

## Investigación clínica

# Seguridad de la endarterectomía carotídea en pacientes en tratamiento con clopidogrel

Mark D. Fleming, William M. Stone, Paul Scott, Alyssa B. Chapital, Richard J. Fowl y Samuel R. Money, Phoenix, Arizona Estados Unidos

**Antecedentes:** El empleo de clopidogrel (Plavix®) va en aumento, principalmente, al ser utilizado en el tratamiento de pacientes con síntomas vasculares cerebrales y de aquellos con *stents* liberadores de fármacos en arteria coronaria. En un porcentaje significativo de estos pacientes será necesario practicar una endarterectomía carotídea (EAC), mientras están en tratamiento con clopidogrel. Datos recientes han demostrado un aumento de la incidencia de la trombosis de *stent* coronario al suspender la administración de clopidogrel. El objetivo de este estudio fue determinar si la EAC se podía realizar de forma segura en pacientes en tratamiento continuado con clopidogrel.

**Métodos:** Se utilizó un diseño de cohortes retrospectivo para revisar a los pacientes consecutivos tratados con una EAC durante un período de 24 meses, que finalizó en marzo de 2007. Los pacientes se dividieron en dos grupos según el uso perioperatorio de clopidogrel. Se compararon los datos demográficos preoperatorios y los resultados postoperatorios entre ambos grupos, y se analizaron estadísticamente.

**Resultados:** De los 100 pacientes tratados con una EAC, 19 tomaban clopidogrel durante los 5 días anteriores a la cirugía. Estos pacientes constituyeron el grupo de estudio. El grupo control estuvo formado por los 81 pacientes que no recibieron clopidogrel. En ambos grupos se practicó la anticoagulación con heparina antes del clampaje. Las características demográficas eran similares en ambos grupos. No existieron diferencias estadísticas entre el grupo control y el grupo clopidogrel en cuanto a la mortalidad o la morbilidad. La tasa de mortalidad e ictus combinados fue equivalente en ambos grupos (1,2% grupo control frente a 0% grupo clopidogrel). En el grupo control se desarrolló un hematoma que no requirió intervención quirúrgica.

**Conclusión:** En esta serie, nuestros resultados indican que los pacientes en tratamiento concomitante con clopidogrel pueden ser sometidos de forma segura a una EAC sin que exista un aumento del riesgo de sangrado o de complicaciones neurológicas. En vista de los datos recientes que demuestran resultados adversos en pacientes que suspenden el clopidogrel, este estudio es útil para el tratamiento óptimo de este grupo de pacientes.

## INTRODUCCIÓN

Desde que la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el uso de clopidogrel (Plavix®) por primera vez en noviembre de 1997, ha existido

controversia sobre la realización de intervenciones invasivas en pacientes que están en tratamiento con este potente antiagregante plaquetario. Dado que la FDA ha autorizado su uso para indicaciones adicionales, en la actualidad se utiliza con mayor frecuencia en el entorno hospitalario y ambulatorio. Las indicaciones actuales autorizadas por la FDA incluyen: síndrome coronario agudo, infarto de miocardio (IM) reciente, ictus reciente y arteriopatía periférica establecida<sup>1</sup>. El clopidogrel también se utiliza con frecuencia para otras indicaciones no aprobadas, como profilaxis trombótica tras intervenciones percutáneas coronarias o vasculares

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2009.06.004.

Department of Surgery, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, EE. UU.

Correspondencia: William M. Stone, MD, Department of Surgery Mayo Clinic, 5777 East Mayo Boulevard, Phoenix, AZ 85054, EE. UU. Correo electrónico: stone.william@mayo.edu

Ann Vasc Surg 2009; 23: 612-615

DOI: 10.1016/j.avsp.2009.06.001

© Annals of Vascular Surgery Inc.

periféricas, así como en el tratamiento de las úlceras por estasis venosa<sup>2</sup>. Existen diversos trabajos en la literatura médica que asocian una mayor hemorragia postoperatoria y necesidad de transfusión en pacientes en tratamiento con clopidogrel sometidos a cirugía cardíaca<sup>3-6</sup>. En la actualidad no existen estudios acerca de la seguridad del uso de clopidogrel en pacientes tratados con una endarterectomía carotídea (EAC). Tras la autorización por parte de la FDA para el uso en pacientes con "ictus reciente", el uso de clopidogrel representa un dilema con el que se deben enfrentar los cirujanos vasculares en la práctica clínica, cada vez con mayor frecuencia. La administración de una dosis única de clopidogrel combinado con ácido acetilsalicílico la noche anterior a la EAC ha demostrado reducir significativamente el potencial tromboembólico postoperatorio sin aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>7</sup>. Si bien la dosis única ha demostrado ser segura, aún hay que demostrar que sigue siendo así con el tratamiento concomitante. Por el contrario, existen casos clínicos y estudios de cohorte retrospectivos a gran escala que sugieren los efectos perjudiciales de la suspensión del clopidogrel<sup>8</sup>. Además, las guías publicadas en 2007 por el American College of Cardiology y la American Heart Association recomiendan seguir administrando el clopidogrel durante un período no inferior a 12 meses después de la colocación de un *stent* liberador de fármacos<sup>9</sup>. Esto complica aún más la decisión acerca de la indicación del clopidogrel durante una intervención quirúrgica abierta.

El objetivo de este análisis fue establecer la seguridad de la revascularización carotídea convencional con la administración concomitante de clopidogrel.

## MÉTODOS

Se realizó un diseño de cohortes retrospectivo para analizar a los pacientes consecutivos tratados con una EAC entre abril de 2005 y marzo de 2007 en un centro terciario asociado a una universidad. Se obtuvo la autorización del comité de ética del centro para realizar el estudio. Ninguno de los pacientes tratados con EAC en nuestro centro fue excluido de nuestra revisión. Todos los pacientes que no habían tomado clopidogrel durante los 5 días previos a la cirugía formaron parte del grupo control. Todos los pacientes que habían tomado clopidogrel en los 5 días anteriores a la cirugía fueron incluidos en el grupo de tratamiento con clopidogrel. Todas las intervenciones se realizaron bajo anestesia general endotraqueal. La técnica quirúrgica realizada en cada caso se decidió según el criterio de cada

cirujano. En ambos grupos se utilizó de forma rutinaria celulosa oxidada y regenerada (Surgicel Fibrillar®; Ethicon, Somerville, NJ). Se realizó una angioplastia con parche de Dacron en 18 de los pacientes tratados con clopidogrel, y un paciente fue tratado mediante una corrección primaria. El uso de drenajes se decidió a criterio del cirujano; se utilizaron drenajes en 2 de los 19 pacientes del grupo de pacientes tratados con clopidogrel. Se analizaron las características preoperatorias, como la edad, la presencia o ausencia de síntomas, la severidad de la estenosis carotídea y el tiempo transcurrido desde la última dosis de clopidogrel. Se revisó el uso peroperatorio de protamina, la pérdida de sangre estimada durante la cirugía y las complicaciones postoperatorias, incluyendo accidentes isquémicos transitorios (AIT), infartos de miocardio (IM), ictus, hematoma, infecciones y mortalidad a los 30 días. Cualquier descripción en la historia clínica, como "hematoma" por parte del clínico, fue considerada como tal. Esto hizo referencia tanto a pequeños hematomas insignificantes que no requirieron tratamiento quirúrgico como a grandes hematomas que requirieron la evacuación quirúrgica.

Los datos se analizaron estadísticamente utilizando el programa JMP versión 6.0 (SAS Institute, Cary, NC), y se presentan como número (porcentaje) para las variables categóricas y como media  $\pm$  desviación estándar (DE) para las variables continuas. Los grupos se compararon utilizando el test exacto de Fisher para variables categóricas y el test de la suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Todas las pruebas fueron de dos colas y se consideró el valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 100 pacientes consecutivos tratados con una EAC en nuestro centro entre marzo de 2005 y marzo de 2007. Ningún paciente fue excluido de nuestra revisión. De los pacientes intervenidos, 81 no habían recibido tratamiento con clopidogrel los 5 días previos a la EAC, mientras que 19 habían recibido un tratamiento con clopidogrel los 5 días anteriores a la cirugía. En 13 de los 19 pacientes se pudo determinar la indicación de clopidogrel y se infirió en los 6 restantes: enfermedad vascular cerebral en 13, tratamiento previo con *stents* coronarios en 3, arteriopatía coronaria severa en 2 y patología infrainguinal en 1. La dosis de los pacientes del grupo clopidogrel era de 75 mg/día. El promedio de días en que no se administró clopidogrel (ausencia

de dosis) en el grupo clopidogrel fue de 1,66 (intervalo 0-4). Además, 13 de los 19 pacientes (68%) del grupo clopidogrel recibían además un tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico. Nueve de estos pacientes (69%) tomaban 81 mg/día de ácido acetilsalicílico, mientras que 4 pacientes (31%) tomaban 325 mg/día de ácido acetilsalicílico. Los grupos control y clopidogrel fueron similares desde el punto de vista demográfico, sin diferencias significativas en cuanto a edad, peso, grado de estenosis carotídea o presencia de síntomas preoperatorios (véase la tabla I). El curso hospitalario peri y postoperatorio de ambos grupos fue estadísticamente similar, tanto en la dosis de heparina intraoperatoria, dosis de protamina intraoperatoria, pérdida de sangre estimada y duración de la hospitalización tras la cirugía.

La tabla II resume los criterios de valoración primarios de este estudio. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de sucesos vasculares cerebrales postoperatorios, como ictus y CIT. En el grupo control se produjo un pequeño hematoma postoperatorio, que no requirió ser intervenido quirúrgicamente, mientras que no se produjo ninguno en el grupo clopidogrel. La tasa combinada mortalidad/ictus fue equivalente en los grupos control y clopidogrel (1,2 y 0%, respectivamente). Se produjo un IM postoperatorio en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel, mientras que solamente se produjo un fallecimiento en el grupo control secundario a una neumonía por aspiración. No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la morbilidad y a la mortalidad entre los grupos control y clopidogrel.

## DISCUSIÓN

En este estudio realizado en 100 pacientes consecutivos sometidos a EAC no existieron indicios de aumento de la morbilidad ni de la mortalidad asociadas a la administración perioperatoria de clopidogrel. Se ha descrito una incidencia de hematomas tras la EAC del 7,1% en el North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial<sup>10</sup> (NASCET). Otros estudios han descrito una tasa de hematomas entre el 1,2 y el 12%<sup>11-14</sup>. La incidencia de formación de hematomas descrita en la literatura quirúrgica está directamente relacionada con la definición de la presencia de hematoma. Muchos de los estudios describieron solamente hematomas que requirieron evacuación quirúrgica y, por tanto, arrojaron tasas reducidas de formación de hematomas. En nuestra serie, preveíamos la presentación de un hematoma postoperatorio en, como mínimo, un paciente del

**Tabla I.** Características demográficas preoperatorias

	Grupo control	Grupo clopidogrel	p
N	81	19	
Edad (media ± DE)	73,0 ± 8,8	76,4 ± 6,5	0,20
Peso (media, kg)	81	84	
Estenosis en la ARM (media)	80%	79,33%	0,75
Estenosis de la ATC (media)	78,3%	78,8%	0,90
Lesiones sintomáticas	41 (50,6%)	10 (52,6%)	1,00

ARM: angiografía por resonancia magnética; ATC: angiografía por tomografía computadorizada; DE: desviación estándar.

**Tabla II.** Resumen de los criterios de valoración primarios de los grupos control y clopidogrel

	Grupo control	Grupo clopidogrel	P
N	81	19	
Ictus	0 (0%)	0 (0%)	1,00
AIT	2 (2,5%)	1 (5%)	0,47
Hematoma	1 (1,2%)	0 (0%)	1,00
IM	0 (0%)	1 (5%)	0,19
Mortalidad a 30 días	1 (1,2%)	0 (0%)	1,00
Sangrado estimado (media ± DE)	98 ± 61	122 ± 85	0,31

AIT: accidente isquémico transitorio; DE: desviación estándar; IM: infarto de miocardio.

grupo de los tratados con clopidogrel. Sin embargo, no se identificó ninguno en esta revisión retrospectiva. Es importante comparar definiciones equivalentes de la presencia de hematomas. En nuestra revisión, ninguno de los pacientes del grupo control o clopidogrel requirieron intervención quirúrgica para evacuar un hematoma o por una hemorragia tras la EAC. Nuestra incidencia global de hematoma fue del 1%. Aquí se incluyó un paciente que presentó un hematoma pero que no requirió intervención quirúrgica. Los pacientes del grupo clopidogrel no presentaron hematomas ni complicaciones hemorrágicas, y no requirieron intervenciones adicionales para asegurar la hemostasia antes del cierre. En ambos grupos se aplicó de forma rutinaria celulosa oxidada y regenerada (Surgicel Fibrillar) en la línea de sutura y un parche de Dacron a elección del cirujano.

La complicación revisada más ampliamente tras la EAC es el ictus. La incidencia en un estudio a gran escala (9.308 pacientes de EAC) fue del 3,28%<sup>13</sup>. El estudio NASCET informó de un porcentaje de ictus a los 30 días del 2,9%<sup>10</sup>. El estudio Asymptomatic

Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) informó de un índice de mortalidad o ictus durante el período perioperatorio del 2,3% en 825 pacientes<sup>15</sup>. El ensayo European Carotid Surgery informó de un porcentaje de ictus mayor o de mortalidad por complicaciones quirúrgicas del 7%<sup>16</sup>. Por el contrario, los estudios mencionados anteriormente no informaron de forma específica sobre la incidencia de AIT postoperatorios. La incidencia de AIT perioperatorios en el grupo control fue de 2/81 (2,5%) y la del grupo de pacientes tratados con clopidogrel fue de 1/19 (5%). Todos los pacientes con síntomas neurológicos fueron sometidos a una resonancia magnética (RM) o a una tomografía computarizada (TC). Un paciente del grupo control con síntomas neurológicos presentó cambios sutiles de señal en la RM. Todos los déficits de los AIT se resolvieron en 24 h. Ninguno de estos pacientes requirió reintervención quirúrgica. Si bien en nuestra serie no hubo pacientes con ictus postoperatorio, se observó un riesgo de fallecimiento del 1%. Un paciente del grupo control falleció como consecuencia de una neumonía por aspiración, que se creyó se produjo durante la inducción de la anestesia. El paciente no presentó ningún signo de ictus. Los 3 pacientes de nuestra serie con neumonía postoperatoria no fueron sometidos a estudios neurológicos por la imagen. En los pacientes del grupo clopidogrel no se produjeron fallecimientos ni ictus.

Se ha postulado el uso perioperatorio de clopidogrel para reducir la incidencia de episodios vasculares cerebrales perioperatorios<sup>7</sup>. En un estudio se observó el efecto beneficioso de la administración de una única dosis preoperatoria de clopidogrel combinada con ácido acetilsalicílico en la reducción de los embolismos cerebrales, determinado mediante Doppler transcraneal, en pacientes sometidos a EAC<sup>7</sup>. Cincuenta y ocho de los 81 pacientes (72%) del grupo control tomaban ácido acetilsalicílico preoperatoriamente, 13 de ellos (22%) tomaban 325 mg/día y 45 (78%) tomaban 81 mg/día. El tiempo promedio desde la última toma de ácido acetilsalicílico fue de 0,37 días. Además, 13 de los 19 pacientes (68%) del grupo de pacientes tratados con clopidogrel también tomaban ácido acetilsalicílico, 4 (31%) tomaban 325 mg/día y 9 (69%) tomaban 81 mg/día. El tiempo promedio desde la última toma de ácido acetilsalicílico fue de 0,46 días en el grupo clopidogrel tratado con ácido acetilsalicílico de forma concomitante. Cabría esperar que con la adición de ácido acetilsalicílico al clopidogrel existiera un mayor riesgo de hemorragia debido a la disfunción plaquetaria adicional, pero de nuevo, no observamos un riesgo adicional de complicaciones en nuestra serie.

## CONCLUSIÓN

En conjunto, nuestro estudio no muestra diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones hemorrágicas, infección de la herida, ictus o CIT en los pacientes tratados con clopidogrel y sometidos a EAC. Estos resultados sugieren que los pacientes que toman clopidogrel de forma concomitante pueden ser sometidos a EAC de forma segura sin que exista un aumento del riesgo de hematomas o complicaciones neurológicas. Dado el número limitado de pacientes de nuestra revisión, es necesario un estudio a gran escala, prospectivo y aleatorizado para demostrar tasas de complicación equivalentes. Sin embargo, a partir de nuestra serie hemos concluido que la EAC puede realizarse de forma segura en pacientes tratados con clopidogrel en el perioperatorio. Además, el bajo índice de ictus observado en este estudio (0%) puede estar relacionado con el uso preoperatorio de ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel. Son necesarias más investigaciones para confirmar esta observación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plavix® [package insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb; revised October 2007.
2. Bick RL, Scott RG. Stasis ulcers refractory to therapy—accelerated healing by treatment with clopidogrel ± dalteparin: a preliminary report. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:21-24.
3. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536-1541.
4. Filsoofi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Kahn RA, Fischer G, Adams DH. Clopidogrel treatment before coronary artery bypass graft surgery increases postoperative morbidity and blood product requirements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:60-66.
5. 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;40:231-237.
6. Yende S, Wunderink R. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001;29:2271-2275.
7. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004;109:1476-1481.
8. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-539.
9. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.

10. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-1758.
11. Welling RE, Ramadas HS, Gansmuller KJ. Cervical wound hematoma after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 1989;3:229-231.
12. Kunkel JM, Gomez ER, Spebar MJ, Delgado RJ, Jarstfer BS, Collins GJ. Wound hematomas after carotid endarterectomy. *Am J Surg* 1984;148:844-847.
13. Self DD, Bryson GL, Sullivan PJ. Risk factors for post-carotid endarterectomy hematoma formation. *Can J Anaesth* 1999;46: 635-640.
14. Greenstein AJ, Chassin MR, Wang J, et al. Association between minor and major surgical complications after carotid endarterectomy: results of the New York Carotid Artery Surgery Study. *J Vasc Surg* 2007;46:1138-1144.
15. The Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *J A M A* 1995;273:1421.
16. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351: 1379-1387.