

Uso de Tirofiban como terapia de puenteo en paciente con doble antiagregación sometido a cirugía de urgencia.

Duarte PJ¹, Schutz N¹, Coqui G², Arrinda-Calzeta J², Santiagiuliana S³, Perfetti L³, Korin J¹.

¹ Sección Hematología, ² Sección Cardiología, ³ Sección Terapia Intensiva, Sanatorio de los Arcos.

pduarte1@hotmail.com

Fecha de recepción: 03/11/2012
Fecha de aprobación: 15/11/2013



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 133-136
Mayo - Agosto 2013

RESUMEN:

El manejo óptimo de pacientes con *stents* farmacológicos bajo doble antiagregación que requieren cirugía de urgencia se desconoce. Nuestro objetivo es describir la evolución de un individuo con *stents* farmacológicos recientes, que debió ser operado de urgencia. Presentamos un paciente de 57 años, que ingresa para hemodinamia de urgencia por infarto de miocardio no Q. Requiere colocación de *stents* farmacológicos en tronco, descendente anterior y circunfleja. A las 48 hs presenta episodio de proctorragia severa, evidenciándose lesión tumoral en unión recto-sigmoidea, tratado con soporte transfusional y embolización de arteria mesentérica aferente. El diagnóstico de la lesión tumoral fue adenocarcinoma de recto-sigma. Es dado de alta difiriendo cirugía oncológica por 30 días. Dos semanas después, es re-internado por abdomen agudo quirúrgico mientras recibía clopidogrel 75 mg/día y AAS 100 mg/día. Recibió 1 unidad / 10 kg de plaquetas para la cirugía. Se evidenció perforación del tumor de recto-sigma y se realizó hemicolectomía izquierda. A las 4 hs después de la cirugía inició infusión de tirofiban *ev* a 0.1 ug/kg/min, sin dosis de carga, y AAS 200 mg /día *ev*. A las 48 hs con adecuada ingesta oral, inició clopidogrel con carga de 300 mg y luego 75 mg/día oral, junto a AAS 100 mg/día oral, suspendiendo tirofiban. Su evolución fue favorable sin presentar hemorragias activas ni eventos isquémicos coronarios durante su internación. Concluimos que el uso de inhibidores de GP IIb/IIIa *ev* de corta vida media como el tirofiban, serían una estrategia de puenteo efectiva y relativamente segura.

Palabras clave: tirofiban, *stent* liberador de drogas, terapia de puenteo, trombosis de *stent*.

ABSTRACT:

The optimal management of patients with drug eluting stents under dual antiplatelet therapy who need urgent surgery is unknown. This paper describes the evolution of a patient with recent drug eluting stents who needed emergency surgery.

A 57 years old patient was admitted with a non Q myocardial infarction. Drug eluting stents were placed in proximal left coronary artery, anterior descending and circumflex branch. 48 hs later a severe rectal bleeding developed, and a tumoral lesion in the recto-sigmoid junction was disclosed. He was treated with blood transfusions and arterial embolization. The anatomic-pathological diagnosis of the tumoral lesion was adenocarcinoma. The patient was discharged and because of the proximity with the acute coronary syndrome an oncologic surgery was planned in 30 days.

Two weeks later, he was re admitted due to acute abdominal pain and needed emergency surgery while receiving clopidogrel 75 mg /day and ASA 100 mg/day. 1 platelet unit per 10 kg was transfused. A perforated rectal tumor was found and left colectomy was performed. 4 hours later *i.v.* tirofiban infusion was started at a rate of 0,1 ug/kg/min without loading dose, plus *i.v.* ASA 200 mg/day. Two days later he was able to restart oral clopidogrel with a loading dose of 300 mg and then 75 mg/day plus oral ASA 100 mg/day and tirofiban was discontinued. He had neither active bleeding nor acute coronary ischemic events during his hospital stay.

We conclude that short lived GP IIb/IIIa inhibitors such as tirofiban, could be an effective and relatively safe bridging therapy.

Keywords: tirofiban, drug eluting stent, bridging therapy, stent thrombosis.

INTRODUCCIÓN:

Luego de la colocación de un *stent* farmacológico los pacientes deben recibir antiagregación doble con aspirina y clopidogrel al menos durante un año, de acuerdo a las recomendaciones actuales¹ (American Heart Association / American College of Cardiology).

La interrupción prematura de esta terapéutica se asocia a mayor riesgo de re trombosis del *stent*, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte^{1,2}.

Sin embargo, la suspensión de la doble antiagregación debido a la necesidad de cirugía de urgencia produce un dilema clínico donde debe balancearse el riesgo de eventos cardiovasculares vs. el sangrado peri y post operatorio. Debido al efecto irreversible de estos antiagregantes sobre la función plaquetaria, deben suspenderse al menos 5 días previos a la cirugía para minimizar el riesgo de sangrado. Su reinicio se demora varios días en caso de cirugías abdominales lo que incrementa el riesgo de re trombosis del SF.

El uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) endovenosos (ev) ha sido descrito como terapia de puenteo pre y post operatoria, pero los datos de eficacia y seguridad son escasos^{1,3}. El tirofiban es un derivado no peptídico de tirosina que se une al receptor de la GP IIb/IIIa inhibiendo la función plaquetaria. Su vida media es de aproximadamente de 2 horas con un retorno de la función plaquetaria >50% de lo normal dentro de las 4 horas de suspendida la infusión.

El objetivo de la presente comunicación es describir la evolución de un individuo con *stents* farmacológicos recientes, que debió ser operado de cirugía abdominal de urgencia.

CASO CLÍNICO:

Paciente varón de 57 años, con antecedentes de hipertensión arterial, sedentarismo, personalidad tipo A, ex tabaquista que ingresó al Servicio de Emergencias por presentar dolor pre cordial atípico de una semana de evolución. Se le realizó ECG donde se constata infradesnivel del ST en cara anterior con supra desnivel del ST en aVR (**Figura 1**). No presentaba descompensación hemodinámica y su examen físico no evidenciaba particularidades. Los exámenes complementarios de ingreso mostraron: hematocrito: 40%, Hb: 13,4g%, plaquetas: 256.000/

mm³, leucocitos: 8.220/mm³, urea: 18 mg%, creatinina: 0.7 mg%, tiempo de Quick: 99%, KPTT: 37 segundos, Na: 136 meq/L, K: 3.8 meq/L, LDH 248 UI/L (125-220), CKMB: 29.3 ng/ml (0-4), Troponina I: 2,94 ng/ml (0).

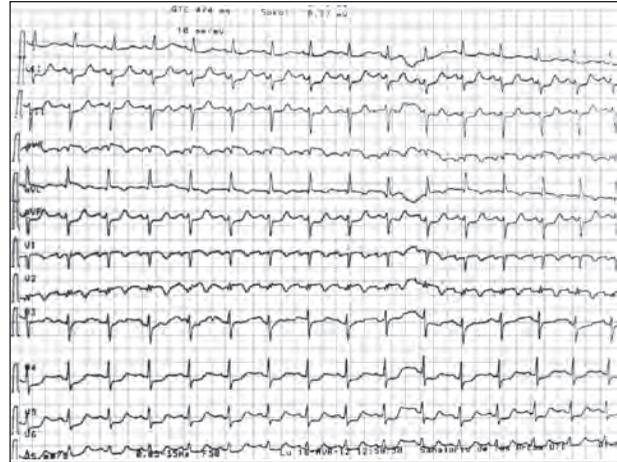


Figura 1: ECG de ingreso. Trazado electrocardiográfico que muestra infradesnivel del ST en cara anterior y supradesnivel del ST en aVR.

Con diagnóstico de IAM no Q anterior extenso se realiza cateterismo cardíaco de urgencia. En el mismo se constata: lesión severa de coronaria derecha a nivel distal, lesión predominante en tronco distal (**Figura 2**) con compromiso de ostium de arteria descendente anterior (DA), lesión severa en tercio medio de DA y lesión severa proximal de arteria circunfleja. Se realizó implantación de *stents* farmacológicos con zotarolimus (Resolute®) en tronco, DA y arteria circunfleja. Recibió post procedimiento infusión de abciximab (ReoPro®) en bolo endovenoso de 0.25 mg/kg e infusión de 0.125 ug/Kg/min durante 12 hs, clopidogrel 300 mg via oral como dosis de carga y posteriormente 75 mg/día, junto a 200 mg de AAS vía oral /día.

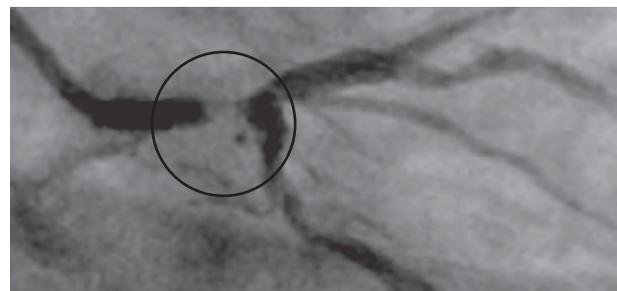


Figura 2: Angiografía digital del paciente que evidencia lesión predominante en tronco de arteria coronaria izquierda.

A las 48 hs sufrió episodio de proctorragia severa, con caída de 10 puntos del hematocrito sin descompensación hemodinámica, requiriendo soporte transfusional con 4 unidades de GR y plaquetas - 1 unidad/10 kg de peso-. Se realizó estudios por imágenes (TAC /RMN) y videocolonoscopia donde se evidenció lesión tumoral en unión recto sigmoidea de 6 cm en su diámetro mayor (Figura 3), tomándose biopsia de la misma. Se procede a arteriografía de la lesión con embolización exitosa de la arteria mesentérica aferente. Dado el cese del sangrado, reinició clopidogrel y AAS a las 72 hs.



Figura 3 A: TAC de abdomen



Figura 3 B: RMN de abdomen

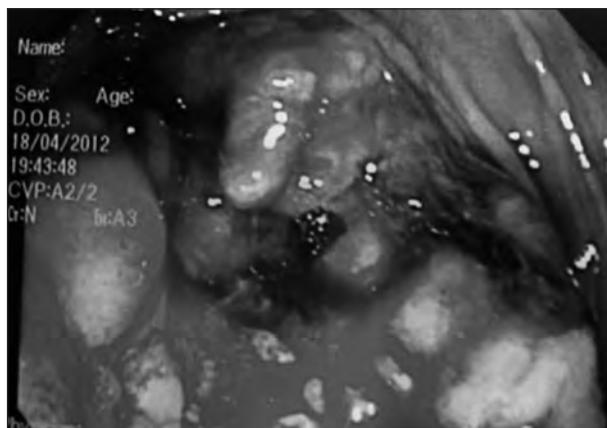


Figura 3 C: videocolonoscopia de lesión tumoral en unión recto-sigmoidea de 6 cm en su diámetro mayor.

El diagnóstico anátomo-patológico de la lesión tumoral fue adenocarcinoma de recto sin evidencia de metástasis en la estadificación (T1 N0 M0). El paciente fue dado de alta difiriendo cirugía oncológica por 30 días por la proximidad del síndrome coronario agudo.

A los 15 días consultó nuevamente en forma urgente por cuadro de abdomen agudo que requirió laparotomía exploratoria mientras recibía la doble antiagregación plaquetaria. Fue transfundido con 1 unidad / 10 kg de plaquetas previo al procedimiento quirúrgico. Se evidenció perforación intestinal en sitio de tumor recto-sigmoideo por lo que se realizó hemicolectomía izquierda. A las 4 horas después de la cirugía inició infusión endovenosa de tirofiban (AGRASTAT®) 0.1 ug/Kg/min sin dosis de carga y AAS 200 mg/día endovenosos.

A las 48 horas posteriores a la cirugía con adecuada ingesta oral inició clopidogrel con dosis de carga de 300 mg y posteriormente 75 mg/día junto a AAS 100mg/día, suspendiendo infusión de tirofiban.

Su evolución fue favorable sin presentar hemorragias activas ni eventos isquémicos coronarios durante su internación.

DISCUSIÓN:

Los *stents* farmacológicos (SF) son dispositivos cubiertos con agentes antiproliferativos con el objeto de inhibir la hiperplasia neointimal que provocaría una re-estenosis del vaso afectado. Como contrapartida a este efecto beneficioso, existe un riesgo potencial de trombosis del *stent* dentro del año de implantación.

Por tal razón se recomienda doble antiagregación por un período de 12 meses luego de la colocación de un SF¹.

El manejo de pacientes con implantación reciente de SF bajo doble antiagregación que requieran cirugía es un desafío terapéutico. La suspensión prematura de la antiagregación en estos pacientes es un factor pronóstico adverso independiente de trombosis de stent y se encuentra asociada a eventos coronarios isquémicos severos en un 2-13% según las series².

Debido a la ausencia de estudios de distribución aleatoria, el manejo perioperatorio en pacientes con SF recientes, en los que se debe balancear el riesgo de trombosis del stent vs potenciales sangrados por la cirugía más la conducta antitrombótica, se basa en series de casos y sugerencias de expertos.

Diferentes estrategias de puenteo utilizando tirofiban han sido comunicadas en la literatura^{3,4,5}. Es de interés resaltar una serie prospectiva de 30 pacientes con SF recientes bajo doble antiagregación que debieron ser sometidos a cirugía mayor utilizando terapia de puenteo con tirofiban⁵. La mayoría de los pacientes suspendieron clopidogrel 5 días antes de la cirugía (rango 2-15), siendo internados en la unidad coronaria. Posteriormente iniciaban infusión de tirofiban preoperatoria durante una media de 4 días (3-5), siendo suspendida con una media de 5 horas (1-8) antes del procedimiento. En aquellos pacientes donde no pudo comenzarse terapia con clopidogrel oral durante las primeras 24 hs post cirugía (15/30), re iniciaron infusión de tirofiban con una media de 4 hs (2-20) luego del procedimiento y continuaron la misma por una media de 2 días (1-16) hasta retomar clopidogrel oral. La AAS fue suspendida sólo en 15 pacientes previamente a la cirugía. Ningún paciente experimentó eventos isquémicos cardíacos ni sangrados mayores durante su internación.

La estrategia inicial con nuestro paciente fue diferir su cirugía oncológica al menos 4 semanas luego de la implantación de los SF, con el proyecto terapéutico de emplear una estrategia de puenteo con infusión de tirofiban preoperatoria y en el post quirúrgico hasta la reanudación de clopidogrel, basándonos en el estudio de Savonitto y colaboradores⁵. Sin embargo, por la perforación intestinal del área tumoral, debió realizarse hemicolectomía de urgencia mientras se encontraba con doble antiagregación. La cirugía requirió soporte plaquetario. Decidimos ad-

ministrar tirofiban en infusión comenzando a las 4 hs de la cirugía.

No hemos utilizado heparina no fraccionada ni de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes ya que esta estrategia no previene la trombosis de los SF y su administración para profilaxis de TEV, simultánea con tirofiban, incrementaría el riesgo de sangrado en el post operatorio^{1,5,6}.

Concluimos que el uso de tirofiban endovenoso como terapia de puenteo en pacientes con SF recientes que requieren cirugía sería una estrategia efectiva en esta población con alto riesgo de trombosis del stent como de sangrado perioperatorio.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SACAI Guidelines 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-e122.
2. Anwaruddin S, Askari AT, Saudye H et al. Characterization of post-operative risk associated with prior drug-eluting stent use. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(6):542-549.
3. 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; 19:411-417
4. Morrison BT, Horst BM, Brown MJ, et al. Bridging with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for periprocedural management of antiplatelet therapy in patients with drug eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; 79 (4):575-582
5. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with 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: 285-291.
6. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non cardiac surgery: a prospective outcome study. *Br J Anaesth*. 2006;96:686-93