

SESIÓN CASOS CLÍNICOS

15 DE JUNIO 2012

Marianela Sánchez Martínez

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca de Murcia.

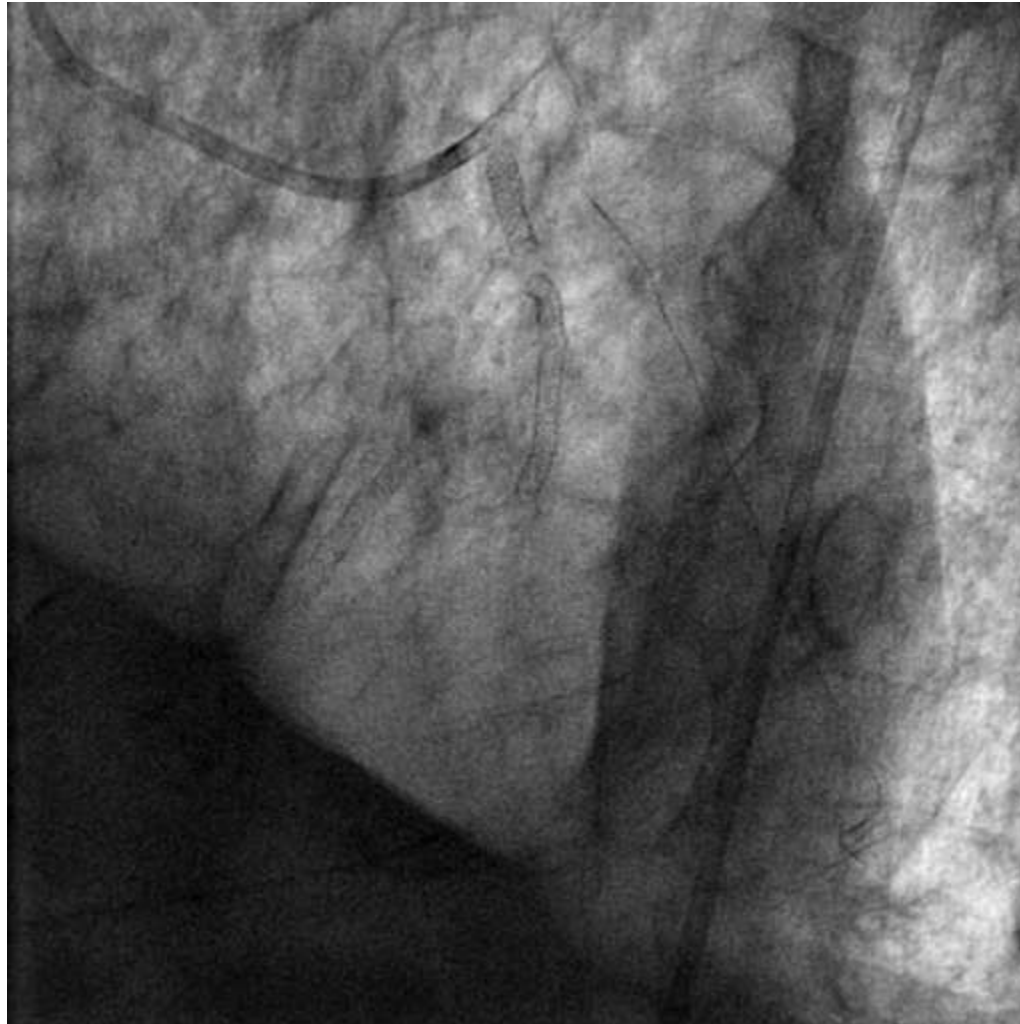
Caso Clínico 1

- Varón de 70 años; DM.
- SCASEST tipo angina inestable de alto riesgo.
- ACTP+ 4 stents DES a DA prox y media y Dg.
- Switch de Clopidogrel a Prasugrel.
- SCACEST por Trombosis subaguda del stent.

Coronariografía Urgente (<2h)



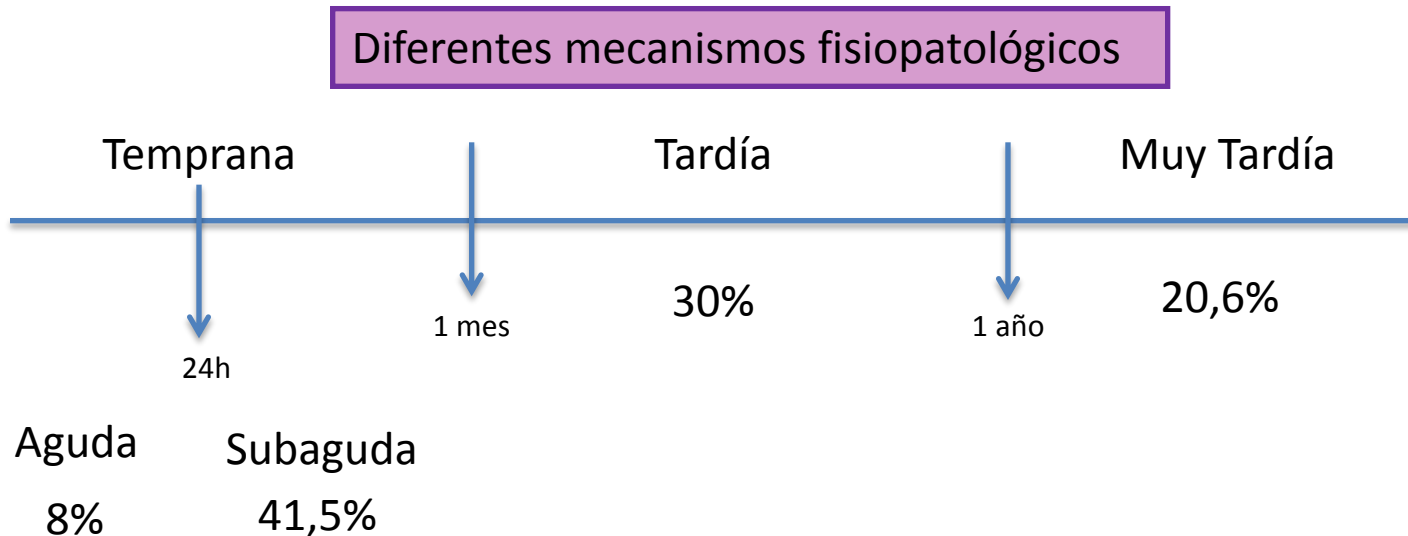
Trombosis subaguda del Stent de la DA proximal



Arteria abierta (TIMI3) con abundante trombo. Reopro intracoronario.

Trombosis Stent

- Diferentes definiciones (Actualmente, la ARC: “Definida”, “Probable”, “Posible”)
- Baja incidencia: 1-2%.
- Alta mortalidad: 20-40%



Predictores Trombosis Stent

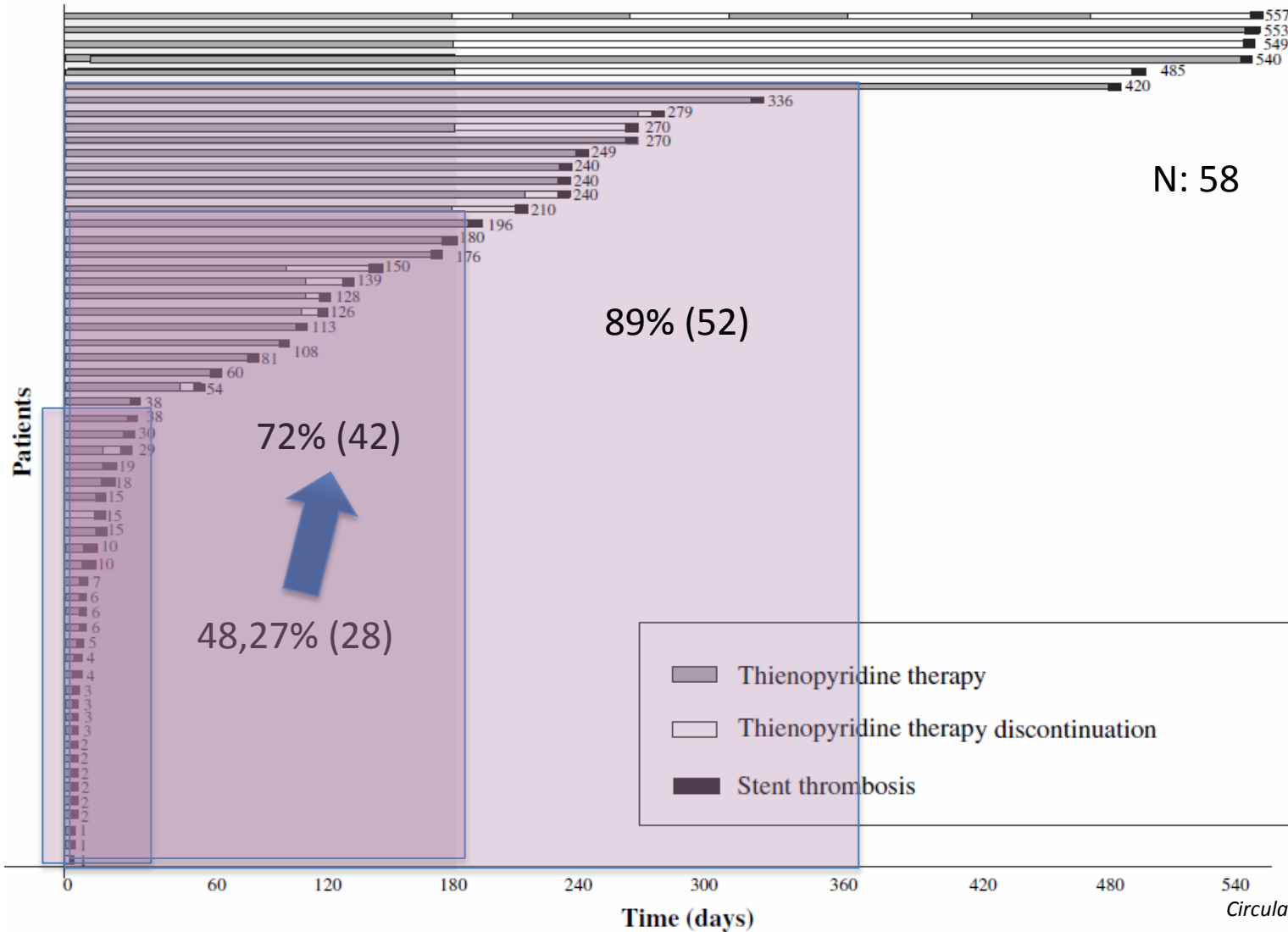
Temprana <30 días

Selected Multifactorial Causes of ST	
Precipitant of Stent Thrombosis	
Stent factors	Hypersensitivity to drug coating or polymer Incomplete endothelialization Stent design Covered stents (64,65)
Patient factors	PCI for acute coronary syndrome/ST-segment elevation MI Diabetes mellitus Renal failure Impaired left ventricular function Premature cessation of dual antiplatelet therapy Aspirin nonresponsiveness Clopidogrel nonresponsiveness Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors Prior brachytherapy Malignancy Saphenous vein graft disease
Lesion characteristics	Lesion/stent length Vessel/stent diameter Complex lesions (bifurcation lesions, chronic total occlusions) Saphenous vein graft target lesion Stasis
Procedural factors	Inadequate stent expansion/sizing Incomplete stent apposition Stent deployment in necrotic core Residual edge dissection

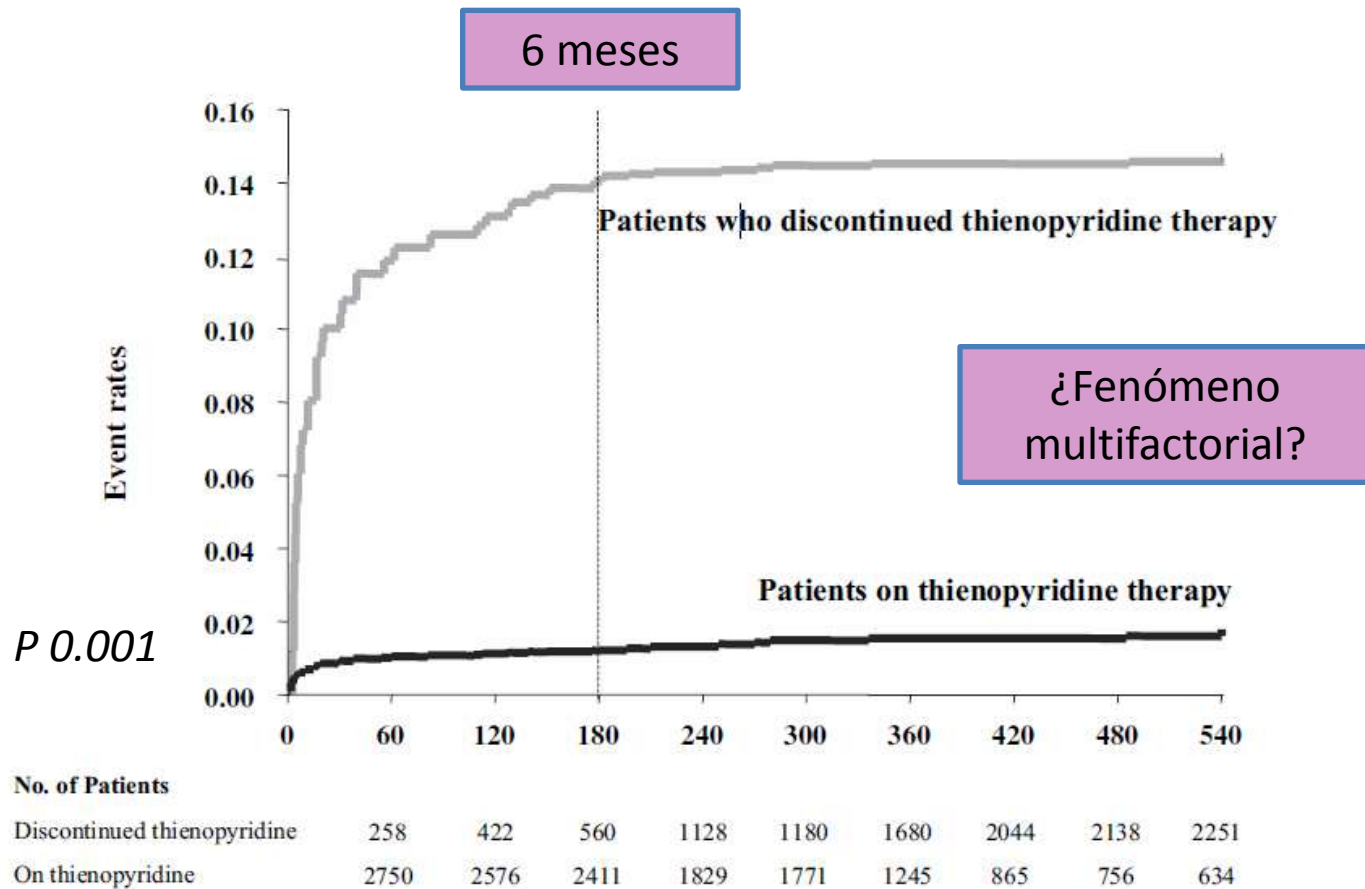


Incidencia de Trombosis del Stent

N: 3021



El riesgo del abandono terapéutico

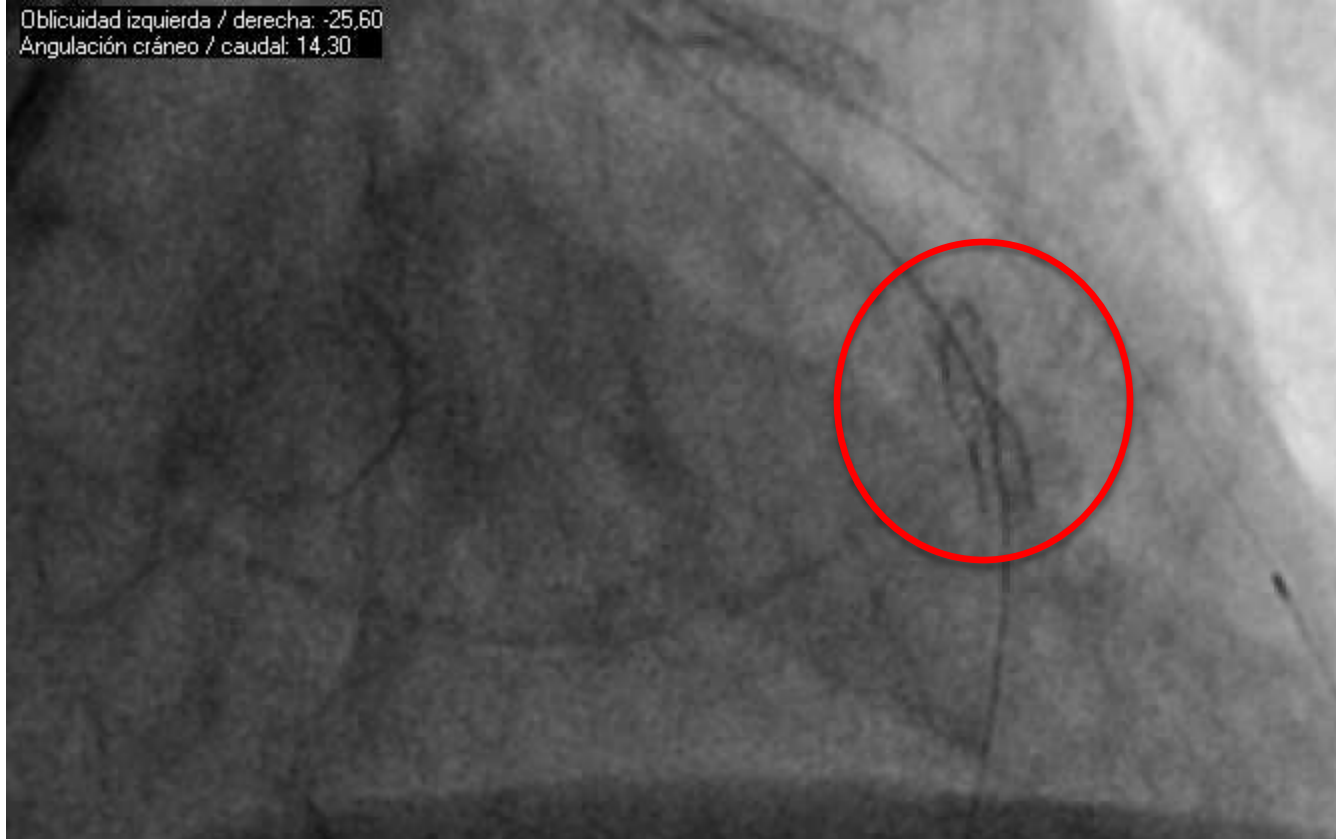


Predictores Trombosis Stent

Temprana <30 días

Selected Multifactorial Causes of ST	
Precipitant of Stent Thrombosis	
Stent factors	Hypersensitivity to drug coating or polymer Incomplete endothelialization Stent design Covered stents (64,65)
Patient factors	PCI for acute coronary syndrome/ST-segment elevation MI Diabetes mellitus Renal failure Impaired left ventricular function Premature cessation of dual antiplatelet therapy Aspirin nonresponsiveness Clopidogrel nonresponsiveness Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors Prior brachytherapy Malignancy Saphenous vein graft disease
Lesion characteristics	Lesion/stent length Vessel/stent diameter Complex lesions (bifurcation lesions, chronic total occlusions) Saphenous vein graft target lesion Stasis
Procedural factors	Inadequate stent expansion/sizing Incomplete stent apposition Stent deployment in necrotic core Residual edge dissection





Se aprecia disección distal a stent de D1 por lo que recruza e implanta stent Promus (2.5 x 20) con buen resultado.

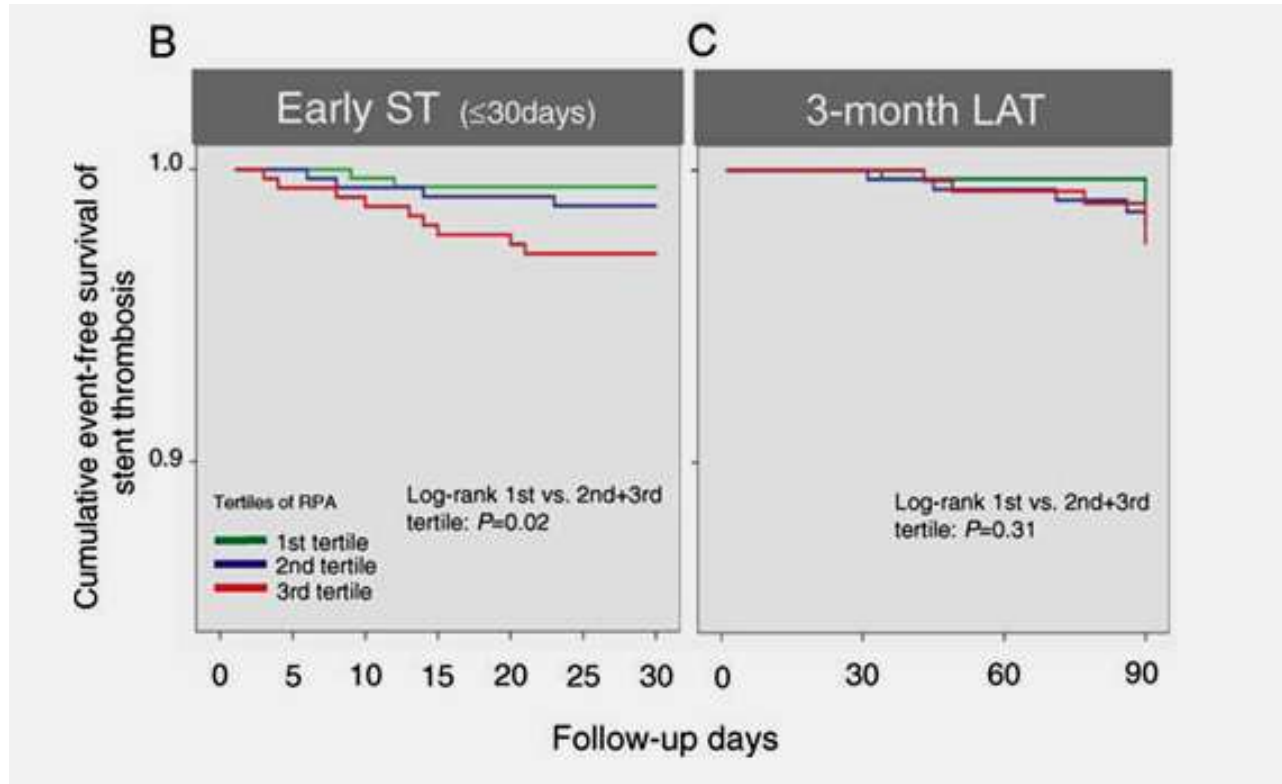
Predictores Trombosis Stent

Temprana < 30 días

Selected Multifactorial Causes of ST	
Precipitant of Stent Thrombosis	
Stent factors	Hypersensitivity to drug coating or polymer Incomplete endothelialization Stent design Covered stents (64,65)
Patient factors	PCI for acute coronary syndrome/ST-segment elevation MI Diabetes mellitus Renal failure Impaired left ventricular function Premature cessation of dual antiplatelet therapy Aspirin nonresponsiveness Clopidogrel nonresponsiveness Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors Prior brachytherapy Malignancy Saphenous vein graft disease
Lesion characteristics	Lesion/stent length Vessel/stent diameter Complex lesions (bifurcation lesions, chronic total occlusions) Saphenous vein graft target lesion Stasis
Procedural factors	Inadequate stent expansion/sizing Incomplete stent apposition Stent deployment in necrotic core Residual edge dissection



Actividad Plaquetaria residual



Se asoció a riesgo de trombosis temprana pero no tardía.

Test de agregación plaquetaria

- Asociación entre alta reactividad plaquetaria y una mayor tasa de eventos CDV tras PCI.
- Los test de medida de agregación plaquetaria no están ampliamente recomendados:
 - 1º) Se desconoce cuál es el mejor método y el punto de corte.
 - 2º) Sin evidencia de que la modificación del tratamiento basado en estos test mejore la tasa de eventos.

Studies Linking High On-Treatment Platelet Reactivity to Ischemic Events Based on ROC Curve With a Specific Cutoff Value

Study (Ref. #)	Assay	Cutoff Value	End Point	AUC	Odds Ratio
Price et al. (68)	VerifyNow P2Y12 assay	>235 PRU	6-month post-PCI CVD + MI + ST	0.71	NA
Gurbel et al. (69)	LTA	>46% 5- μ mol/l ADP >59% 20- μ mol/l ADP	2-year post-PCI MACE	0.77 0.78	3.9 3.8
Blindt et al. (62)	VASP-PRI	>48% PRI	6-month ST	0.79	1.16
Frere et al. (64)	LTA VASP-PRI	>70% 10- μ mol/l ADP >53% PRI	1-month post-PCI MACE + stroke	0.74 0.73	NA
Bonello et al. (72)	VASP-PRI	>50% PRI	6-month post-PCI MACE	0.55	NA
Marcucci et al. (75)	VerifyNow P2Y12 assay	\geq 240	1-yr CV death and nonfatal MI	0.66	2.38 CV death 2.76 nonfatal MI
Sibbing et al. (80)	Multiplate analyzer-ADP	>468 AU/min 6.4- μ mol/l ADP	30-day ST	0.78	12.0
Cuisset et al. (81)	LTA	>67% 10- μ mol/l ADP	1-month ST	0.69	5.8
Breet et al. (82)	LTA VerifyNow P2Y12 assay Plateletworks	>42.9% 5- μ mol/l ADP >64.5% 20- μ mol/l ADP >236 PRU >80.5% 20- μ mol/l ADP	1-yr death, MI, ST, and stroke	0.63 0.62 0.62 0.61	2.09 2.05 2.53 2.22

- 1) >50% VASP-P
- 2) >235-240 VerifyNow
- 3) >46% 5-mol/l ADP LTA
- 4) >468 AU/min Multiplate analyzer

Ongoing Clinical Studies Based Platelet Reactivity Measurement by VerifyNow Assay

Study	ClinicalTrials.gov Identifier	Unstable or NSTEMI/PCI	Outcome	Clopidogrel Therapy	
GRAVITAS	Gauging Responsiveness With a VerifyNow Assay—Impact on Thrombosis and Safety	NCT00645918	Elective or ACS/PCI/DES (2,783)	6-month CV death, nonfatal MI, or ST	75 mg qd vs. 150 mg qd
ARCTIC	Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation, and Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy	NCT00827411	Elective PCI/DES (2,500)	12-month composite end point of death, MI, stroke, urgent revascularization, ST	Therapy based on MD's performance
DANTE	Dual Antiplatelet Therapy Tailored on the Extent of Platelet Inhibition	NCT00774475	Unstable or NSTEMI/PCI (442)	6- and 12-month CV death, nonfatal MI, TVR by PCI or CABG	75 mg qd vs. 150 mg qd
TOPAS -1	Tailoring of Platelet Inhibition to Avoid Stent Thrombosis	NCT00914368	Previous PCI or stenting for CAD (450)	6-month ST	600-mg LD 75 mg qd for 6 months
TRIGGER-PCI	Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel	NCT00910299	PCI patients (2,150)	CV death, nonfatal MI	Prasugrel 60/10 mg vs. clopidogrel 600/75 mg

No se aconseja aumentar sistemáticamente la dosis de mantenimiento de clopidogrel basándose en las pruebas de función plaquetaria, pero puede considerarse en casos seleccionados

IIb

B

Se puede considerar genotipificación o determinación de la función plaquetaria en casos seleccionados cuando se usa clopidogrel

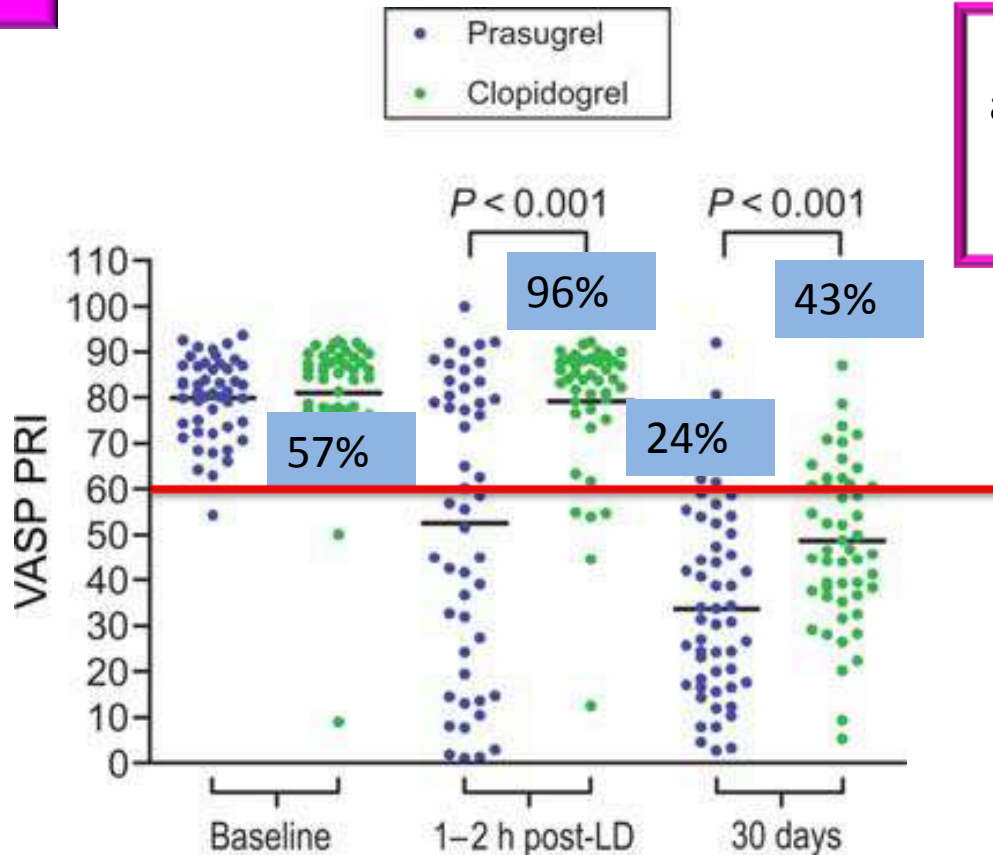
IIb

B

TRITON-TIMI 38

PRASUGREL

N: 125



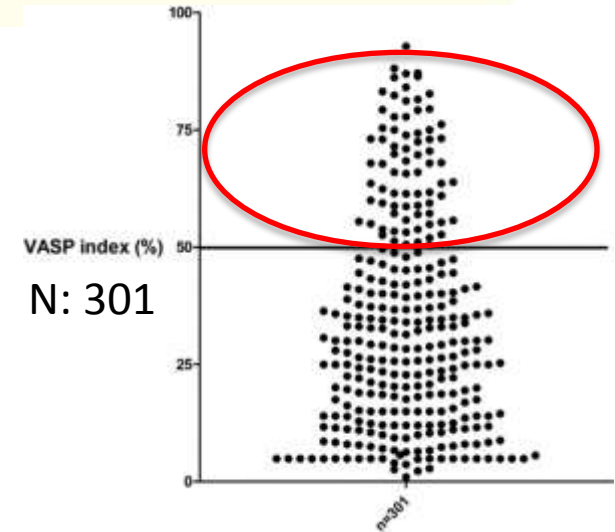
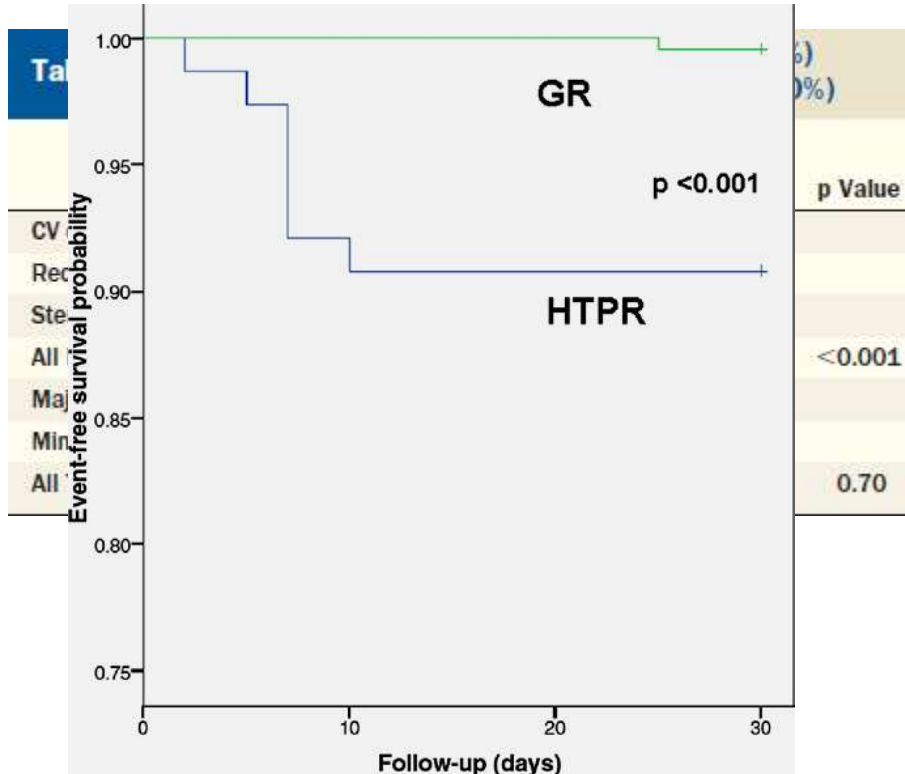
No pudo demostrar la asociación entre test de función plaquetaria y eventos CDV.

La resistencia a Tienopiridinas fue significativamente menor en el grupo de Prasugrel.

High On-Treatment Platelet Reactivity After Prasugrel Loading Dose and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes

24,2% (76 pacientes)

SCA sometidos a PCI, tras 6-12 h tras prasugrel.



¿Monitorizar la reactividad plaquetaria podría servir para ajustar el tratamiento y evitar eventos CDV?

“Mensajes para llevar a casa”

- La trombosis del Stent: infrecuente pero de mal pronóstico.
- Según cronología: diferentes mecanismos fisiopatológicos.
- La interrupción de la antiagregación y la actividad plaquetaria residual son FR asociados, sobre todo con la trombosis temprana.
- Se desconoce el papel de los test de actividad plaquetaria en la práctica clínica habitual.

¿Qué tratamiento antiplaquetario tras ICP?

A. Clopidogrel 75mg/24h + AAS 100 mg/24h

B. Clopidogrel 75mg/12h + AAS 325 mg/24h 7 días y después A).

C. Prasugrel 10 mg/24h + AAS 100 mg/24h

D. Ticagrelor 90 mg/12h + AAS 100mg/24h

Caso Clínico 2

- Varón de 65 años, ACTP+ stent DES en DA proximal por IAMSEST.
- A los 5 días post-implante: 2 episodios de melenas.
- A los 8 días: Adenocarcinoma Gástrico infiltrante.
- En resumen: Cirugía no diferible en paciente de alto riesgo trombótico y hemorrágico...

¿Qué sabemos...?

- La cirugía supone...
- Estado protrombótico.
- Interrupción de antiagregación previa a la Cirugía y reinicio retrasado hasta inicio de tolerancia oral.
- Además, si implante previo stents: pérdida de barrera endotelial (durante 3 meses) e inflamación que induce agregación plaquetaria.

¿Qué sabemos...?

- 5% de los pacientes con stent se someten a Cirugía no cardíaca en el 1º año.
- El pico de incidencia de edad de la CAD y otras patologías Qx es similar.
- 2/3 trombosis son debidas a la interrupción de la antiagregación.
- Más peligroso en el perioperatorio, hasta 85% mortalidad.

Catastrophic Outcomes of Noncardiac Surgery Soon After Coronary Stenting

Grzegorz L. Kałuża, MD, PhD, Jane Joseph, Joseph R. Lee, MD, Michael E. Raizner, MD, Albert E. Raizner, MD, FACC

Houston, Texas

1º Estudio que analiza la morbilidad perioperatoria en pacientes con Stents (BMS) dentro de los primeros 39 días.

-40 pacientes sometidos a Cirugía electiva o semi-urgente:

- Alta tasa de complicaciones perioperatorias (Mortalidad del 75%, C. hemorrágicas 72,7%) dentro de las 2 semanas tras Stent.
- Interrupción de antiagregación como causa de las ST.
- Abstención de realizar Cirugía electiva dentro de los primeros 14 días post-implante Stent. Valorar riesgos en el resto de casos.

Clinical Outcome of Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery in the Two Months Following Coronary Stenting

Stephanie H. Wilson, MBBS, FRACP,* Panayotis Fasseas, MD,† James L. Orford, MBChB, MPH,‡
Ryan J. Lennon, MS,§ Terese Horlocker, MD,|| Nina E. Charnoff, MD,|| Steven Melby, RN,¶
Peter B. Berger, MD, FACC¶

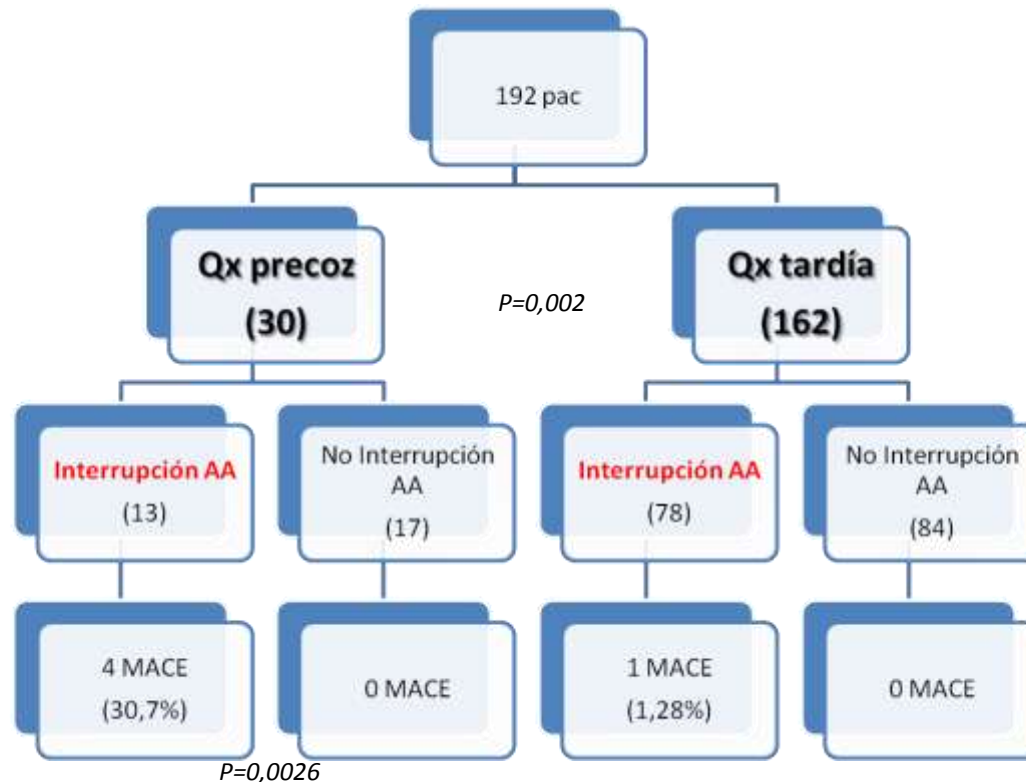
Darlinghurst, Australia; Milwaukee, Wisconsin; Surrey, England; and Rochester, Minnesota

- 207 pacientes sometidos a Cirugía no cardíaca dentro de los 2 primeros meses tras Stent (BMS): Todos los eventos dentro de las primeras 6 semanas post-implante.
- El riesgo persiste >6 semanas post implante.
- Relación con tiempo de endotelización de los stents.
- Retrasar la Cirugía mínimo 6 semanas para:
 - Completar el tratamiento de antiagregación.
 - Recuperación función plaquetaria (sangrado)

Hasta la fecha..

- Los estudios:
 - Escaso número de pacientes.
 - Retrospectivos.
 - sólo incluían BMS.
- No comparaban pacientes que continuaban terapia de AA durante la Qx vs interrupción.

Noncardiac Surgery After Coronary Stenting: Early Surgery and Interruption of Antiplatelet Therapy Are Associated With an Increase in Major Adverse Cardiac Events



**La interrupción de AA se asoció a MACE 5,5% vs 0% $p=0,023$.
Sin diferencias entre BMS vs DES (2,2% vs 3%, $p=0,23$).**

Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study

Pierre Albaladejo,^{1,2} Emmanuel Marret,³ Charles-Marc Samama,⁴ Jean-Philippe Collet,⁵ Kou Abhay,⁶ Olivier Loutrel,⁷ H el ene Charbonneau,¹ Samir Jaber,⁸ Sophie Thoret,² Jean-Luc Bosson,² Vincent Piriou⁹

1134 pacientes sometidos a Cirugía en el 1 o año post-stent.

	MACCE		Bleeding complications	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Complete OAT interruption				
No interruption	Reference		Reference	
≤5 days	0.67 (0.32 to 1.37)	0.272	0.72 (0.35 to 1.47)	0.366
>5 days	2.11 (1.23 to 3.63)	0.007	0.93 (0.48 to 1.79)	0.826
Preoperative haemoglobin				
>12 g/dl (or missing)	Reference		Reference	
10–12 g/dl	1.13 (0.62 to 2.08)	0.691	1.37 (0.75 to 2.48)	0.308
<10 g/dl	3.00 (1.23 to 7.29)	0.016	2.61 (1.04 to 6.55)	0.041
Creatinine clearance				
>60 ml/min (or missing)	Reference		Reference	
30–60 ml/min	1.32 (0.79 to 2.21)	0.287	1.96 (1.19 to 3.24)	0.008
<30 ml/min	3.51 (1.54 to 8.04)	0.003	1.96 (0.76 to 5.03)	0.162
Time between PCI and surgery				
0–3 months	0.97 (0.45 to 2.07)	0.938	2.91 (1.53 to 5.52)	0.001
4–6 months	1.11 (0.48 to 2.58)	0.803	0.96 (0.38 to 2.44)	0.928
7–12 months	0.70 (0.28 to 1.73)	0.437	1.07 (0.46 to 2.52)	0.874
More than 12 months	Reference		Reference	
Urgent surgery	3.08 (1.74 to 5.47)	<0.001	1.77 (0.94 to 3.31)	0.075
High-risk surgery	3.59 (2.34 to 5.51)	<0.001	3.31 (2.11 to 5.18)	<0.001

MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events; OAT, oral antiplatelet therapy.

1º. ¿A quién revascularizar?

- **Estudio CARP** (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis)
- 510 pacientes sometidos a Cirugía vascular, con CAD estable.
- Aleatorizados a Revascularización (PCI/Qx) vs no revascularización.
- Similar incidencia de IAM post-Cirugía (8,4 vs 8,4% p=0,99) y supervivencia a los 27 meses (78% vs 77%, p= 0,98)

2º ¿Cómo revascularizar?

- Varios estudios recogen una baja tasa de IAM y mortalidad perioperatoria baja en angioplastia simple Pre-Quirúrgica dentro de los primeros 2 meses (0,5%-5,6% y 0,5-1,9% respectivamente).
- Segura si...
 - se consigue buen resultado angiográfico.
 - Si se lleva a cabo la Qx entre la 4º-6º semana.

-Huber KC, et al. Mayo Clin Proc 1992;67:15-21.

-Gottlieb A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12:501- 6.

-Brilakis ES, et al. Am J Cardiol 2005;96:512- 4.

-Brilakis et al. J Am. Coll. Cardiol. 2007; 49; 2145-2150.

Comparison of Cardiovascular Risk of Noncardiac Surgery Following Coronary Angioplasty With Versus Without Stenting

David Leibowitz, MD^a, Maurice Cohen, MD^b, David Planer, MD^a, Morris Mosseri, MD^a, David Rott, MD^a, Chaim Lotan, MD^a, and A. Teddy Weiss, MD^{a,*}

- Estudio retrospectivo de 216 pacientes.
- Compara revascularización pre-Quirúrgica (≤ 3 meses) angioplastia simple vs BMS: Sin diferencias en la tasa de eventos a los 6 meses.
- Significativamente más eventos en los < 2 meses.
- *El riesgo debe extenderse también a la revascularización en la que se emplea angioplastia simple.*

3º ¿Qué tipo de stent?

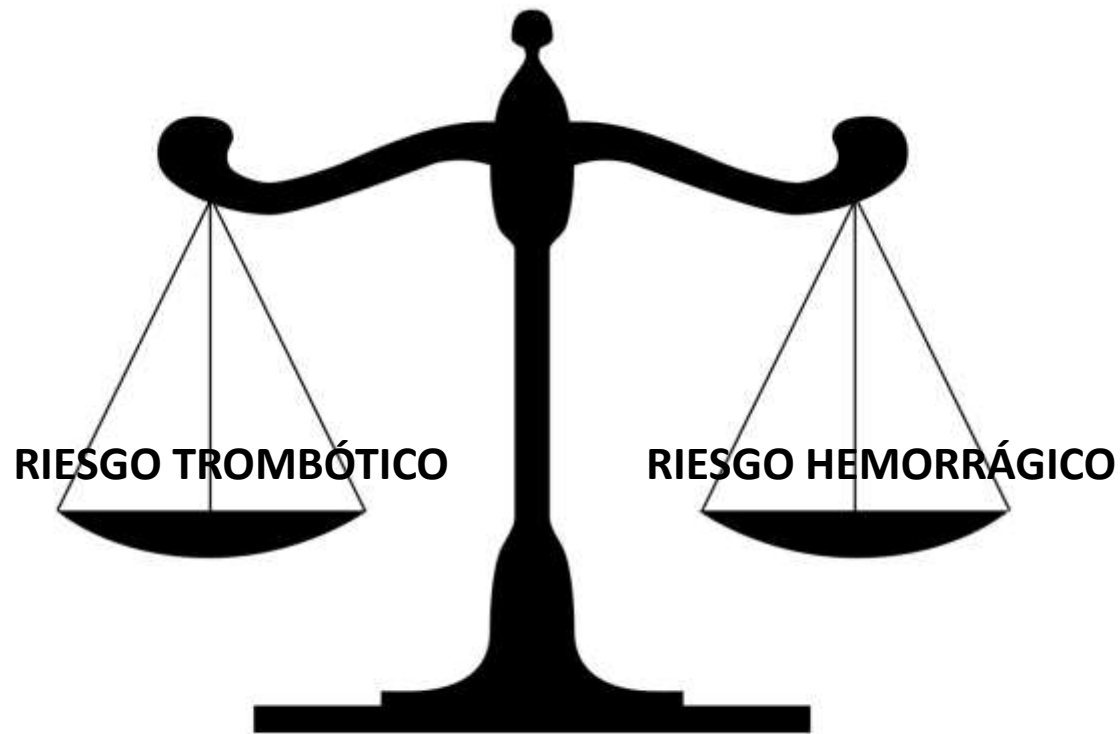
- Si la Qx no se puede retrasar >12 m: BMS.
- Si se puede retrasar >12m: DES.
- Stents biorreabsorbibles o recubiertos de Ac.

4º. ¿Cuándo operar tras implante del Stent?

Recommendation

3.7. In patients with a coronary stent who are receiving dual antiplatelet therapy and require surgery, we recommend deferring surgery for at least 6 weeks after placement of a bare-metal stent and for at least 6 months after placement of a drug-eluting stent *instead of* undertaking surgery within these time periods (Grade 1C). In patients who require surgery within 6 weeks of placement of a bare-metal stent or within 6 months of placement of a drug-eluting stent, we suggest continuing dual antiplatelet therapy around the time of surgery *instead of* stopping dual antiplatelet therapy 7 to 10 days before surgery (Grade 2C).

5º ¿Cómo manejar el tratamiento AA durante el periodo perioperatorio?



Riesgo trombótico

- **Bajo**

- Prevención primaria

- **Medio**

- SCA: Independientemente del tipo de revascularización (>6 m).
- No SCA: Angina estable bajo tratamiento médico
 - Cirugía de revascularización coronaria independientemente de la fecha de la misma.
 - Implante de un stent convencional coronario (>6 sem).
 - Implante de stent farmacoactivo (>6 m).

- **Alto (Abordaje multidisciplinar)**

- SCA: Independientemente del tipo de revascularización (<6 m).
- No SCA: Implante de un stent convencional coronario (<6 sem)
 - Implante de stent farmacoactivo (< 6 m).
- Pacientes de riesgo intermedio pero con alto riesgo de trombosis de stent coronarios:
 - Antecedentes personales: DM, SCA bajo antiagregación y suspensión prematura de antiagregación.
 - Coronariografía: Lesiones coronarias en bifurcaciones, lesiones largas, reestenosis intrastent, > 3 stents, gran cantidad de miocardio en riesgo (DA proximal y TCI).
 - Intervencionismo coronario: Infraexpansión y/o malposición del stent, cobertura incompleta de las lesiones coronarias

Riesgo hemorrágico según el tipo de cirugía

- **Bajo**

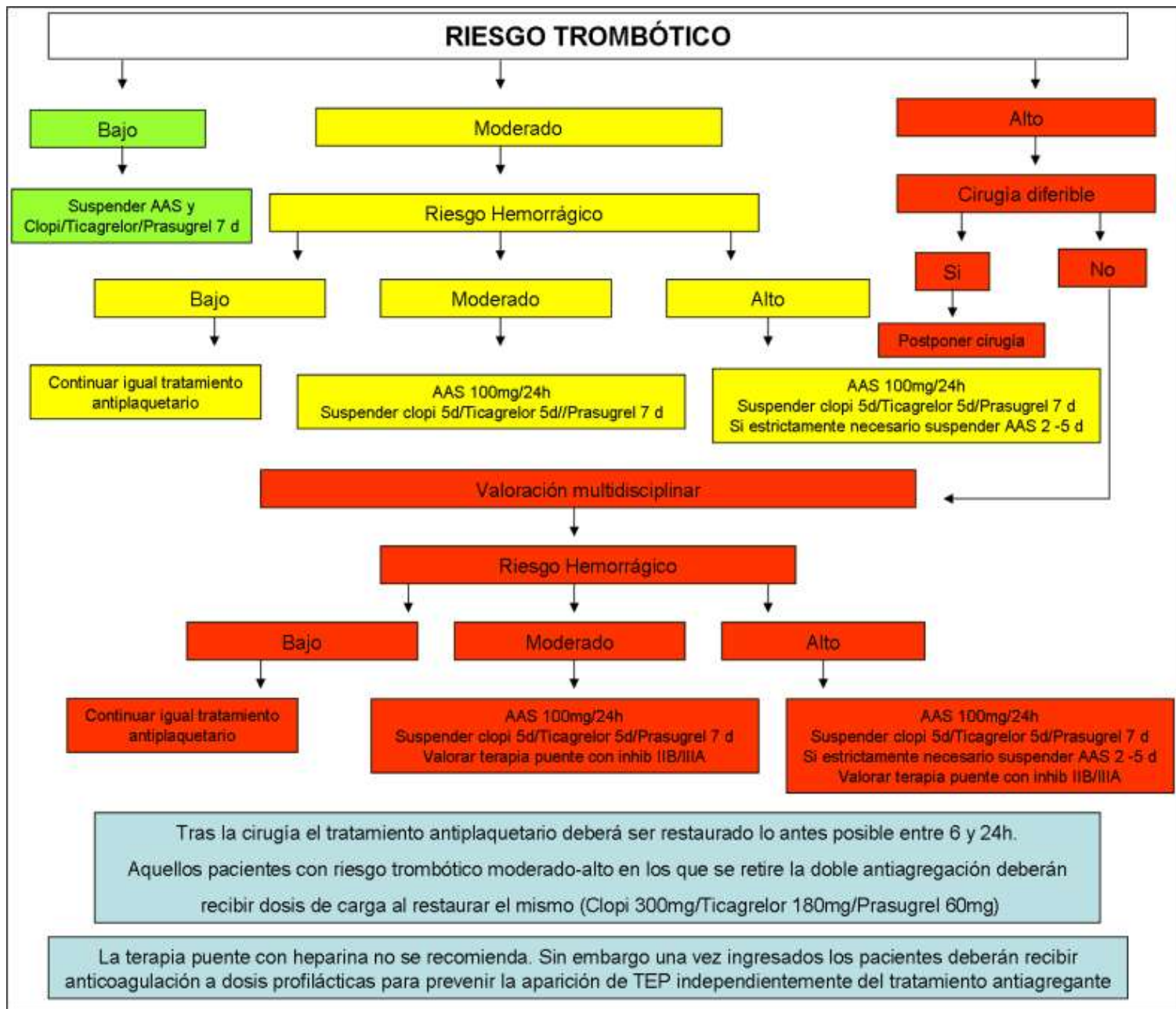
- Características: Hemostasia adecuada fácilmente. El sangrado no supone un riesgo vital y no requiere transfusión habitualmente.
- Cirugía menor: periférica, plástica, ortopédica menor, otorrino, endoscópica, cámara anterior del ojo, procedimientos dentales.

- **Medio**

- Características: Hemostasia quirúrgica puede ser difícil y el sangrado a menudo requiere transfusión.
- Cirugía mayor: visceral, cardiovascular, ortopédica mayor, otorrino (amigdalectomía), reconstructiva, urología endoscópica (resección transuretral de próstata).

- **Alto**

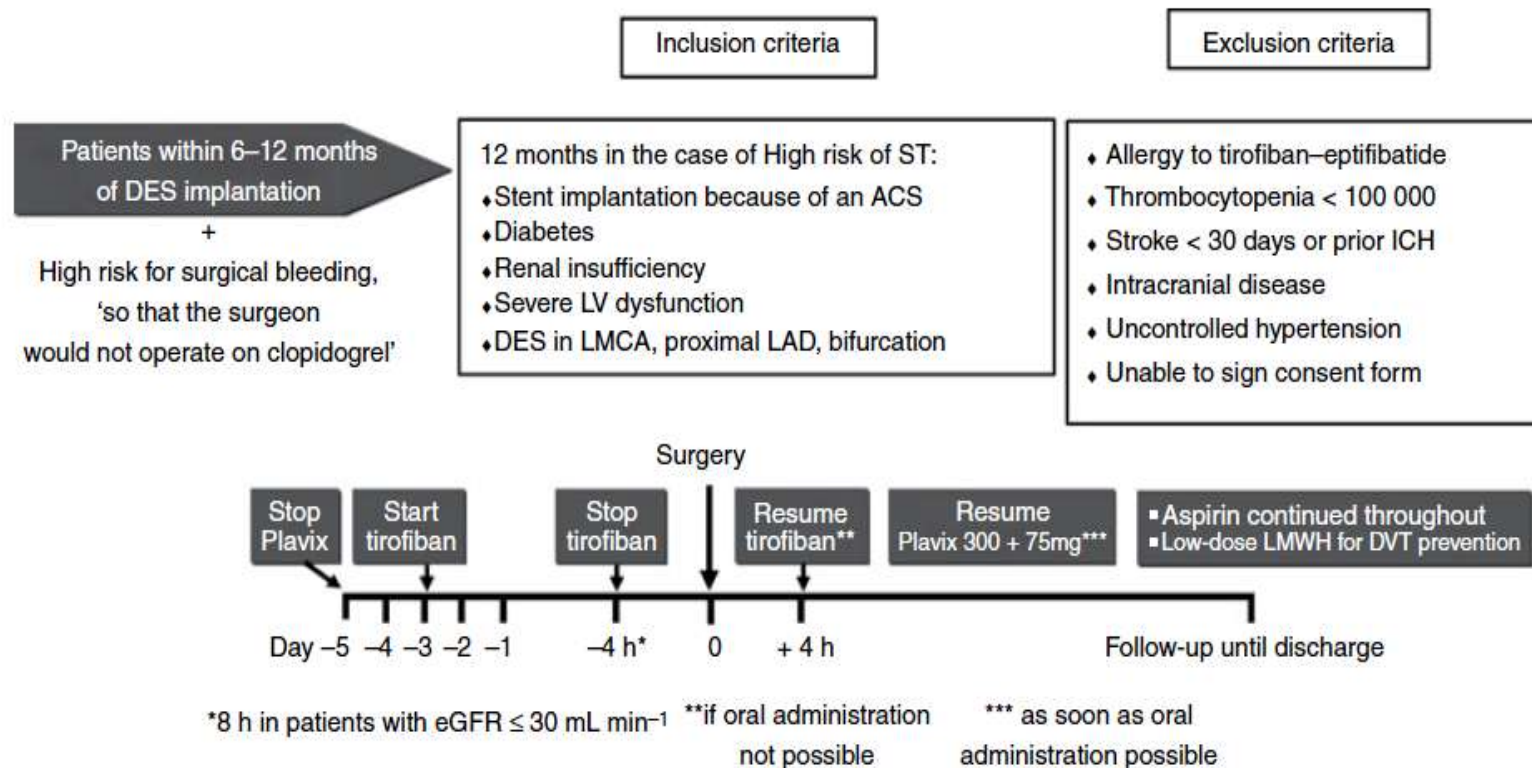
- Características: La hemorragia puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía.
- Neurocirugía intracraneal, canal medular, cámara posterior del ojo.



CARDIOVASCULAR

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

Pacientes de alto riesgo trombótico (DES en el 1º año post-Stent) y hemorrágico.



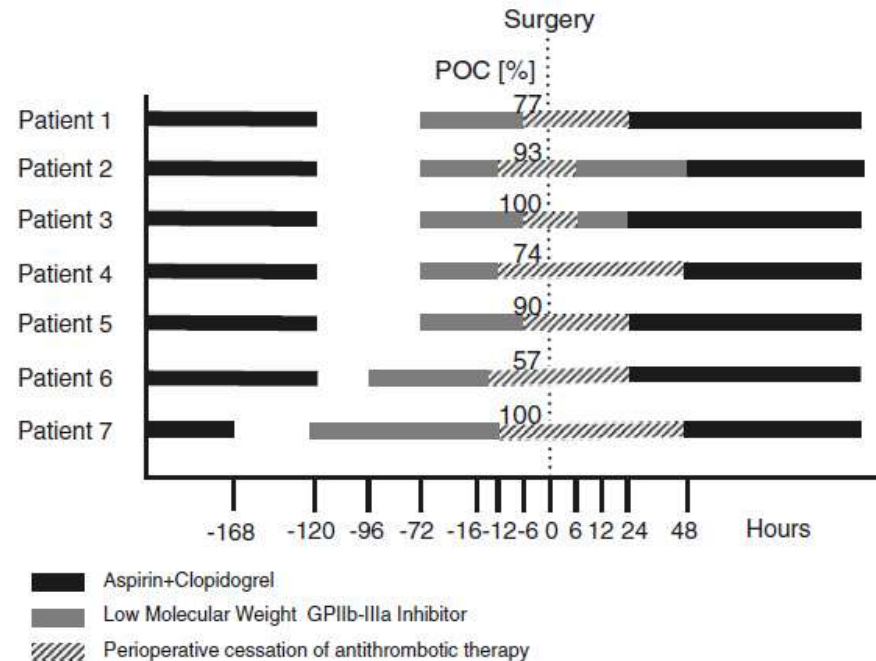
- Ningún evento cardíaco ni Re-exploración Qx.
- TIMI mayor: 1 (3,3%) y menor: 1.

CLINICAL CORRESPONDENCE

Perioperative antiplatelet therapy in patients at risk for coronary stent thrombosis undergoing noncardiac surgery

- Serie de casos de 7 pacientes con alto riesgo trombótico y hemorrágico.

No hubo complicaciones post-Qx a los 3 meses de seguimiento.



Riesgo trombótico

- **Bajo**

- Prevención primaria

- **Medio**

- SCA: Independientemente del tipo de revascularización (>6 m).
- No SCA: Angina estable bajo tratamiento médico
Cirugía de revascularización coronaria independientemente de la fecha de la misma.
Implante de un stent convencional coronario (>6 sem).
Implante de stent farmacoactivo (>6 m).

- **Alto (Abordaje multidisciplinar)**

- SCA: Independientemente del tipo de revascularización (<6 m).
- No SCA: Implante de un stent convencional coronario (<6 sem)
Implante de stent farmacoactivo (< 6 m).
- Pacientes de riesgo intermedio pero con alto riesgo de trombosis de stent coronarios:
 - Antecedentes personales: DM, SCA bajo antiagregación y suspensión prematura de antiagregación.
 - Coronariografía: Lesiones coronarias en bifurcaciones, lesiones largas, reestenosis intrastent, > 3 stents, gran cantidad de miocardio en riesgo (DA proximal y TCI).
 - Intervencionismo coronario: Infraexpansión y/o malposición del stent, cobertura incompleta de las lesiones coronarias

Riesgo hemorrágico según el tipo de cirugía

- **Bajo**

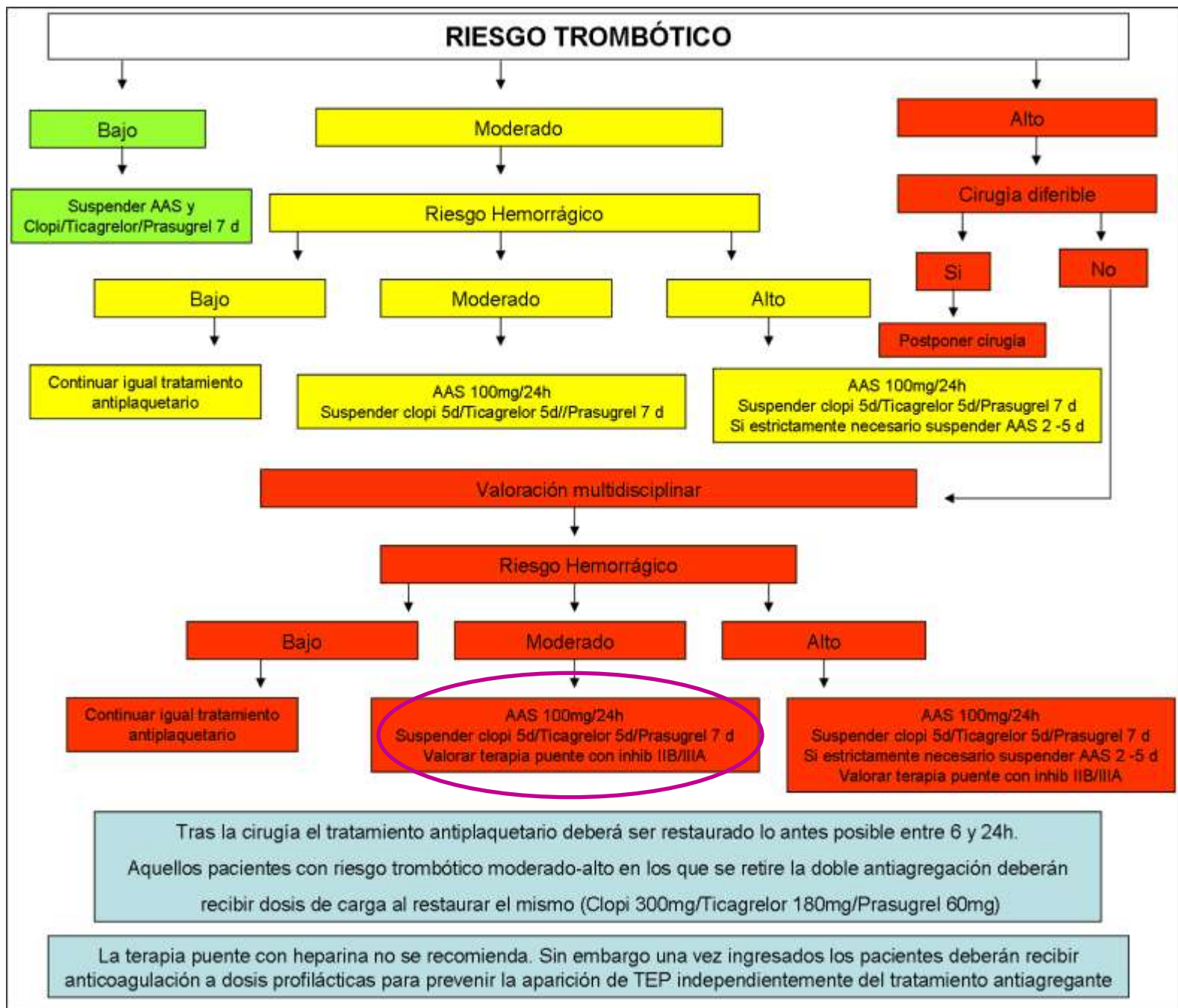
- Características: Hemostasia adecuada fácilmente. El sangrado no supone un riesgo vital y no requiere transfusión habitualmente.
- Cirugía menor: periférica, plástica, ortopédica menor, otorrino, endoscópica, cámara anterior del ojo, procedimientos dentales.

- **Medio**

- Características: Hemostasia quirúrgica puede ser difícil y el sangrado a menudo requiere transfusión.
- Cirugía mayor: visceral, cardiovascular, ortopédica mayor, otorrino (amigdalectomía), reconstructiva, urología endoscópica (resección transuretral de próstata).

- **Alto**

- Características: La hemorragia puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía.
- Neurocirugía intracraneal, canal medular, cámara posterior del ojo.



Necesitamos...

- RCTs que aporten evidencia de beneficio clínico.
- Conocer la eficiencia del tratamiento.
- Mejorar la selección de pacientes y estratificación del riesgo.
- Aclarar el papel de los Test de actividad plaquetaria en la monitorización del riesgo hemorrágico.

“Mensajes para llevar a casa”

- La Qx dentro de los primeros meses post-revascularización se relaciona con un alta tasa de eventos CVD.
- Conflicto frecuente, necesitado de un abordaje Multidisciplinar.
- La Terapia puente surge como una alternativa segura en pacientes con Qx no diferible con alto riesgo trombótico y riesgo hemorrágico moderado-Alto.