

Resultados de la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea en pacientes premedicados con clopidogrel y sin él: análisis comparativo

GUILLERMO N. VACCARINO^{†,1}, JUAN M. VRANCIC¹, FERNANDO F. PICCININI¹, HERNÁN RAICH¹, MARIANO BENZADÓN², JORGE THIERER^{MTSAC,3}, DANIEL O. NAVIA^{MTSAC,4}

Recibido: 23/07/2007
Aceptado: 28/11/2007

Dirección para separatas:

Dr. Guillermo N. Vaccarino
Instituto Cardiovascular
de Buenos Aires
Blanco Encalada 1543 -
(1428) Buenos Aires
Tel. 011 4787-7500 interno 102
Fax. 011 4787-7500 interno 163
e-mail: gnvaccarino@icba-
cardiovascular.com.ar

RESUMEN

Introducción

Es conocido que las drogas antiplaquetarias administradas en el preoperatorio de cirugía cardíaca aumentan los riesgos de sangrado y reoperación. La cirugía coronaria sin circulación extracorpórea es una técnica segura y reproducible y además permitiría disminuir los riesgos de sangrado y reoperación. No obstante ello, la administración previa a la cirugía de clopidogrel podría reducir estas ventajas.

Objetivo

Evaluar el efecto del clopidogrel preoperatorio sobre la incidencia de reoperación por sangrado, transfusión y morbimortalidad posoperatoria en pacientes con CRM sin CEC.

Material y métodos

En el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2006 se efectuó CRM aislada sin CEC a 1.104 pacientes consecutivos. Se definieron dos grupos según la administración preoperatoria de clopidogrel: grupo clopidogrel (clopidogrel < 7 días) y grupo control (sin clopidogrel). Se analizaron las características perioperatorias con un score de propensión.

Resultados

Mediante el análisis de propensión se seleccionaron 97 pacientes para cada grupo. En el grupo clopidogrel hubo una incidencia mayor de transfusiones (59% versus 39%; $p = 0,009$) y de reoperación por sangrado (5% versus 0%; $p = 0,02$). No hubo diferencias significativas en días de estada y en mortalidad.

Conclusión

Los pacientes premedicados con clopidogrel y CRM sin CEC presentaron una incidencia mayor de transfusión y de reoperación por sangrado, con igual mortalidad.

REV ARGENT CARDIOL 2007;75:463-466.

Palabras clave > Clopidogrel - Cirugía coronaria - Antiagregación - Revascularización - Angina inestable - Propensión

Abreviaturas >

ARM Asistencia respiratoria mecánica	CRM Cirugía de revascularización miocárdica
CEC Circulación extracorpórea	

INTRODUCCIÓN

Sabemos que las drogas antiplaquetarias administradas en el preoperatorio de cirugía cardíaca aumentan los riesgos de sangrado y de reoperación por esta causa. La cirugía coronaria sin circulación extracorpórea es una técnica segura y reproducible (1-3) y además permitiría disminuir los riesgos de sangrado y reopera-

ción según algunos autores. (4-7) No obstante, la administración previa a la cirugía de clopidogrel podría reducir estas ventajas. (8-11)

La finalidad del estudio que presentamos fue determinar la influencia del efecto del clopidogrel en los pacientes sometidos a cirugía coronaria sin circulación extracorpórea sobre su evolución y tasa de complicaciones perioperatorias.

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Médico cirujano cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

² Médico recuperación cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

³ Jefe de Investigación, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

⁴ Jefe del Servicio Cirugía Cardíaca, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2006 se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva 1.104 pacientes sometidos únicamente a cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea. Se conformaron dos grupos de acuerdo con la administración de clopidogrel previa a la cirugía: grupo clopidogrel (los que recibieron clopidogrel 7 días antes de la cirugía) y grupo control (no recibieron clopidogrel). Todos los pacientes de ambos grupos recibieron aspirina antes de la operación. La heparinización intraoperatoria fue a razón de mantener un tiempo de coagulación activado mayor de 450 segundos y la reversión con protamina fue completa. No se utilizaron en esta serie drogas hemostáticas como aprotinina o ácido aminocaproico.

Las transfusiones de hemoderivados se contabilizaron por unidades y la indicación de transfusión se realizó en las siguientes situaciones: cuando el valor del hematocrito fue $\leq 21\%$, con sangrado activo y/o criterio del médico actuante según la edad y el cuadro clínico del paciente.

Los criterios por los cuales se definió sangrado excesivo son los siguientes: sangrado > 300 ml en la primera hora del posoperatorio, > 250 ml en la segunda hora, > 200 ml en la tercera hora o 1.000 ml en las primeras 6 horas.

La reoperación por sangrado se indicó según los criterios de sangrado excesivo, en caso de taponamiento cardíaco y según el criterio del cirujano responsable.

Se analizaron todas las variables preoperatorias consideradas importantes por algunos autores en la evaluación del riesgo de hemorragia en el posoperatorio de cirugía cardíaca. (5, 9, 11, 12)

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y las diferencias entre ambos grupos de tratamiento se evalúan por la prueba de chi cuadrado o la prueba de probabilidad exacta de Fisher en caso de estar indicado. Las variables numéricas se expresan como media y desviación estándar o mediana con rango intercuartil según la distribución fuera normal o no y la significación estadística se evaluó con la prueba de la *t* o Wilcoxon, respectivamente. En todos los casos se considera significativo un valor de $p < 0,05$.

Se presentan dos análisis sobre la relación del uso de clopidogrel con la evolución posoperatoria. En el primero se incluyen los 1.104 pacientes, agregados según el uso o no de clopidogrel en el preoperatorio.

Para el segundo análisis se consideró que por no ser aleatorizado el uso de clopidogrel, diferencias basales pueden ser las responsables de diferente evolución. Sobre la base de las variables preoperatorias significativamente asociadas con el uso de clopidogrel se confeccionó un *score* de propensión que predijera la indicación de clopidogrel. De esa manera se realizó un análisis en 194 pacientes, 97 tratados con clopidogrel y 97 sin este tratamiento, con características basales similares. El uso de *scores* de propensión para realizar análisis busca reproducir las características de un estudio aleatorizado, aunque deben aceptarse limitaciones. El análisis estadístico se realizó con el paquete Stata 9.1.

RESULTADOS

Se analizaron 1.104 pacientes a quienes en forma consecutiva se les realizó cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (sin CEC), el grupo clopidogrel con 123 pacientes (11%) y el grupo control con 981 pacientes (89%). Los pacientes del grupo clopidogrel te-

nían similar edad que los del grupo control ($64,5 \pm 12,9$ versus 63 ± 20 años, respectivamente; $p < 0,3$). El grupo clopidogrel se caracterizó por pacientes mayormente no electivos (73% versus 33%; $p < 0,0001$) y con angina inestable (73% versus 63,4%; $p < 0,05$). En el resto de las características clínicas preoperatorias comunicadas no se observaron diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos.

Como datos positivos en el grupo clopidogrel hubo mayor incidencia de asistencia respiratoria mecánica (ARM) (11,3% versus 2,5%; $p = 0,0001$), necesidad de transfusión (57,7% versus 45,9%; $p = 0,02$) y de reoperación por sangrado (1,7% versus 1,4%; $p = 0,03$). La mediana de días de internación para el control fue de 5 días (IRQ 25-75: 4/7) y para el grupo clopidogrel fue de 8 días (IRQ 25-75: 5/10) ($p = 0,0001$).

La mortalidad global a 30 días para los 1.104 pacientes fue de 33 pacientes (2,9%) y discriminado por grupos fue de 27 pacientes para el control (2,7%) y de 6 para el grupo clopidogrel (4,8%), sin alcanzar una diferencia estadística ($p = 0,1$).

En el análisis de los 97 pares de pacientes apareados por *score* de propensión se logró igualar todas las variables preoperatorias (Tabla 1).

La necesidad de transfusión global no fue significativamente mayor en el grupo clopidogrel: 56,7% versus 49,5% (OR 1,33, IC 95 0,73-2,44; $p = 0,3$), pero hubo un número mayor de pacientes que requirieron plaquetas: 11% versus 2% (OR 6, IC 95 1,2-57,5; $p = 0,001$) y mayor necesidad de reoperación por sangrado (5% versus 0%; $p = 0,02$).

Hubo además tendencia a mayor necesidad de ARM prolongada en el grupo clopidogrel 10% versus 4% (OR 2,6, IC 95 0,7-12; $p = 0,09$) y una estadía similar a los del grupo control (mediana de 8 días, IRQ 25-75 5-12, versus 8 días IRQ 25-75 6-10; $p = 0,2$).

La mortalidad en los pacientes incluidos en el estudio de propensión fue de 5 pacientes (5%) en el grupo clopidogrel y de 3 pacientes (3%) en el grupo control, sin diferencias estadísticas significativas ($p = 0,4$). Hubo tendencia a mayor morbimortalidad (complicaciones y mortalidad asociadas) en el grupo clopidogrel con respecto al grupo control (16,4% versus 8%, OR 2,2, IC 95 0,8-6,2; $p = 0,08$) sin que llegara a alcanzar significación estadística.

DISCUSIÓN

Creemos que las transfusiones en las primeras horas del posoperatorio en el grupo clopidogrel tuvieron su impacto en cuanto a la prevención de mayor hemorragia posoperatoria. En nuestro estudio, el grupo clopidogrel mostró un incremento en el número de transfusiones (57,7% versus 45,9%; $p < 0,02$).

En el estudio de Hongo y colaboradores, (10) en el grupo clopidogrel hubo mayor drenaje hemático en el posoperatorio (817 ± 761 ml versus 501 ± 427 ml; $p < 0,001$), un incremento significativo en las transfusiones de hemoderivados y una tasa mayor de reo-

Tabla 1. Características preoperatorias de los grupos clopidogrel y control estratificadas según el análisis de propensión

	Control n = 97	Clopidogrel n = 97	Valor de p
Edad	60,7 ± 15,5	61,9 ± 23,6	0,6
Masculino (n,%)	81 (83)	81 (83)	1
EPOC (n,%)	4 (4)	4 (4)	1
Enfermedad vascular periférica (n,%)	4 (4)	5 (5)	0,7
Enfermedad carotídea (n,%)	4 (4)	5 (5)	0,7
IAM previo (n,%)	33 (34)	44 (45)	0,1
CRM previa (n,%)	5 (5)	6 (6)	0,7
Insuficiencia renal previa (n,%)	5 (5)	3 (3)	0,4
CCG vasos (n)	2,9 ± 0,8	3,07 ± 0,9	0,5
FSVI deprimida (n,%)	29 (29)	34 (35)	0,4
Hipertensión arterial (n,%)	66 (68)	71 (73)	0,4
Diabetes (n,%)	26 (26)	23 (23)	0,6
Angina inestable (n,%)	59 (70,2)	62 (73,8)	0,6
Insuficiencia cardíaca (n,%)	5 (5)	3 (3)	0,4
Hematocrito (%)	39 ± 3,9	39 ± 4,0	0,4
Creatinina (mg/dl)	1,15 ± 0,2	1,10 ± 0,2	0,2

Tabla 2. Datos posoperatorios del análisis de propensión

	Control n = 97	Clopidogrel n = 97	OR (IC 95%)	Valor de p
IAM perioperatorio (n,%)	2 (2)	3 (3)	1,51 (0,16-18,49)	0,6
Diálisis (n,%)	1 (1)	2 (2)	2 (0,1-120)	0,5
Reoperación sangrado (n,%)	0	5 (5)	ND	0,02
Transfusión (n,%)	48 (49,5)	55 (56,7)	1,33 (0,73-2,44)	0,3
ACV con secuela (n,%)	1 (1)	1 (1)	1 (0,1-79)	1
IRA posoperatoria (n,%)	2 (2)	3 (3)	1,5 (0,16-18)	0,6
ARM prolongada (n,%)	4 (4)	10 (10)	2,6 (0,7-12)	0,09
Días de estada mediana, 25-75	8 (5-12)	8 (6-10)		0,2
Óbito (n,%)	3 (3)	5 (5)	1,7 (0,3-11,2)	0,4
Morbimortalidad (n,%)	8 (8)	16 (16,4)	2,2 (0,8-6,2)	0,08

Tabla 3. Necesidad de unidades de hemoderivados transfundidos por paciente

	Control n = 97	Clopidogrel n = 97	OR (IC 95%)	Valor de p
Glóbulos rojos (n,%)	48 (49,5)	54 (55,6)	1,3 (0,7-2,3)	0,3
Plasmas (n,%)	11 (11)	15 (13)	1,4 (0,6-3,6)	0,3
Plaquetas (n,%)	2 (2)	11 (11)	6 (1,2-575)	0,001
Crioprecipitados (n,%)	6 (6)	9 (9)	1,5 (0,4-5,5)	0,4

peración por sangrado (6,8% versus 0,6%; $p < 0,001$); Kapetanakis y colaboradores hallaron resultados similares. (13)

La utilización de aprotinina en cirugía cardíaca ha demostrado beneficios en cuanto a la disminución del requerimiento de transfusiones y en la tasa de reoperación por sangrado; sin embargo, en los procedimientos de revascularización coronaria sin circulación

extracorpórea su uso es controversial. (15) La utilización de la aprotinina actualmente está en revisión y se recomienda que no se utilice.

En cuanto a la mortalidad, en la comunicación de Ascione y colaboradores, (5) los pacientes que recibieron clopidogrel dentro de las 48 horas previas a la cirugía coronaria (62,8% sin CEC) tuvieron mayor mortalidad que los que lo recibieron en-

tre los 2 y los 5 días preoperatorios (27,5% versus 1,4%; $p = 0,0001$).

En nuestra serie de pacientes incluidos en el estudio de propensión hubo tendencia a mayor mortalidad sin diferencia estadísticamente significativa (5% grupo clopidogrel versus 3% grupo control; $p = 0,4$) y mayor tendencia a la ARM en el posoperatorio (10% versus 4%; $p < 0,09$) y, como lo demostraron Habib y su grupo, (14) el número de transfusiones indicadas en el perioperatorio es un factor independiente de ventilación prolongada (OR 2,41, IC 95% 1,48 a 3,94; $p < 0,0001$). Nuestros pacientes en el grupo clopido-grel tuvieron una incidencia mayor de transfusiones de plaquetas y coincidentemente con la experiencia de Habib, los pacientes más transfundidos tuvieron mayor requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.

CONCLUSIONES

Los pacientes que deben operarse por síndromes coronarios agudos con angioplastia previa o sin ella y en tratamiento con clopidogrel a menos de 7 días de la cirugía tienen en el posoperatorio mayor morbilidad, representada por mayor necesidad de transfusiones de hemoderivados y necesidad de reoperación por sangrado y por una tendencia mayor a la asistencia respiratoria prolongada y muerte.

SUMMARY

Outcomes of Coronary Surgery without Extracorporeal Circulation in Patients Previously or not Previously Treated with Clopidogrel: A Comparative Analysis

Introduction

It is well known that antiplatelet agents administered prior to cardiac surgery increase the risks of bleeding and reoperation. Coronary surgery without extracorporeal circulation is a feasible and reproducible technique which could reduce such risks. Nevertheless, clopidogrel administered prior to surgery could reduce these advantages.

Objective

To assess the effect of clopidogrel administered prior to coronary surgery on the incidence of reoperation due to bleeding, transfusion, morbidity and mortality, in patients with coronary surgery without extracorporeal circulation.

Material and Methods

Between January 2003 and December 2006, 1104 consecutive patients underwent coronary surgery without ECC. Patients were divided into two groups: patients treated with clopidogrel 7 days prior to surgery (clopidogrel group) and patients not treated with clopidogrel (control group). Perioperative characteristics were analyzed with a tendency score.

Results

The tendency analysis selected 97 patients for each group. Patients in the clopidogrel group presented a greater incidence of transfusions (59% versus 39%; $p=0.009$) and of reoperations due to bleeding (5% versus 0%; $p=0.02$). There were no significant differences regarding in-hospital stay and mortality.

Conclusion

Patients previously treated with clopidogrel and cardiac surgery without ECC presented greater incidence of transfusion and reoperations due to bleeding, with similar mortality rates.

Key words > Clopidogrel - Coronary surgery - Antiagregants - Revascularization -Angina, Unstable - Propensity

BIBLIOGRAFÍA

- Mack M, Bachand D, Acuff T, Edgerton J, Prince S, Dewey T, et al. Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating heart techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:598-607.
- Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:797-808.
- Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, Panagiotides GP, Declusin RJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1546-50.
- Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, Brown WM 3rd, Gott JP, Guyton RA. Off-pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1068-72.
- Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1210-6.
- Boonstra PW, van Oeveren W. Clopidogrel and postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1522.
- Gansera B, Schmidler F, Spiliopoulos K, Angelis I, Neumaier-Präuser P, Kemkes BM. Urgent or emergent coronary revascularization using bilateral internal thoracic artery after previous clopidogrel antiplatelet therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:185-9.
- Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JR Jr, Collard CD, Vaughn WK, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:425-31.
- Englberger L, Faeh B, Berdat PA, Eberli F, Meier B, Carrel T. Impact of clopidogrel in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:96-101.
- Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231-7.
- Calafiore AM, Angelini GD, Bergsland J, Salerno TA. Minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1545-8.
- D'Ancona G, Donias HW, Karamanoukian RL, Bergsland J, Karamanoukian HL. OPCAB therapy survey: off-pump clopidogrel, aspirin or both therapy survey. *Heart Surg Forum* 2001;4:354-8.
- Kapetanakis EI, Medlam DA, Petro KR, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al. Effect of clopidogrel premedication in off-pump cardiac surgery: are we forfeiting the benefits of reduced hemorrhagic sequelae? *Circulation* 2006;113:1667-74.
- Habib RH, Zacharias A, Engoren M. Determinants of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1164-71.
- Lindvall G, Sartipy U, van der Linden J. Aprotinin reduces bleeding and blood product use in patients treated with clopidogrel before coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;80:922-7.