

TERAPIA PUENTE CON TIROFIBÁN EN PACIENTE CON STENT CONVENCIONAL SOMETIDO A CIRUGÍA COLÓNICA DE URGENCIA

BRIDGING THERAPY WITH TIROFIBAN FOR URGENT COLONIC SURGERY IN A PATIENT ON DUAL ANTIPLATELET THERAPY AFTER RECENT BARE METAL STENT IMPLANTATION

MARCELO A. ABUD,¹ NADIA E. PUEBLA,² TOMÁS BERTOLINO², ANDRÉS A. VECCHIA¹, JULIANA N. MARIN³, ROCÍO A. PICCININNI⁴, GRACIANA M. CIAMBRONE⁵, CLAUDIO C. HIGA⁶

RESUMEN

La cirugía no cardíaca está asociada a un incremento del riesgo cardiovascular. En este contexto, el manejo de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con *stents* coronarios recientemente implantados está en discusión. Presentamos el caso clínico de un paciente sometido a cirugía de urgencia por hemorragia digestiva baja asociada a un tumor cecal, 15 días posteriores al implante de un *stent* convencional por un síndrome coronario agudo no ST, tratado con clopidogrel y aspirina; en el cual se decidió suspender el clopidogrel e iniciar infusión de tirofiban como terapia puente.

Palabras clave: inhibidores de agregación plaquetaria, cirugía general, angioplastia.

ABSTRACT

Non-cardiac surgery is associated with an increased risk of cardiovascular complications. Optimal management of dual antiplatelet therapy in patients with stents and requiring urgent surgery is still under discussion. This case report describes a patient who was admitted to hospital with a lower gastrointestinal bleeding fifteen days after the implantation of a bare-metal stent for non-ST acute coronary syndrome. A tumoral lesion in the large bowel was diagnosed and urgent surgery was required. He was under clopidogrel and aspirin. Clopidogrel was discontinued and tirofiban IV infusion was started as bridging therapy.

Keywords: platelet aggregation inhibitors, general surgery, angioplasty.

REVISTA CONAREC 2015;31(131):264-266 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones cardiovasculares (CV) mayores (infarto no fatal, accidente cerebrovascular y muerte) en el período perioperatorio de una cirugía no cardíaca (CNC) son frecuentes, reportándose una incidencia del 1,4 al 1,8%, según las diferentes series¹.

El manejo perioperatorio de los pacientes con *stents* recientemente implantados está en discusión. En Estados Unidos se colocan aproximadamente 900.000 de estos dispositivos por año². El 5% de estos pacientes será intervenido quirúrgicamente durante el primer año del procedimiento³.

La suspensión precoz de la doble antiagregación plaquetaria (DAP) se asocia a un incremento significativo de eventos CV⁴, siendo la CNC la causa más frecuente de discontinuación de este tratamiento⁵.

En este contexto, la implementación de la mejor estrategia para el manejo de la DAP previa a una CNC ha cobrado relevancia, a fin de reducir las complicaciones CV, sin aumentar el riesgo de sangrados mayores⁶.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 62 años, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia, que consultó por *angor*. Ingresó hemodinámicamente estable, sin anomalías en el examen físico. Se realizó electrocardiograma (ECG) que arrojó bloqueo incompleto de rama derecha, eje desviado a la izquierda y alteraciones de la repolarización. En el laboratorio se evidenció troponina T ultrasensible de 18 pg/ml y de 44 pg/ml a las 3 horas, con CPK y CPK-MB normales. Con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) no ST se internó en Unidad Coronaria. Recibió tratamiento con dosis de carga y mantenimiento de aspirina (AAS) y clopidogrel y anticoagulación con enoxaparina. Se realizó cinecoronariografía que evidenció lesión significativa en tercio medio de coronaria derecha, tratada con *stent* convencional, sin lesiones residuales (**Figura 1**).

Cursó internación sin complicaciones y se le otorgó el egreso hospitalario bajo tratamiento con AAS y clopidogrel. Reingresó a los 15 días por astenia. Se solicitó laboratorio que evidenció hematocrito (Hto) 21,7% y hemoglobina 6,4 mg/dl, sin alteraciones en el ECG, asintomático para

1. Residente de Cardiología de 3er año.

2. Residente de Cardiología de 2do año.

3. Residente de Cardiología de 4to año.

4. Jefe de Residentes de Cardiología.

5. Médico de planta de Servicio de Unidad Coronaria.

6. Jefe de Servicio de Unidad Coronaria.

Hospital Alemán. CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dr. Marcelo A. Abud | Güemes 4032. CABA, Rep. Argentina | marceloangelabud@gmail.com

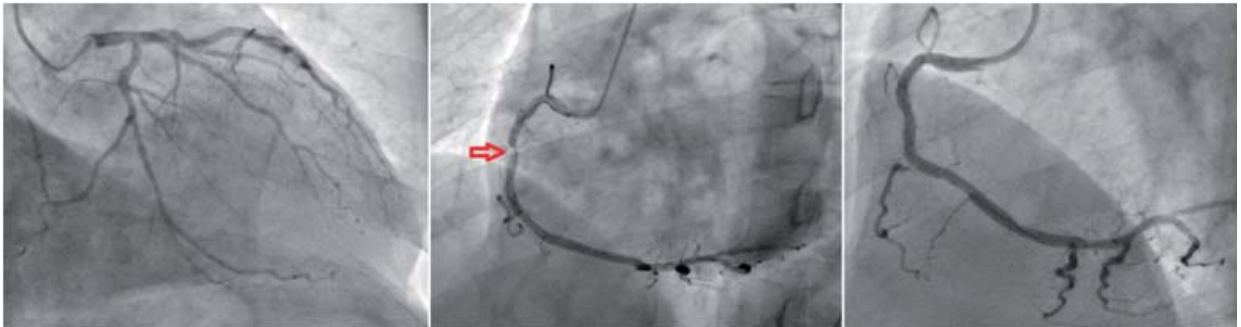


Figura 1. Cinecoronariografía que evidencia lesión significativa en la unión del tercio proximal y medio de la arteria coronaria derecha, tratada con stent convencional.

Tabla 1. Esquema de tratamiento con tirofibrán. Extraído de Savonitto et al.¹⁸

Carga	Mantenimiento	Tirofibrán			Clopidogrel		
		Duración de la infusión	Suspensión previa a la cirugía	Suspensión AAS	Heparina prequirúrgica	Suspensión	Reinicio en POP
0,4 µg/kg/min por 30 minutos	0,1 µg/kg/min	4 d. (3-5 d.)	5 hs (1-8 hs)	53,3% (5 d.)	13%	5 d. (3-15 d.)	8 hs (2-24 hs)

Tabla 2. Resultados de las diferentes estrategias terapias de puente. Extraído de Morici et al.²⁰

Referencia	Tiempo ATC-Cx	Tipo de stent	Dx SCA	AAS	Tipo Cx	Desenlace estudiado	Eventos trombóticos	Sangrado/transfusiones
<i>Terapia de puente con tirofibrán</i>								
Marcos et al ¹⁷	80±60 d.	DES	78%	80%	CNC 59% CRM 41%	Eventos CV y sangrado a 30 d.	0%	17%
Savonitto et al ¹⁸	3 m. (4 d.-11 m.)	DES	73%	33%	CNC 65% CRM 35%	Compuesto ^a	0%	20%
Total							0%	18,5%
<i>Terapia de puente con eptifibratide</i>								
Alshwabkeh et al ¹⁶	14 m.	DES	60%	72%	CNC 76% CRM 24%	TS/mortalidad/sangrado (GUSTO)	7%	6%
<i>Terapia de puente con cangrelor</i>								
Angiolillo et al ¹⁹	No reportado	DES BMS	No reportado	99%	CRM 100%	Reactividad PLT Compuesto ^b	4%	11%
<i>Terapia de puente con heparina</i>								
Vicenzi et al ¹⁵	103 d. (6-300 d.)	DES BMS	No reportado	85%	CNC 75% CV 25%	Compuesto a los 3 meses ^c	41%	4%

a: muerte cardiovascular, infarto, demostración angiográfica de trombosis de stent, requerimiento de exploración quirúrgica por sangrado. b: sangrado, muerte, infarto, ACV, revascularización urgente. c: muerte cardiovascular, infarto, ACV, angina inestable, sangrado sepsis. Dx: diagnóstico. Cx: cirugía

angor y disnea. Se transfundieron 2 unidades de glóbulos rojos, inicialmente. Se realizó tomografía computada de abdomen, que evidenció un tumor a nivel cecal con extensión a íleon terminal y secundarismo ganglionar localregional. Se realizó videocolonoscopia, evidenciándose pólipo cecal con sangrado en napa. Se efectuó polipectomía cuya anatomía patológica reveló adenoma tubulovelloso con displasia de alto grado y se decidió realizar hemicolectomía derecha.

Como preparación para el procedimiento se decidió la suspensión del clopidogrel 5 días previos a la cirugía, y a las 24 horas de la última dosis se inició infusión de tirofibrán a 0,1 µg/kg/min, sin carga. Inicialmente se infundió heparina no fraccionada, pero ante la necesidad de nueva transfusión de glóbulos rojos por caída asintomática del Hto, se decidió continuar con tirofibrán y AAS. La infusión fue suspendida 4 horas previas a la cirugía y se reinició a las 6 horas en el posoperatorio. A las 24 horas se reinició el tratamiento con clopidogrel con dosis de carga, continuando con AAS 100 mg por día. Evolucionó favorablemente, sin eventos isquémicos ni episodios de sangrado nuevos durante la internación y en el seguimiento a 30 días.

DISCUSIÓN

Durante una cirugía existe un incremento de la descarga catecolaminérgica, de mediadores inflamatorios, estimulación de la agregación plaquetaria y disminución de los mecanismos fibrinolíticos intrínsecos, favoreciendo un estado protrombótico⁷.

En pacientes con *stents* coronarios, el riesgo de desarrollar eventos CV mayores y trombosis del *stent* (TS) es del 8-10% tras una CNC^{8,9} y aproximadamente el 40% de los casos acontecen en este período, principalmente en quienes se discontinúa el tratamiento antiagregante precozmente¹⁰⁻¹². Wilson *et al.* reportaron los desenlaces en pacientes con *stent* convencionales tras la realización de una CNC¹³. La tasa de muerte/IAM/TS fue del 10,5% cuando la cirugía se realizó dentro de las 4 semanas de la angioplastia, 3,8% cuando se realizó entre los 31-90 días y 2,8% cuando se realizó más allá de los 90 días. Por su parte, Kaluza *et al.* evidenciaron elevadas tasas de complicaciones en las primeras 6 semanas en pacientes con *stents* convencionales: mortalidad del 20% e IAM del 17,5%, éstos últimos a causa de TS¹⁴.

Si bien el manejo óptimo de la antiagregación en este contexto es controvertido, se han propuesto diferentes estrategias, entre ellas la utilización de heparinas, las cuales no han resultado efectivas¹⁵, así como los inhibidores de la glucoproteína IIb IIIa, con resultados que no han sido uniformes entre las diferentes series¹⁶⁻¹⁸. Alshwabkeh *et al.* publicaron los resultados de la terapia puente con IIb IIIa, de los cuales el 96% recibió eptifibatide y los restantes tirofiban¹⁶. El 3,9% presentó TS en el posoperatorio, la tasa de sangrados mayores fue del 4% y la mortalidad total fue del 4%. Cabe destacar que estos eventos ocurrieron entre los pacientes que recibieron eptifibatide.

Marcos *et al.* describieron una cohorte de 36 pacientes que recibieron puenteo con tirofiban, tras haber recibido un *stent* farmacológico en los 6 meses previos a una cirugía (59% con CNC)¹⁷. No se evidenciaron eventos tromboticos ni muerte, aunque el 17% presentó eventos de sangrado con requerimiento de transfusiones. Savonitto *et al.* presentaron 30 pacientes, el 65% con CNC, que habían recibido *stents* farmacológicos¹⁸. En esta serie no se reportó ningún evento trombotico ni hemorrágico y sólo un paciente recibió transfusión de GR debido a que se encontraba anémico previamente (**Tabla 2**).

El estudio BRIDGE evaluó el cangrelor en pacientes con síndrome coronario agudo, tratados con *stent*, que se encontraban recibiendo tratamiento con clopidogrel, prasugrel o ticlopidina al menos 72 horas previas a una cirugía de revascularización miocárdica

ca¹⁹. La tasa de sangrado relacionado al procedimiento no presentó diferencias significativas con el placebo y se registraron eventos tromboticos en el 4% de los pacientes que recibieron cangrelor. La ventaja de esta droga es su vida media corta, de 3-6 minutos, con una normalización de la agregación plaquetaria en 1 hora, comparada con las 4-6 horas que conlleva la terapia con tirofiban o eptifibatide. Cabe aclarar que el cangrelor no se encuentra ampliamente disponible en nuestro medio, lo que limita su implementación.

Recientemente se publicó una revisión sistemática de las diferentes estrategias de puente de la antiagregación plaquetaria, previo a una cirugía²⁰. Sus resultados se detallan en la **Tabla 1**.

CONCLUSIÓN

La terapia puente con tirofiban impresiona ser segura y efectiva para la prevención de eventos CV mayores en aquellos pacientes que tengan indicación de CNC de urgencia y hayan recibido recientemente *stents* tanto farmacológicos como convencionales, sin exponerlos a un riesgo elevado de sangrado mayor. A pesar de los beneficios mencionados, la evidencia que justificaría la elección de esta estrategia es de baja calidad, por lo que aún se debe seguir investigando para hallar la mejor opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devereaux PJ, Chan M, Eikelboom J. Major vascular complications in patients undergoing noncardiac surgery: The magnitude of the problem, risk prediction, surveillance, and prevention. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, editors. *Evidence based Cardiology*. 3rd ed. London, England: BMJ Books, 2009: 47-62.
2. Darvish-Kazem S, Gandhi M, Marcucci M, Douketis JD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need non-cardiac surgery: a systematic review of clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;144(6):1848-56.
3. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, Graham C, Wild S, Slack R *et al.* Scottish Coronary Revascularisation Register Steering Committee. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3(3):236-242.
4. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
5. Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Martí G, *et al.* Background, Incidence, and Predictors of Antiplatelet Therapy Discontinuation During the First Year After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circulation*. 2010;122:1017-1025.
6. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M. Coronary Stents and Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116:e378-e382.
7. Samama CM, Thiry D, Elalamy I, Diaby M, Guillosson JJ, Kieffer E, Coriat P. Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology* 2001;94: 74-8.
8. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi G, Stankovic G, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(1):2126-2130.
9. Wilson SH, Rihal CS, Bell MR, Velianou JL, Holmes DR Jr, Berger PB. Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with ticlopidine and aspirin. *Am J Cardiol*. 1999;83(7):1006-1011.
10. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, von Domburg R, Juni P, Vaina S, *et al.* Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 30;52(14):1134-40.
11. Van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, *et al.* Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009 21;53(16):1399-409.
12. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Rhyne RR, Itani K, Maddox T, *et al.* The incremental risk of noncardiac surgery on adverse cardiac events following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2730-2739.
13. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, *et al.* Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 16;42(2):234-40
14. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1288-94.
15. Vicenzi MN, Meisliitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery—a prospective outcome study. *Br J Anaesth*. 2006 Jun;96(6):686-93.
16. Alshwabkeh LI, Prasad A, Lenkovsky F, Makary LF, Kandil ES, Weideman RA, *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. *Euro-Intervention*. 2013 Jun 22;9(2):204-11.
17. Marcos EG, Da Fonseca AC, Hofma SH. Bridging therapy for early surgery in patients on dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Neth Heart J*. 2011 Oct;19(10):412-7.
18. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti 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 Mar;104(3):285-91.
19. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby JJ, *et al.* Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jan 18;307(3):265-74.
20. Morici N, Moja L, Rosato V, Sacco A, Africi A, Klugmann S, *et al.* Bridge with intravenous antiplatelet therapy during temporary withdrawal of oral agents for surgical procedures: a systematic review. *Intern Emerg Med*. 2014;9:225-235.