. Esta revisión realiza la evaluación de los riesgos isquémicos y hemorrágicos y la evidencia disponible en las opciones terapéuticas para un procedimiento frente a esta situación clínica.

Palabras claves: agentes antiplaquetarios, terapia puente, *stents* coronarios, perioperatorio, tirofiban.

ABSTRACT

Several angioplasties are performed each year and require antiplatelet treatment; 15-25% of them need some surgical intervention after stent implantation. We need to evaluate the hemorrhagic risk of the surgical procedure and the thrombotic risk before antiplatelet therapy interruption. Platelet antiaggregation should be defined according to the type of stent used and the urgency of the surgery, evaluate the possibility of deferring the surgery until it takes a safe time or if it is not possible to defer, evaluate the possibility of replacement by endovenous antiaggregants. This review evaluate ischemic and hemorrhagic risks and the evidence available in the therapeutic options for a procedure to manage this clinical situation.

Key words: antiplatelet agents, bridging therapy, cardiac stents, perioperative, tirofiban.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2019;10(4):0170-178. <https://doi.org/10.30567/RACI/201904/0170-178>

INTRODUCCIÓN

Actualmente se realizan numerosas intervenciones en pacientes con angioplastia e implantación de *stent* coronarios. Al mismo tiempo, requieren tratamiento antiplaquetario. De ellos, alrededor del 15-25% necesitan algún tipo de procedimiento quirúrgico entre el primero y quinto año después de la implantación del *stent*^{1,9,12}. Esta condición nos confronta con situaciones clínicas en las que tenemos que evaluar el riesgo hemorrágico del procedimiento quirúrgico y el riesgo trombótico antes de la interrupción de la terapia antiplaquetaria. Los pacientes que requieren cirugía después de una intervención coronaria percutánea tienen un mayor riesgo de infarto de miocardio y muerte cardíaca en comparación con los pacientes sin enfermedad arterial coronaria^{2,3}. Por lo tanto, es importante conocer los riesgos de la cirugía y los riesgos trombóticos del *stent*. El propósito de esta revisión es evaluar los riesgos isquémicos y hemorrágicos y la evidencia disponible en las opciones terapéuticas para un procedimiento más racional frente a esta situación clínica.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la presente revisión se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina - PubMed, American Heart Association, European Society of Cardiology, Journal of the American College of Cardiology, New England Journal of Medicine, centrada en la doble antiagregación después de la implantación del *stent* coronario y la duración de la doble antiagregación. Se utilizaron palabras clave como *stent* trombosis, terapia antiplaquetaria dual, *stent* de metal desnudo, *stent* liberador de fármacos. Luego se buscó el riesgo de hemorragia en pacientes con implante de *stent* que requieren cirugía, utilizando palabras clave como enfermedad arterial coronaria, cirugía cardíaca y cirugía no cardíaca. Finalmente, la búsqueda de opciones de tratamiento en pacientes con *stent* coronario y requerimiento de tratamiento quirúrgico se llevó a cabo con el término de búsqueda doble terapia antiplaquetaria y cirugía cardíaca y cirugía no cardíaca, y riesgo de sangrado y trombosis del *stent* y terapia puente. Se incluyeron estudios aleatorizados, controlados, doble ciego, seleccionados por orden de relevancia, así como los metaanálisis, se descartaron las pautas para la recomendación de las sociedades, el estado del arte, las series de casos y los informes de casos y series de casos publicados antes de 2001.

EVOLUCIÓN DE LOS STENTS Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

Los primeros *stents* en usarse fueron los metálicos o no farmacológicos, que disminuyeron en 20-30% la oclusión aguda en comparación con la angioplastia con balón³.

1. Servicio de Cardiología Clínica. Sanatorio Otamendi. CABA

2. Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista. Sanatorio Otamendi. CABA

✉ Correspondencia: Carlos Fernández Pereira MD, PhD, FACC. Centro de Estudios en Cardiología Intervencionista, Larrea 910, 4to piso A. C1117ABD CABA. Rep. Argentina. Tel/fax:+5491149629012. cfernandezpereira@centroceci.com.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 02/09/2019 | Aceptado: 30/09/2019

Esta técnica trajo consigo como efecto algunos casos de *stent* trombosis aguda con tasas de mortalidad de hasta el 8,9%⁵ e incluso mayores en poblaciones especiales (diabéticos o insuficientes renales). Con el advenimiento de la terapia de doble antiagregación plaquetaria, la trombosis del *stent* disminuyó considerablemente con el uso de aspirina unida a clopidogrel por tiempo prolongado⁴ permitiendo la reendotelización del *stent*.

La aparición de reestenosis a causa de hiperplasia neointimal posterior al implante del *stent* hizo necesaria la reintervención durante el primer año posimplante del *stent*.

El advenimiento de los *stents* medicados de primera generación surgieron como la alternativa para solucionar el problema de la reestenosis; basados en la liberación de fármacos antineoplásicos o inmunosupresores desde su superficie, generan una inhibición de la proliferación del músculo liso y la hiperplasia endotelial, disminuyendo la incidencia de reestenosis^{3,6}. Sin embargo, esta inhibición de la endotelización generaba un potencial trombogénico en la superficie metálica del *stent*. La suspensión prematura de la doble antiagregación plaquetaria evidenció la aparición de episodios de *stent* trombosis con cuadros de infarto agudo, arritmias malignas e incluso muerte súbita, con un riesgo aumentado en pacientes diabéticos, insuficientes renales o en *stents* implantados por lesiones en bifurcación^{7,8}.

Actualmente, los *stents* liberadores de fármacos de última generación (zotarolimus o everolimus) representan el estándar de atención para la intervención coronaria percutánea de la enfermedad arterial coronaria. Los pacientes requieren tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (aspirina + inhibidor p2y12, prasugrel, clopidogrel o ticagrelor) para evitar la *stent* trombosis hasta la endotelización del *stent*⁹.

Los tratamientos quirúrgicos son motivo frecuente de suspensión de la doble antiagregación plaquetaria para disminuir el riesgo de sangrado del acto quirúrgico, situación que, sumada al estado proinflamatorio y protrombótico generado por las cirugías, representa un riesgo importante de *stent* trombosis perioperatoria¹⁰.

Por otra parte, establecer el tiempo entre el implante de un *stent* y un tratamiento quirúrgico electivo es fundamental, ya que a menor tiempo transcurrido desde el implante de un *stent* y el momento en el cual se lleva a cirugía se asocia de forma independiente con muerte perioperatoria de origen cardíaco e infarto de miocardio, siendo el primer mes el de mayor riesgo independientemente del tipo de *stent* implantado¹¹.

RIESGO ISQUÉMICO. CONCEPTO DE RIESGO ISQUÉMICO COMBINADO

Hay diversos factores que contribuyen a aumentar el riesgo de eventos cardíacos adversos en pacientes portadores de *stents* implantados recientemente y que van a ser sometidos a cirugía: la necesidad de doble antiagregación plaquetaria, el tiempo transcurrido desde el implante del *stent* hasta el momento de la cirugía, estados protrombóticos del peri- y posoperatorio, sumados a los factores de riesgo quirúrgicos y cardíacos propios de cada paciente juegan un papel fundamental en el riesgo isquémico.

Hay 2 variables que pueden ser modificables de ser necesario para disminuir los riesgos: una es el tiempo transcurrido desde la intervención coronaria percutánea hasta el momento de la cirugía y la otra es la suspensión de la doble an-

tiagregación plaquetaria, variables sobre las cuales se pueden centrar los cambios necesarios si de disminuir riesgo isquémico se trata.

En la actualidad se habla de riesgo isquémico combinado para hacer referencia a estos factores¹² los cuales analizaremos a continuación:

TIEMPO DESDE LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA HASTA LA CIRUGÍA

El primer año posterior al implante de un *stent*, independientemente del tipo de *stent* usado, constituye un riesgo aumentado de eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos en pacientes que son llevados a cirugía¹³.

Se plantea que, por un lado, a los pacientes que son llevados a cirugía se les realiza suspensión prematura de la doble antiagregación plaquetaria, situación que favorecería el aumento de eventos adversos; por otra parte, los efectos proinflamatorios y protrombóticos asociados a la cirugía, con activación de una respuesta inflamatoria sistémica, es otro factor que contribuye a aumentar el riesgo no solo de *stent* trombosis sino también de compromiso vascular coronario, ya que dicha respuesta genera mayor agregación plaquetaria y menor respuesta a la terapia antiplaquetaria.

Se analizaron muestras de sangre de pacientes en posoperatorio de cirugía vascular mayor y encontraron que la expresión de diversas sustancias generaban un incremento en la activación plaquetaria y que había una asociación directa con los pacientes que presentaban elevación en los niveles de troponina; así, se evidenciaron niveles elevados de P-selectina y enlaces de fibrinógeno significativamente mayores en los pacientes que presentaron niveles elevados de troponina I, con la consecuente mayor activación de la agregación plaquetaria y menor respuesta a la aspirina en comparación con los pacientes que no tenían niveles elevados de troponina I¹⁰. El momento ideal para la realización de una cirugía luego del implante de un *stent* coronario aún es tema de debate. A la fecha no se dispone de estudios aleatorizados que guíen dicha conducta.

Las recomendaciones sugeridas por las sociedades para las cirugías que requieren la suspensión del inhibidor P2Y12 son las siguientes:

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda diferir la cirugía hasta pasados por lo menos 1 mes independientemente del tipo de *stent*, siempre y cuando la aspirina pueda ser mantenida durante el período perioperatorio. Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B. Para los pacientes con infarto de miocardio reciente u otras características de alto riesgo de isquemia que requieran doble antiagregación plaquetaria, la cirugía electiva debe posponerse por al menos 6 meses¹⁴.

Por su parte, la *American Heart Association* desaconseja la cirugía no cardíaca dentro de los 3 meses posteriores al implante de un *stent* liberador de fármacos; la cirugía podría ser considerada entre los 3 a 6 meses luego del implante de un *stent* farmacológico con interrupción de la doble antiagregación plaquetaria si el riesgo quirúrgico es mayor que el riesgo de *stent* trombosis, aunque se considera óptimo luego de pasados los 6 meses del implante del *stent*. En el caso de los *stents* convencionales, recomiendan retrasar la cirugía no cardíaca al menos 1 mes después de implantado el *stent*⁹.

SUSPENSIÓN PREMATURA DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

Las complicaciones trombóticas relacionadas con el *stent* se atenúan mediante el uso de doble antiagregación plaquetaria, lo cual permite la endotelización, proceso que puede durar varios meses¹⁵.

La suspensión prematura de la doble antiagregación plaquetaria durante este período se asocia a aumento del riesgo de eventos isquémicos^{8,16}.

Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y de la *American Heart Association* sugieren el uso de doble antiagregación plaquetaria por 6 meses para los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable que recibieron el implante de un *stent* farmacológico de segunda generación^{8,13}, aunque, dependiendo del *stent* usado, el riesgo isquémico y el riesgo de sangrado, podría considerarse, de ser necesaria, la suspensión prematura de la doble antiagregación plaquetaria^{9,14,17}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANGIOGRÁFICAS

Hay diversos factores y características clínicas que pueden ser predictores de un evento cardíaco adverso mayor en el perioperatorio. El antecedente de síndrome coronario agudo en el último año, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son predictores importantes de evento cardíaco adverso mayor^{12,18,19}.

Por otro lado, las características angiográficas tales como la presencia de *stents* largos o múltiples (al menos 3 *stents* implantados o 3 lesiones tratadas o longitud total del *stent* >60 mm), *stents* superpuestos, diámetro del *stent* <2,5 mm, lesiones en bifurcación, enfermedad coronaria extensa o revascularización incompleta, pueden diferenciar a los pacientes que se beneficiarían con terapia antiplaquetaria dual por tiempo prolongado, ya que estos hallazgos podrían vincularse con mayor extensión de la aterosclerosis y la necesidad de revascularización compleja con mayor riesgo de eventos isquémicos tempranos y tardíos^{12,20,21}.

TIPO DE STENT

Es difícil establecer un mejor perfil de *stents* farmacológicos de última generación comparados con los no farmacológicos de cromo-cobalto. Un estudio realizado en Ontario informó que el tiempo óptimo de espera para la realización de una cirugía era de 46 a 180 días para *stents* no farmacológicos y de 180 días para *stents* liberadores de fármacos²². En el estudio comparativo ORAR II⁴⁵ los dos grupos de BMS + rapamicina oral (RO) y el grupo BMS solo recibieron 30 días de clopidogrel, observándose una significativa reducción de la reestenosis en el grupo RO, pero además que en ambos grupos se podían realizar intervenciones quirúrgicas sin dificultad a partir de los 30 días. En el estudio ORAR III⁴⁶, 200 pacientes fueron aleatorizados a BMS + RO vs. DES. La RO fue administrada como bolo de 10 mg vía oral antes de la angioplastia y luego 3 mg durante 13 días. A 18,3±7 meses de seguimiento la estrategia de RO presentó un mejor costo-beneficio en forma significativa comparado con los DES (p=0,0001), sin diferencias significativas en la revascularización del vaso tratado y

en la necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada. Por otra parte, en este estudio la gran ventaja fue en el grupo de BMS con respecto a necesidad de cirugía de urgencia a partir de los 30 días en los cuales los pacientes se encontraban sin clopidogrel y por consiguiente no tenían contraindicación a las intervenciones quirúrgicas las cuales no se podían establecer el tratamiento de la misma forma en el grupo DES.

En otro estudio retrospectivo los factores más fuertemente asociados con los eventos adversos mayores tuvieron que ver con la admisión quirúrgica no selectiva y el antecedente de infarto de miocardio reciente, pero no con el tipo de *stent* cuando el momento de la cirugía fue más de 6 meses después del implante del *stent*. La mayor tasa de eventos cardíacos adversos sucedieron entre el primero y tercer mes. Pero en este caso los resultados podrían estar sesgados en la decisión de implantar *stents* convencionales en pacientes con mayor deterioro y riesgo clínico²³.

EFFECTOS DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA Y EL SANGRADO PERIOPERATORIO

En este punto resulta de suma importancia establecer el riesgo hemorrágico como la otra parte del análisis en lo relacionado al manejo perioperatorio de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con implante reciente de *stent* coronario que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica. La estratificación se debe individualizar respecto del tipo de procedimiento quirúrgico específico y no solo del papel que ejerce la doble antiagregación en el riesgo hemorrágico.

Una revisión sistemática demostró que la continuación perioperatoria de la aspirina tiene un efecto estadísticamente significativo (pero clínicamente modesto) sobre el riesgo de sangrado después de cirugía de revascularización miocárdica²⁵; el sangrado aumenta con dosis de aspirina >325 mg al día, pero no con dosis más bajas. Por otra parte, en cirugía no cardíaca, el uso de aspirina perioperatoria no representó un aumento en el riesgo de hemorragia entre los pacientes que recibieron aspirina 75 mg durante todo el período perioperatorio. Sin embargo, hay un mayor riesgo de hemorragia en pacientes que son sometidos a ciertos tipos de cirugía, especialmente cirugía intracraneal, artroplastia de cadera, amigdalectomía y prostatectomía transuretral^{24,26}.

Por otra parte, el uso combinado de aspirina con un inhibidor P2Y12 representa mayor riesgo de sangrado, transfusiones y días de internación en terapia intensiva²⁷.

En una revisión se evaluaron pérdidas sanguíneas, aumentando entre 2,5-20% por aspirina y 30-50% por clopidogrel, la necesidad de transfusiones aumentó 30%, pero la mortalidad no aumentó, excepto en cirugía intracraneana y resección transuretral de próstata²⁸.

El riesgo hemorrágico se debe establecer clasificando el procedimiento quirúrgico a realizar, así el riesgo bajo lo constituyen las intervenciones en que la hemostasia se puede conseguir adecuadamente, una posible hemorragia no supone un riesgo vital para el paciente ni compromete el resultado de la cirugía y no requiere transfusión.

El riesgo hemorrágico moderado define procedimientos en los que la hemostasia quirúrgica puede ser difícil y la hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención.

Por último, el riesgo hemorrágico alto se ha definido como aquel en que la hemorragia perioperatoria puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía²⁹. Además de los riesgos hemorrágicos dados por la doble antiagregación plaquetaria y por las características de cada cirugía, se deben tener en cuenta las comorbilidades de cada paciente en particular así como los procedimientos en los que pueden ser catalogados de bajo riesgo pero que por no tener fácil acceso a hemostasia pueden ser considerados de un riesgo mayor.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

El tratamiento antiplaquetario perioperatorio debe definirse teniendo en cuenta tanto el riesgo isquémico y/o trombótico de cada paciente como el riesgo hemorrágico relacionado con el procedimiento quirúrgico.

El riesgo trombótico corresponde a la necesidad esencial de mantener la doble antiagregación plaquetaria, contempla el tiempo desde la intervención coronaria percutánea hasta la cirugía, las características clínicas, angiográficas y el tipo de *stent*, y se clasifica en bajo, intermedio y alto riesgo trombótico¹⁰ (Tablas 1 y 2).

En los pacientes sometidos a cirugía precozmente después de la intervención coronaria percutánea (dentro de 1 mes y hasta 3 meses), todavía hay un mayor riesgo trombótico incluso si se mantiene la terapia antiplaquetaria dual³⁰. Se recomienda remitir a los pacientes de alto riesgo a centros donde estén disponibles las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y donde se disponga de hemodinamia permanente^{12,14}.

CIRUGÍA ELECTIVA

Un análisis *post hoc* del ensayo POISE-2 (*Perioperative Ischemic Evaluation-2*) de pacientes con antecedentes de intervención coronaria percutánea mostró que la aspirina redujo el riesgo del compuesto de muerte o infarto de miocardio en un 50% comparada con placebo independientemente del tipo de *stent* y el momento del implante³¹.

Estos hallazgos respaldan el beneficio de continuar el uso de aspirina a bajas dosis durante el período perioperatorio en pacientes con intervención coronaria percutánea previa a la cirugía no cardíaca.

La gran mayoría de los procedimientos se pueden realizar con aspirina^{26,32}, con la posible excepción de las cirugías con un riesgo extremadamente alto de hemorragia tales como neurocirugía, cirugía de canal medular, prostatectomía transuretral, procedimientos intraoculares de cámara posterior, hepatectomía o duodenopancreatectomía^{12,14}.

Respecto a la terapia con inhibidores P2Y12 se ha demostrado que la interrupción 3 días antes de la cirugía, en comparación con 5 días, no aumentó la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores con ticagrelor, pero sí con clopidogrel³³. El ensayo TRITON-TIMI encontró que la tasa de sangrado relacionado con cirugía de revascularización miocárdica fue cuatro veces mayor en los pacientes que recibieron el bloqueador del receptor de ADP irreversible prasugrel que en los que recibieron clopidogrel³⁴.

Sobre la base de estos hallazgos, las recomendaciones para la suspensión de los inhibidores del receptor P2Y12 sugere-

ridas por la Sociedad Europea de Cardiología en pacientes que necesitan ser llevados a cirugía son, suspender el uso de ticagrelor 3 días previo a la cirugía, para el clopidogrel se sugiere suspender 5 días previo a la cirugía y para el prasugrel 7 días previo a la cirugía en pacientes con intervención coronaria percutánea reciente (1-3 meses antes de la cirugía)¹⁴.

En los pacientes que presentan un alto riesgo de trombo- sis (<1 mes de intervención coronaria percutánea) y que requieran ser sometidos a cirugía que no se puede diferir y con alto riesgo de hemorragia, la terapia puente con antiplaquetarios endovenosos como el tirofiban puede ser una opción factible^{12,14}.

CIRUGÍA URGENTE

Se define como la cirugía requerida dentro de las siguientes 48 horas. En este tipo de pacientes se debe realizar una evaluación multidisciplinaria acerca del momento de la cirugía junto con los cirujanos y anestesiólogos, el riesgo y los beneficios.

En caso de procedimientos quirúrgicos urgentes considerados de alto riesgo hemorrágico, la terapia antiplaquetaria debe interrumpirse inmediatamente e implementarse las posibles medidas de soporte perioperatorio en caso de exceso de hemorragia.

A la fecha no hay antidotos en uso cotidiano para los agentes antiplaquetarios, con lo cual el único medio posible para la recuperación de la función plaquetaria es la transfusión de plaquetas. Idealmente, las transfusiones de plaquetas se deben administrar después de que el agente antiplaquetario oral ya no esté en circulación para evitar que las plaquetas recién transfundidas se inhiban. Para la aspirina, la vida media es de 15 a 20 minutos; para inhibidores orales del receptor P2Y12 hasta 6 horas (más tiempo para prasugrel que para clopidogrel); la vida media del ticagrelor y su principal metabolito es de aproximadamente 10 a 12 horas.

Por lo tanto, las transfusiones de plaquetas deben evitarse dentro de las 4 a 6 horas después de la última dosis de una tienopiridina y de 10 a 12 horas después de la última dosis de ticagrelor^{12,14,17}.

TERAPIA PUENTE CON ANTIPLAQUETARIOS ENDOVENOSOS

La terapia puente constituye una opción terapéutica transitoria con drogas antiplaquetarias endovenosas en pacientes que requieren doble antiagregación plaquetaria y no pueden recibir tratamiento con antiplaquetarios por vía oral.

Se reserva generalmente para pacientes con alto riesgo trombótico que no pueden interrumpir el tratamiento antiplaquetario vía oral, que van a ser sometidos a cirugía no diferible con alto riesgo hemorrágico, en los cuales se requiere una interrupción predecible de la inhibición plaquetaria al momento de la cirugía^{9,12,36}.

Tanto en las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología como en las guías de la *American Heart Association* se plantea la terapia puente con antiplaquetarios endovenosos como una estrategia de tratamiento a considerar cuando se deben suspender los antiplaquetarios orales^{9,14}.

Los agentes antiplaquetarios endovenosos disponibles son el cangrelor y los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa: tirofiban y eptifibatide¹².

Cangrelor

Cangrelor es un inhibidor del receptor P2Y₁₂ endovenoso, no se elimina por vía renal por lo que no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, tiene unión reversible a los receptores P2Y₁₂ y una vida media corta, 3 a 6 minutos, características que permiten una activación de la función plaquetaria aproximadamente 60 minutos después de su suspensión^{37,38}.

El uso de cangrelor redujo significativamente la tasa de eventos isquémicos incluyendo *stent* trombosis en intervención coronaria percutánea sin aumento significativo en el riesgo de sangrado³⁹.

Sin embargo, no hay estudios aleatorizados controlados de terapia puente con cangrelor en cirugía no cardíaca.

Por otra parte, en cirugía cardíaca, el estudio BRIDGE, un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, comparado con placebo y multicéntrico, evaluó el uso de cangrelor contra placebo como terapia puente en pacientes con síndrome coronario agudo o tratados con implante de *stent* que iban a ser llevados a cirugía de revascularización miocárdica, resultando en una gran tasa de mantenimiento de inhibición plaquetaria sin diferencias significativas en sangrado mayor, aunque con episodios significativos de sangrado menor⁴⁰.

Siguiendo el enfoque del estudio BRIDGE, el uso de cangrelor en dosis de 0,75 µg/kg/min sin dosis de carga, sin ajustar a la función renal, se puede iniciar como terapia puente, comenzando al momento de la siguiente dosis esperada del inhibidor P2Y₁₂ vía oral y se puede suspender hasta 1 hora antes del inicio de la cirugía.

Debido a que los niveles de agentes antiplaquetarios orales persisten luego de su suspensión, es razonable esperar 72 horas para el inicio de cangrelor^{12,36,41} (Figura 2).

Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa

Por otro parte, los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa eptifibatide o tirofiban también pueden ser considerados como alternativa para la terapia puente^{9,14}.

Sin embargo, a diferencia del cangrelor, tienen una vida media más larga, se eliminan por vía renal y requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No hay estudios con inhibidores de glicoproteína IIb-IIIa que hayan evaluado un régimen de terapia puente. Los datos derivan de estudios observacionales, que usan similar dosis de mantenimiento empleada para síndrome coronario agudo luego de intervención coronaria percutánea.

Por ende, el riesgo de complicaciones hemorrágicas puede llegar a ser mayor debido al mayor tiempo de infusión que conduce a una supresión casi completa de la función plaquetaria^{42,43}.

Se recomienda la suspensión de inhibidores del receptor P2Y₁₂ vía oral (prasugrel, 7 días antes de la cirugía; clopidogrel, 5 días; y ticagrelor, 3 días) e iniciar la infusión con tirofiban a dosis de carga de 0,4 µg/kg/min por 30 minutos, seguida de dosis de mantenimiento a razón de 0,1 µg/kg/min, o eptifibatide (2 µg/kg/min) 3 días antes de la intervención quirúrgica; debe interrumpirse 4 a 6 horas antes de la cirugía (8 horas antes en pacientes con *clearance* de creatinina <50 ml/min y a dosis ajustada, para tirofiban 0,05 µg/kg/min, para eptifibatide 1 µg/kg/min)^{36,42,43,44} (Figura 1).

Una vez lograda la hemostasia, la terapia antiagregante dual vía oral debe iniciarse dentro de las siguientes 24 a 48 horas. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia, se sugiere rotar el tratamiento a clopidogrel. Si no es posible reiniciar la

vía oral por alguna condición clínica, la infusión endovenosa con antiagregantes plaquetarios (cangrelor, tirofiban o eptifibatide) debe ser reiniciada después de la cirugía evaluando previamente el riesgo de sangrado.

Si es posible reiniciar con inhibidores P2Y₁₂ por vía oral, se debe realizar una dosis de carga. Como se mencionó previamente, las complicaciones trombóticas se presentan con mayor frecuencia en el posoperatorio debido a estados protrombóticos, por lo que se recomienda monitoreo continuo en unidad cerrada¹².

DISCUSIÓN

Se recomienda terapia antiplaquetaria dual durante al menos 1 mes después del implante de un *stent* no farmacológico, durante 6 meses después del implante de un *stent* farmacológico de nueva generación, y hasta 1 año en pacientes después de un síndrome coronario agudo independientemente de la estrategia de revascularización.

Por ende, el riesgo de complicaciones hemorrágicas puede llegar a ser mayor debido al mayor tiempo de infusión que conduce a una supresión casi completa de la función plaquetaria^{42,43}. Actualmente, con los *stents* de nueva generación, podría ser aceptable disminuir los tiempos de antiagregación plaquetaria dual mínima necesaria a 1 mes (*stent* no farmacológico) o a 3 meses (*stent* farmacológico de nueva generación), independientemente de las características agudas de la enfermedad coronaria, en los casos en que la cirugía no se puede retrasar. Sin embargo, tal procedimiento quirúrgico debe ser realizado en hospitales donde haya disponibilidad de hemodinamia 24 horas todos los días de la semana¹⁷. Se debe valorar la necesidad de intervención electiva mientras el riesgo trombótico sea moderado-alto.

De ser posible, posponer la intervención quirúrgica hasta que el riesgo trombótico se considere bajo.

De no ser posible el hecho de posponer la cirugía, se recomienda mantener la aspirina excepto en procedimientos que lo contraindiquen (neurocirugía, cirugía de canal medular, prostatectomía transuretral, procedimientos intraoculares de cámara posterior, hepatectomía o duodenopancreatectomía)^{12,14}.

Si el riesgo trombótico es moderado, se debe suspender el inhibidor del receptor P2Y₁₂ antes de la cirugía, excepto en situaciones de bajo riesgo hemorrágico en los cuales se podría mantener; se sugiere suspender el ticagrelor 3 días previo a la cirugía, el clopidogrel 5 días previo a la cirugía y el prasugrel 7 días previo a la cirugía^{12,17,29}.

En cirugía urgente, en caso de alto riesgo trombótico, la decisión depende del riesgo hemorrágico de la intervención quirúrgica; si el riesgo hemorrágico es bajo se recomienda no suspender la doble antiagregación plaquetaria; si el riesgo hemorrágico es moderado a grave se recomienda individualizar cada caso y tomar la decisión con equipo multidisciplinario; en pacientes con alto riesgo hemorrágico y alto riesgo trombótico, la terapia puente con antiplaquetarios endovenosos puede ser considerada^{12,17,29}. (Anexo 1).

CONCLUSIONES

Resulta fundamental una adecuada estratificación previa a la realización de un procedimiento quirúrgico en el contexto de pacientes con implante reciente de *stents* coronarios, ya que establecer el riesgo-beneficio perioperatorio nos va a per-

mitir minimizar los riesgos tanto hemorrágicos posoperatorios como el riesgo de *stent* trombosis.

Se deben delimitar los tiempos de antiagregación plaquetaria con base en los tipos de *stent* usados previamente y la urgencia de intervención quirúrgica para evaluar la seguridad de la suspensión de la doble antiagregación, la posibilidad de diferir la cirugía hasta llevar a un tiempo seguro para la suspensión de los antiagregantes plaquetarios o de no ser posible diferir la cirugía, evaluar la posibilidad de reemplazo por antiagregantes endovenosos.

La conducta definitiva debería realizarse basada en un enfoque interdisciplinario con un equipo médico conformado idealmente por cardiólogos, cirujanos, anestesistas y hematólogos.

Por lo general y salvo excepciones, se puede mantener el tratamiento con aspirina, pero los inhibidores P2Y12 generalmente deben ser suspendidos excepto en cirugías de bajo riesgo hemorrágico.

En situaciones clínicas de alto riesgo trombotico y alto riesgo hemorrágico la terapia puente es una opción a considerar, demostrada en otros contextos clínicos con perfiles de eficacia y de seguridad adecuados.

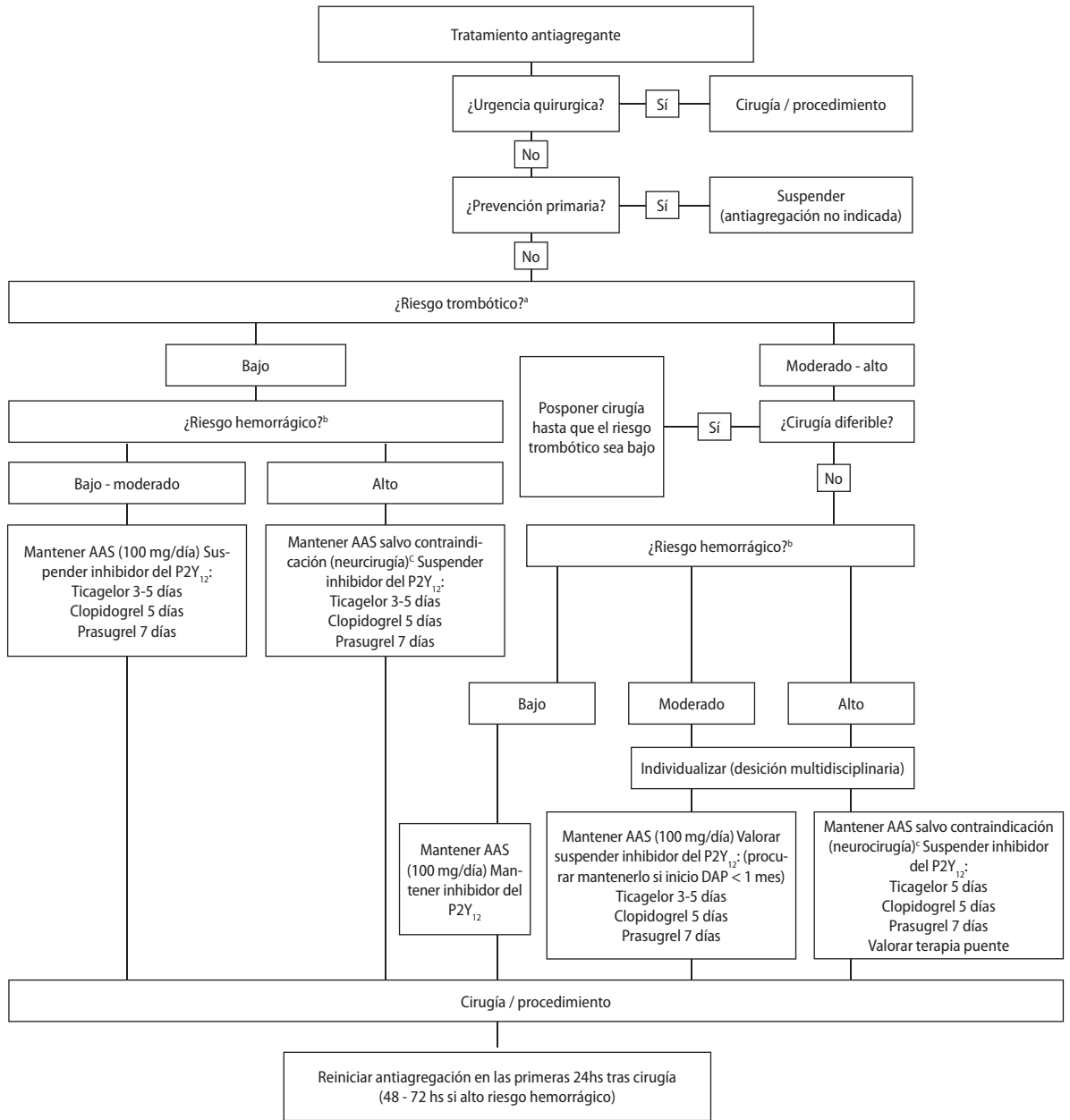
Se requieren estudios en cirugía no cardíaca que permitan establecer eficacia y seguridad de la terapia puente, ya que hasta el momento se dispone de series de casos con evidencia limitada y poco peso estadístico, resultando un campo interesante para futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e146-603.
- Rodríguez A, Palacios I, Fernández M, Larribau M, Giraudo M, Ambrose J. Time course and mechanism of early luminal diameter loss after percutaneous transluminal coronary angioplasty December 1, 1995 Volume 76, Issue 16, Pages 1131-1134. *The American Journal of Cardiology*
- Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT, Metzler H, James SK. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-95.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators study.
- Cuttip DF, Balm DS, Ho K, et al. Stent thrombosis in the modern era: analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967-71.
- Stone GW, Moses JW, Ellis S, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
- Rodríguez AE, Mieres J, Fernández-Pereira C, Jiménez A. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 205-7
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, 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.
- Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, et al. Platelet activation, myocardial ischemic events and postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2028-35
- Saia F, Belotti LM, Guastaroba P, et al. Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and noncardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 39-47.
- Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, et al. A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery After Stenting 2. *acc.org/jacc-journals-cmejacc: cardiovascular interventions* vol. 11, no. 5, 2018 surgery after stenting 2 march 12, 2018:417-34.
- Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1038-49.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-60.
- Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1357-65.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382: 1714-22.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-431.
- Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg* 2016; 263: 924-30.
- Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. ARTS-II Investigators. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 317-26.
- Parasca CA, Head SJ, Milojevic M, et al. SYNTAX Investigators. Incidence, characteristics, predictors, and outcomes of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: the SYNTAX trial at 5 years. *J Am Coll Cardiol* 2016; 9: 2493-507.
- Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2165-74.
- Wijeyundera DN, Wijeyundera HC, Yun L, et al. Risk of elective major non cardiac surgery after coronary stent insertion: a population-based study. *Circulation* 2012; 126: 1355-62
- Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following non cardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013; 310: 1462-72.
- Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, De Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2133-42.
- Sun JCI, Whitlock R, Cheng J, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008; 29: 1057-71.
- Burger W, Chemnitz J, Kneissl G, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
- Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 928-33.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316-28.
- Vivasa D, Roldan I, Ferrandis R, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Revista Española de Cardiología*. 2018. doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.001

30. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery—a prospective outcome study. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96:686–93.
31. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237–44
32. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:21–27.
33. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37: 189–97.
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
35. Carrasco G, López B, Lema F. Coronary stents and non-cardiac surgery: current management strategies. *Rev Med Chile* 2011; 139: 787-793.
36. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation* 2013;128:2785–98.
37. Franchi F, Rollini F, Muñoz-Lozano A, Cho JR, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1279–91
38. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:44–55.
39. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al., CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303–13
40. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery. A randomized control trial. *JAMA* 2012;307:265–74.
41. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017; 136:1955–75.
42. Alshawabkeh LI, Prasad A, Lenkovsky F, et al. Outcomes of a preoperative “bridging” strategy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent perioperative stent thrombosis in patients with drug-eluting stents who undergo surgery necessitating interruption of thienopyridine administration. *EuroIntervention*. 2013; 9:204–11.
43. Pickett AM, Taylor DA, Ackman ML. Prolonged infusion of eptifibatid as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010; 30:127–133e.
44. Savonitto S, Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of bridging antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104: 285–91.
45. Rodriguez AE, Granada JF, Alemparte MR, et al. Oral Rapamycin After Coronary Bare-Metal Stent Implantation to Prevent Restenosis: The Prospective, Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 47, Issue 8, 18 April 2006, 1522-1529.
46. Rodriguez AE, Maree A, Tarragona S, et al. Percutaneous coronary intervention with oral sirolimus and bare metal stents has comparable safety and efficacy to treatment with drug eluting stents, but with significant cost-saving long-term follow-up results from the randomised, controlled ORAR III (Oral Rapamycin in ARgentina) study. *EuroIntervention* 2009;5:255–264 published online ahead of print May 2009.

ANEXO1



Anexo 1. Recomendaciones para la suspensión y reinicio de antiagregación plaquetaria en función del tipo de intervención quirúrgica y los riesgos trombóticos y hemorrágicos (tomado de ref. Nº 28.). AAS: ácido acetilsalicílico. DAP: doble antiagregación plaquetaria. a. Clasificación del riesgo trombótico. b. Clasificación del riesgo hemorrágico. c. De ser necesario, suspender el AAS 3 días antes de la intervención.

TABLA 1. Riesgo trombótico en pacientes con stent coronario. (basado en refs. Nº 11, 45 y 46)..

Tiempo desde implante de stent a la Cx	Con características clínicas o angiográficas de riesgo isquémico aumentadas			Sin características clínicas o angiográficas de riesgo isquémico aumentadas		
	Stent no farmacológico	Stent farmacológico 1a generación	Stent farmacológico 2da generación	Stent no farmacológico	Stent farmacológico 1a generación	Stent farmacológico 2da generación
<1mes	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
1-3 meses	intermedio	Alto	Alto	Intermedio	Alto	intermedio
4-6 meses	Bajo	Alto	Intermedio/alto	Bajo	intermedio	Bajo/intermedio
6-12 meses	Bajo	intermedio	intermedio	Bajo	intermedio	Bajo
>12 meses	Bajo	bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

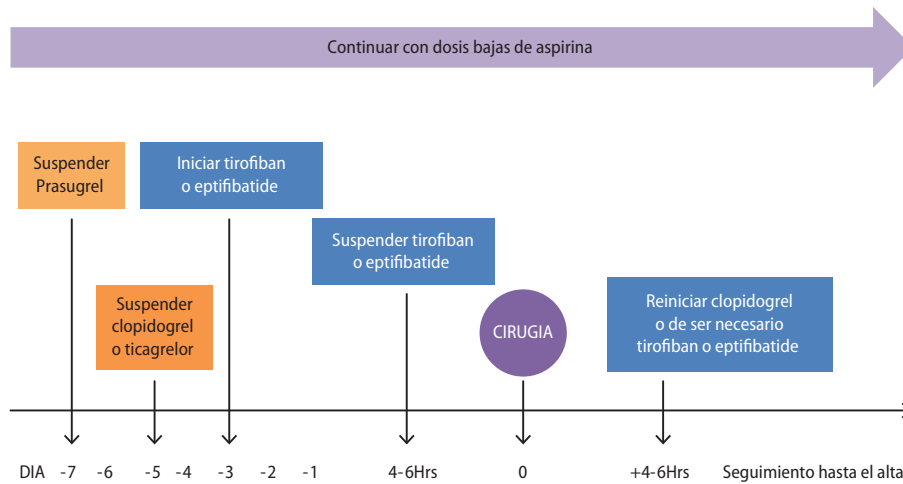


Figura 1. Terapia puente con tirofiban o eptifibatide. (adaptado de Rossini et al)

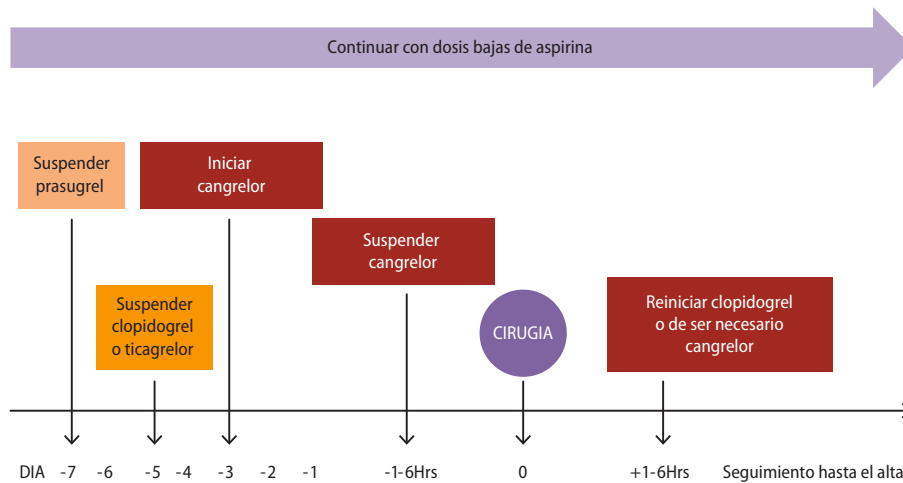


Figura 2. Terapia puente con cangrelor (adaptado de Rossini et al).

TABLA 2. Características clínicas y angiográficas que incrementan el riesgo isquémico en pacientes tratados con stents coronarios (basado en 11).

Características clínicas de riesgo	ICP indicada en contexto de SCA Múltiples IM anteriores Stent trombosis previa con TAP adecuada FEVI <35% Enfermedad renal crónica Diabetes mellitus
Características angiográficas de riesgo	Stents largos o múltiples (al menos 3 stents implantados o 3 lesiones tratadas o longitud total del stent > 60 mm) Stents superpuestos Pequeño diámetro del stent (<2,5 mm) Lesiones de bifurcación (con 2 stents implantados) Enfermedad coronaria extensa Revascularización incompleta Tratamiento de la oclusión total crónica

ICP: intervención coronaria percutánea. SCA: síndrome coronario agudo. IM: infarto de miocardio. TAP: terapia antiagregante plaquetaria. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.