

Terapéutica con fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria: implicaciones en la práctica anestésica y quirúrgica.

ANTIPLATELET THERAPY. ANESTHETIC AND SURGICAL IMPLICATIONS

R. Carlos García

Departamentos de Farmacología y Anestesiología. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada, España.

Resumen

Los fármacos antiplaquetarios se prescriben en la actualidad a un grupo numeroso de pacientes debido a sus indicaciones para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad tromboembólica arterial. Estos enfermos a su vez requieren con frecuencia alguna intervención quirúrgica, planteando un serio problema a los médicos anestesiólogos y cirujanos que les atienden en este periodo perioperatorio, puesto que, cuando se operan bajo los efectos de esta medicación tienen un mayor riesgo de hemorragia; sin embargo, si ésta se suspende se acrecienta la probabilidad de sufrir un fenómeno trombótico. Por ello ante este dilema es necesario hacer una valoración exhaustiva en cada paciente de las circunstancias clínicas que determinan la prescripción de los antiplaquetarios y de las características de la intervención a la que ha de someterse y sopesar bien los riesgos que conlleva retirar ó no esta medicación antes de la misma. En la actualidad se recomienda, el mantenimiento de la terapéutica con ácido acetilsalicílico durante todo el periodo perioperatorio, en pacientes que tienen un riesgo trombótico intermedio o alto, aunque esta conducta puede resultar muy dudosa en algún tipo de cirugía como la endocraneal o la practicada sobre la cámara posterior del ojo.

Palabras clave: Antiplaquetarios; Anestesia; Cirugía.

Abstract

Antiplatelet drugs are prescribed at present a large group of patients due to its indications for primary or secondary prevention of arterial thromboembolic disease. These patients in turn often require surgical intervention, posing a serious problem for anesthesiologists and surgeons who care for them in the perioperative period, since, when operating under the influence of this medication are at increased risk of bleeding; however, if it is suspended is increasing the likelihood of suffering a thrombotic phenomenon. So this dilemma is necessary to make a comprehensive assessment for each patient on the clinical circumstances that determine the prescription of antiplatelet and characteristics of the intervention to be submitted and weigh the risks it entails removing or not this medication before it. It is currently recommended maintenance therapy with aspirin throughout the perioperative period in patients who have intermediate or high thrombotic risk, although this behavior can be very questionable in some sort of surgery such as intracranial or practiced on posterior chamber of the eye.

Keywords: Antiplatelets; Anesthesia; Surgery.

Los fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria tienen su principal indicación en la prevención primaria o secundaria de la trombosis arterial, principalmente la que se produce en vasos coronarios, cerebrales o de extremidades inferiores (1). Dada la alta prevalencia de esta patología, es muy

frecuente en la actualidad encontrarse con enfermos que reciben esta terapéutica y necesitan someterse a una intervención quirúrgica, bajo anestesia general o loco-regional. En este ámbito de actuación médica, pueden plantearse dos problemas de orden contrapuesto; por un lado, al mantener esta

medicación en el periodo que precede al acto operatorio, se incrementa el riesgo de sufrir una mayor hemorragia, durante o después del mismo, como consecuencia de la alteración de la hemostasia que causan estos fármacos; sin embargo, por otro, al suspender la misma aumenta significativamente la probabilidad de que se produzca un fenómeno trombótico, particularmente grave si éste tiene lugar en vasos coronarios. Por lo tanto, los médicos responsables de la atención de estos enfermos en este periodo perioperatorio, anestesiólogos y cirujanos principalmente, se encuentran siempre frente a esta difícil y comprometida disyuntiva. Su decisión debe basarse siempre en el buen conocimiento de estos fármacos y en el análisis de la información científica que con el mayor nivel de evidencia demuestre su eficacia y seguridad en estos pacientes quirúrgicos o en otros enfermos sometidos a ciertos procedimientos diagnósticos o terapéuticos proclives a ocasionar hemorragia operatoria.

Fármacos antiplaquetarios

Son sustancias de diverso origen o estructura química que alteran la función plaquetaria inhibiendo esencialmente los procesos de activación o agregación de estas células sanguíneas. Se distinguen o clasifican por su diferente mecanismo de acción en cuatro grupos principales, incluyendo en ellos a los fármacos más utilizados en la actualidad:

1. Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-1):
 - Ácido acetilsalicílico
 - Otros (Trifusal, Flurbiprofeno, Indobufeno)
2. Antagonistas para el receptor del adenosínfosfato (ADP):
 - Ticlopidina
 - Clopidogrel
3. Antagonistas para el complejo receptorial glicoproteína IIb/IIIa:
 - Abciximab
 - Tirofibán
 - Eftifibatida
4. Inhibidores de la fosfodiesterasa:
 - Dipyridamol

1. Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-1): Esta acción la ejercen, en mayor o menor medida, un amplio número de fármacos del grupo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); sin embargo el que se utiliza casi exclusivamente con este fin es el ácido acetilsalicílico (AAS) debido a que, de modo particular, produce una acetilación permanente del grupo hidroxilo-serina existente en dicho enzima y con ello la inactivación irreversible de la misma (2). Esta acción se traduce en una disminución de la producción de tromboxano A₂, un potente activador de la agregación plaquetaria y, por ende, de la formación de trombos. Al ser las plaquetas células anucleadas, incapaces, por tanto, de llevar a cabo la síntesis proteica, no pueden reponerse de tal acción, lo cual conlleva que la afectación enzimática persista durante toda la vida de la plaqueta, un tiempo estimado entre 7 y 10 días. Por otra parte, la aspirina bloquea la agregación secundaria inducida por ADP y colágeno y es capaz de inhibir la formación de prostaciclina por las células endoteliales, aunque estas acciones requieren dosis más altas y son menos duraderas. En la fase de activación plaquetaria, el ácido acetilsalicílico también disminuye la secreción desde los gránulos densos de las plaquetas que contienen sustancias proagregantes y vasoactivas. Sin duda, la interferencia en la vía del ácido araquidónico a través de la inhibición de la COX-1 producida por la aspirina, es el mecanismo fundamental por el que produce su efecto antiagregante; no obstante, dicha acción no excluye de forma absoluta el papel trombogénico de las plaquetas, pues éstas pueden ser activadas a través de otras rutas como la calmodulina o vía del factor activador plaquetario y ello podría explicar algunos fracasos terapéuticos en relación con el uso de aspirina como profilaxis antitrombótica (3). Sin embargo, aún teniendo en cuenta esta última circunstancia, se ha demostrado, con numerosos estudios, que el AAS es muy efectivo en la prevención y tratamiento de fenómenos trombóticos en pacientes con angina estable, infarto agudo de miocardio, isquemia cerebral transitoria, ictus cerebral trombótico y enfermedad arterial periférica (4). No se ha podido establecer de forma definitiva cual es la dosis óptima en cada una de las anteriores situaciones, aunque se acepta que en la mayoría de los casos, dosis de 100mg/día son suficientes para alcanzar el efecto antiagregante con la menor toxicidad. A este respecto, hay que señalar que los efectos adversos más comunes son los

gastrointestinales, incluyendo en ellos el dolor epigástrico, dispepsia, náuseas y vómitos, estreñimiento y gastritis erosiva o ulceración. Como complicación más grave a este nivel puede surgir la hemorragia digestiva en cuya patogenia puede intervenir el propio efecto antitrombótico junto al efecto local de la aspirina sobre la mucosa gástrica. Estos efectos indeseables tienen relación con las dosis, aunque pueden ocurrir también con dosis bajas (5). Su incidencia puede reducirse empleando preparados con recubrimiento entérico o administrando al mismo tiempo antiácidos o inhibidores de la secreción gástrica (antihistamínicos-H₂, omeprazol). Otra posible y rara complicación que puede surgir tras la utilización de aspirina es la hemorragia intracraneal, aunque no se ha podido establecer una clara relación de causalidad con el fármaco (6). La hipersensibilidad a la aspirina es poco frecuente variando su manifestación desde formas leves a otras más graves como el shock anafiláctico. En este grupo de antiagregantes podemos considerar también a un derivado del ácido acetilsalicílico, el trifusal, con unas características similares al AAS pero que no ha mostrado ventajas sobre el mismo. Otros AINEs como indobufeno, flurbiprofeno y sulfpirazona, causantes de una inhibición reversible de la COX, se han probado como antiagregantes, aunque tampoco han logrado superar la eficacia de la aspirina.

2. Bloqueantes para el receptor del adenosil difosfato (ADP). En la superficie de las plaquetas existen receptores purinérgicos del tipo P₂Y acoplados a proteínas G. La activación de los mismos por adenosina provoca la deformación de las plaquetas y la inactivación de la adenilciclase, con la consiguiente disminución de los niveles de AMPc, circunstancias ambas que propician la activación y agregación plaquetarias. Por tanto el bloqueo de estos receptores impide estos fenómenos y además da lugar a una inhibición de la unión del fibrinógeno a los receptores glicoproteína IIb/III. Este bloqueo de los receptores ADP es el mecanismo por el que actúan sustancias pertenecientes al grupo estructural de las tienopiridinas, tales como ticlopidina y clopidogrel, que se comportan como profármacos puesto que requieren ser metabolizados en el hígado para adquirir actividad antiagregante: los metabolitos activos que así se originan se fijan de forma irreversible a estos receptores produciendo de esta forma una inhibición potente y duradera de la agregación plaquetaria inducida por

adenosina (7,8,9). Estos fármacos también inhiben la agregación plaquetaria provocada "in vitro" por otros activadores tales como tromboxano, factor activador plaquetario y colágeno, aunque este efecto antiagregante solo se consigue con altas concentraciones de los mismos. La inhibición de la agregación plaquetaria producida por clopidogrel es dosis y tiempo dependiente. La máxima inhibición puede lograrse después de administrar por vía oral una dosis inicial de 300mg, aunque para alcanzarla es preciso repetir con dosis más bajas (75mg) durante los 3 a 5 días posteriores. En este periodo, el tiempo de hemorragia se incrementa significativamente hasta valores 2 a 3 veces superiores a los basales. Tras suspender el tratamiento con el mismo, la función plaquetaria se recupera progresivamente hasta llegar a su normalidad una semana después. A pesar de que la vida media de clopidogrel es corta (4 horas), su efecto se prolonga mucho más que su presencia en el plasma, debido a la unión irreversible con este receptor para ADP; por ello, y al igual que ocurre con la aspirina, es preciso que nuevas plaquetas irruman en la circulación para que se recupere la hemostasia fisiológica. El clopidogrel aventaja a la ticlopidina en que es más potente, tiene una acción más prolongada y es mejor tolerado. En relación a los efectos adversos, la producción de trombocitopenia, es común para ambos fármacos; sin embargo, con la ticlopidina se han referido efectos hematológicos más graves, como anemia aplásica y una plaquetopenia muy intensa. En diferente sentido, hay que referirse a datos procedentes de estudios publicados recientemente, que indican la posible reducción del efecto antiagregante y falta de eficacia de clopidogrel cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores de la bomba de protones (10).

En el análisis comparativo de eficacia con respecto a ticlopidina, el clopidogrel es, sin duda, el fármaco más ventajoso y puede ser utilizado como sustituto de la aspirina en enfermos que no respondan a este tratamiento o en casos de hipersensibilidad a la misma, aunque también es frecuente la asociación de ambos, dado que, por su acción sinérgica, se potencia su efecto, lo que justifica el uso conjunto de ambos en pacientes con grave riesgo trombótico. En un estudio multicéntrico (CURE) se comprobó la eficacia a dosis altas de clopidogrel en pacientes que padecen un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (11). Recientemente se han sintetizado nuevas sustancias de esta familia; una de ellas, el prasugrel, presenta más

actividad antiagregante que el clopidogrel, aunque los pacientes tratados con este fármaco presentan un mayor riesgo de hemorragia, particularmente los que previamente padecieron un ictus (12). Otro nuevo fármaco de este grupo es el ticagrelor que muestra una acción más rápida y pronunciada que clopidogrel; ha sido utilizado en pacientes con síndrome coronario agudo refiriéndose en un estudio reciente (13), que la mortalidad entre ellos por causas vasculares es menor que la de los tratados con clopidogrel, sin que ello conlleve un incremento de las hemorragias graves.

3. Inhibidores del complejo receptorial glicoproteína IIb/IIIa. La glicoproteína IIb/IIIa es una integrina de superficie de las plaquetas que se comporta como un receptor para el fibrinógeno y factor V. Willebrand. En respuesta a señales intracelulares (adenosina, trombina, adrenalina) este receptor se activa y con ello se produce un cambio en su conformación, propiciando así la fijación a él de fibrinógeno y la consecuente formación de puentes de este ligando entre las plaquetas, promoviendo de esta manera su agregación y la formación del trombo. Por tanto la interrupción de este paso final en la trombogénesis, constituye una buena estrategia como terapéutica antiagregante (14). En la actualidad se dispone de tres fármacos que actúan de este modo: abciximab, eptifibatida y tirofiban. El primero es un anticuerpo monoclonal, producido por recombinación genética; eptifibatida y tirofiban son compuestos sintéticos que tienen en su estructura la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp precisa para su unión al receptor. Los tres fármacos se comportan como antagonistas competitivos; no obstante, muestran un perfil farmacodinámico distinto, puesto que abciximab se fija con una gran afinidad al receptor, produciendo una inhibición muy duradera del mismo, un hecho que determina que la restauración de la agregación efectiva de las plaquetas tarde en alcanzarse al menos 48 horas. En cambio, eptifibatida y tirofiban se unen con una menor afinidad y la inhibición del receptor es de menor duración, de forma que la suspensión de su administración conlleva una recuperación más rápida de las funciones plaquetarias. Todos ellos se administran por vía intravenosa y en consecuencia se utilizan particularmente en cuadros agudos con alto riesgo de experimentar un proceso isquémico tales como los de pacientes con síndrome coronario agudo o los sometidos a revascularización coronaria

percutánea (15). Aunque algunos estudios revelaron que estos fármacos originaban una notable reducción en la mortalidad y en la incidencia de infarto de miocardio en un plazo de 30 días, los resultados de un reciente metanálisis (16) ponen en duda tal grado de eficacia. La complicación más trascendente que se presenta durante la terapéutica con estos fármacos es la hemorragia que probablemente surja con más frecuencia e intensidad que con otros antiagregantes. También se ha descrito la aparición de trombocitopenia en el curso del tratamiento con abciximab y tirofiban (6).

La posibilidad de producir el bloqueo de estos receptores se ha valorado también con preparados para administración oral, con la esperanza de extender su beneficio en tratamiento crónico a pacientes con síndromes coronarios. Sin embargo, los resultados obtenidos con algunos de ellos (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban y lotrafiban) han demostrado ser menos eficaces e incluso más tóxicos que la aspirina.

4. Inhibidores de la fosfodiesterasa. El principal representante de este grupo es el dipiridamol, un derivado pirimidínico que se usó inicialmente por sus propiedades vasodilatadoras. Sus efectos antiagregantes se deben fundamentalmente al incremento de AMP cíclico intracelular como consecuencia de la inhibición de la fosfodiesterasa; también actúa inhibiendo la recaptación de adenosina por plaquetas y por las células del endotelio vascular y eritrocitos, así como potenciando los efectos locales del óxido nítrico, mecanismos ambos que favorecen su acción principal. Aunque por los resultados obtenidos en ciertos estudios se ha cuestionado la eficacia clínica de dipiridamol, en algunos más recientes se refiere un efecto beneficioso al asociar este fármaco, en formulación de absorción retardada, con la aspirina para prevenir los episodios vasculares oclusivos en pacientes que han sufrido un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico (17).

El uso de antiplaquetarios en el periodo perioperatorio

La utilización de estos fármacos ha contribuido, sin duda, a reducir significativamente la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrales de naturaleza isquémica y de origen trombótico arterial, justificando en gran parte

el gran incremento en la prescripción de los mismos registrado en los últimos años, en indicaciones tales como coronariopatías con infarto de miocardio ó no, prevención de la trombosis coronaria en enfermos portadores de stents, profilaxis o tratamiento del ictus isquémico y en arteriopatías periféricas. En un informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (18), se hace referencia a que la utilización extrahospitalaria de antiagregantes, en su conjunto, creció notablemente en los últimos años, desde 9.51 DHD (Dosis definida diaria por 1.000 habitantes) en 1992 hasta 42.40 DHD en 2006, siendo, en este último año, AAS (32.89 DHD) y clopidogrel (6.54 DHD) los antiplaquetarios más utilizados en nuestro país. Estos datos nos permiten deducir que un número muy elevado de personas reciben a diario esta medicación, seguramente, en su gran mayoría, con una edad superior a los 65 años. También sabemos que la patología quirúrgica se incrementa considerablemente con la edad, estimándose que más de la mitad de la población que supere la sexta y séptima décadas de la vida requerirá una intervención de este tipo, destacando entre estos requerimientos las operaciones oftalmológicas (catarata), las ortopédicas (prótesis de rodilla y cadera), las de próstata y las de cirugía oncológica. Por todo ello, es lógico pensar que una proporción considerable de los enfermos que se someten a distintos procedimientos operatorios, están recibiendo esta medicación y esta circunstancia hace que, ante cada uno de ellos se plantee el dilema de mantener ó no la misma en el periodo perioperatorio. Evidentemente la primera actitud conlleva el riesgo de una mayor hemorragia durante o después de la intervención; la segunda, entraña el peligro de reaparición de fenómenos trombóticos, algunos de los cuales pueden ser la causa de muerte en el periodo postoperatorio. Por tanto, ante cada paciente, es preciso hacer un balance individual sopesando bien los riesgos o beneficios asociados a la suspensión o la continuación de la medicación antiagregante, teniendo en cuenta las circunstancias clínicas determinantes de su indicación y el mayor o menor riesgo hemorrágico de la intervención prevista.

Medicación antiagregante y riesgo hemorrágico perioperatorio. Las primeras investigaciones al respecto se hicieron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y vascular tratados con anterioridad con aspirina. Ferraris et al (19), comprobaron que

los enfermos que previamente a dichas intervenciones recibían este fármaco, sangraban más por los drenajes y sufrían más reintervenciones por hemorragia postoperatoria, sobre todo cuando las dosis de ácido acetilsalicílico eran superiores a 325 mg, y cuando los tiempos de intervención eran prolongados y dichas operaciones tenían carácter urgente; no obstante, no encontraron diferencias en cuanto a mortalidad operatoria entre pacientes que recibían o no aspirina. Posteriormente Belisle y Hardy (20) en una revisión de 50 artículos en donde se incluyen más de 10.000 pacientes que tomaban aspirina y fueron sometidos a cirugía cardíaca, encontraron que las pérdidas hemáticas en el periodo postoperatorio se incrementaron en una media de 300ml por enfermo, aunque ello no supuso un aumento de los requerimientos de transfusión sanguínea. Más recientemente, Burger et al (21), han llevado a cabo un amplio metaanálisis, comprendiendo 41 estudios y 49.590 pacientes, y han averiguado que la frecuencia de complicaciones hemorrágicas al mantener el tratamiento con AAS durante el periodo perioperatorio varía desde un 0% en cirugía dermatológica superficial o en intervenciones de cataratas, hasta un 79% en la biopsia transuretral de próstata; por ello, estos autores consideran que aunque el tratamiento con AAS incrementa la frecuencia de complicaciones hemorrágicas (OR=1.5; IC del <95%), estas no revisten gravedad con la excepción de las que ocurren en cirugía endocraneal y en la prostatectomía transuretral.

El riesgo de una mayor hemorragia y la necesidad subsiguiente de transfusión sanguínea en pacientes intervenidos quirúrgicamente y tratados con clopidogrel son aspectos que también se han investigado de forma más exhaustiva en cirugía cardíaca, aunque los resultados obtenidos en diferentes estudios al respecto no son concordantes. Así, Yende et al (22), refieren que fue necesario efectuar un mayor número de reexploraciones quirúrgicas por problemas de sangrado, en los enfermos que en el periodo preoperatorio recibían clopidogrel, que en aquellos otros que no tomaban este antiagregante; sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre ambos en cuanto a volumen de hemorragia, requerimientos transfusionales y mortalidad perioperatoria. En otras investigaciones en pacientes tratados con clopidogrel y sometidos a intervenciones de injertos coronarios (23) se señala que hubo necesidad de administrar con más frecuencia sangre o

derivados. Existe más concordancia en el hecho de que la terapéutica dual con aspirina y clopidogrel mantenida antes de estas intervenciones origina un incremento significativo en la incidencia de sangrado perioperatorio y transfusión de componentes sanguíneos, así como del número de reintervenciones por sangrado y de la duración de la estancia en cuidados intensivos. En enfermos tratados con ambos antiagregantes, la suspensión de clopidogrel 5 días antes de la intervención, determina una hemorragia menos importante, aunque en todo caso de mayor cuantía que la observada en los pacientes que solo habían recibido aspirina como tratamiento antiagregante antes de ser operados (24).

En el contexto de la cirugía no cardíaca, el riesgo hemorrágico en pacientes bajo tratamiento antiagregante siempre está aumentado; sin embargo hay divergencias entre diferentes autores en cuanto a la proporción del mismo. Así, Vichova et al (25), señalan que las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con aspirina y clopidogrel y sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos ascendieron a un 18.6%, mientras que Ernst y col (26) refieren una frecuencia de sangrado en el 89% tras biopsia transbronquial de pacientes que recibían clopidogrel y solo en un 3.4% de los tratados con aspirina.

En resumen puede concluirse este apartado señalando que el mantenimiento de la medicación antiplaquetaria puede incrementar la sangría operatoria entre un 2.5% y un 20% en enfermos tratados con AAS ó entre un 30% y un 50% al asociar este último fármaco con clopidogrel; sin embargo este incremento de la hemorragia, no conlleva, en términos generales, un aumento paralelo de la mortalidad quirúrgica con la excepción de la cirugía endocraneal (27).

Retirada de la medicación antiagregante y riesgo de trombosis. La supresión brusca de aspirina provoca un fenómeno de rebote con un incremento de la actividad de la COX-1 y del tromboxano A₂, junto a un aumento de los niveles de trombina y un descenso de la fibrinólisis, situación que coloca al paciente en un estado protrombotico. Así, tras un amplio estudio de metaanálisis comprendiendo a 50.279 pacientes con síndromes coronarios Biondi-Zoccai et al (28), determinan que el cese de tratamiento con aspirina se asoció con un incremento de tres veces en el riesgo de muerte o infarto de miocardio. También la

suspensión abrupta de clopidogrel produce un estado protrombótico y proinflamatorio (29). Aunque estas investigaciones no se han realizado concretamente en pacientes quirúrgicos se puede asumir que éstos se afecten de la misma manera o incluso en mayor medida, si se tiene en cuenta, además, que la respuesta orgánica al estrés de la cirugía incluye activación simpática y liberación de citoquinas, circunstancias que determinan una mayor reactividad vascular que propicia el vasoespasmo, así como la activación plaquetaria y la hipercoagulabilidad sanguínea, junto a un incremento del número de plaquetas y una reducción de la actividad fibrinolítica (30). Esta situación es especialmente problemática en pacientes portadores de stents coronarios tal como se refiere en varias publicaciones recientes (25,31, 32). En ellas se pone de manifiesto que la suspensión de la medicación antiagregante, conlleva un aumento significativo de de la morbimortalidad asociada a la trombosis aguda del stent en enfermos que hubieron de intervenir por distinta patología quirúrgica después de la colocación de tal dispositivo, sobre todo cuando estas operaciones tuvieron lugar en las primeras semanas tras la implantación del mismo.

Como resumen, y desde una perspectiva muy amplia, puede considerarse que el riesgo de la supresión de la medicación antiagregante en el periodo perioperatorio, supera al que conlleva su mantenimiento. No obstante, el balance entre el riesgo hemorrágico y trombótico hay que hacerlo siempre de forma particular, puesto que el peso de uno y otro puede variar según una serie de circunstancias como son, fundamentalmente, la afección cardiovascular que padece cada paciente, el tipo de intervención y de técnica quirúrgica a la que se verá sometido y el régimen de tratamiento antiplaquetario que recibe. Es preciso, por consiguiente, hacer una valoración exhaustiva de estas circunstancias en el periodo preoperatorio y en cada enfermo para adoptar la decisión de continuar con esta medicación ó retirar la misma. Como puede suponerse, ésta no es una tarea fácil puesto que, además, en el momento actual no disponemos de estudios prospectivos con la suficiente amplitud y grado de evidencia para guiarnos convenientemente en cada caso, sobre todo en el campo de la cirugía no cardíaca. Sin embargo, a la luz de los datos de las investigaciones más recientes al respecto, desde diversas instancias u organizaciones, se han propuesto ciertos protocolos para guiar la labor de los médicos

responsables de estos pacientes, a la hora de tomar tan comprometida decisión. Recogiendo la información de algunos de estos protocolos proponemos a modo de resumen, un procedimiento de actuación ante estos enfermos tratados con antiagregantes y que deben someterse a una intervención quirúrgica o de otro tipo que puede ocasionar una mayor o menor hemorragia. El proceso debe comenzar haciendo una gradación de los riesgos

trombótico y hemorrágico en tres niveles: alto, intermedio y bajo, teniendo en cuenta, para lo primero, el tipo de afección que motiva la prescripción de la medicación antiagregante, el tiempo de su padecimiento y la presentación ó no de complicaciones inherentes a la misma; para lo segundo, la naturaleza, extensión y región anatómica de la intervención quirúrgica y el carácter urgente ó no de la misma. (Tabla I).

Riesgo trombótico		
<u>Alto</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Bajo</u>
<p>< 6 semanas de MI, IPC, BMS, CABG</p> <p>< 6 meses tras complicación de anteriores procesos</p> <p>< 12 meses tras DES de alto riesgo</p> <p>< 2 semanas tras ictus.</p>	<p>6-24 semanas de MI, IPC + BMS, CABG ó ictus (sin complicaciones.</p> <p>>12 meses tras DES de alto riesgo</p> <p>Fracción de eyección baja</p> <p>Diabetes</p>	<p>6 meses de IM, IPC, BMS, CABG sin complicaciones.</p> <p>> 12 meses tras ictus sin complicaciones</p>
Riesgo hemorrágico		
<u>Alto</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Bajo</u>
<p>Intervenciones extensas en terrenos muy vascularizados.</p> <p>Posible hemorragia espacio cerrado: Cirugía endocraneal, de canal espinal, de cámara posterior ojo y oído medio.</p>	<p>Cirugía visceral</p> <p>Cirugía cardiovascular</p> <p>Cirugía ortopédica mayor</p> <p>Cirugía urológica endoscópica transuretral</p>	<p>Cirugía dermatológica y pared corporal</p> <p>Biopsias</p> <p>Cirugía menor ortopédica</p> <p>Cirugía cámara anterior ojo</p>

Tabla I. Estratificación del riesgo hemorrágico y trombótico. (MI: Infarto miocárdico; IPC: Intervención coronaria percutánea; BMS: Stent metálico sin recubrir; CAGB: Bypass con injerto coronario; DES: Stent recubierto con fármacos).

En el grupo de pacientes con alto riesgo trombótico se consideran aquellos que, en un plazo inferior a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica que se propone, sufrieron un infarto de miocardio, ó un angor inestable a los que se les practicó una angioplastia coronaria por vía percutánea con la colocación ó no de un stent, ó bien se les hizo un injerto coronario. También se incluyen en este grupo, estos mismos pacientes que tuvieron alguna complicación de su patología cardiovascular en el transcurso de los 6 meses posteriores.

Del mismo modo, son pacientes de riesgo elevado aquellos portadores de un stent recubierto de fármaco con menos de 12 meses desde su colocación ó aquellos otros que sufrieron un ictus en las dos semanas previas. El riesgo trombótico es aún mayor en enfermos con stents colocados en vasos proximales o portadores de stents múltiples, en vasos finos o en casos en los que las lesiones coronarias se ubican en bifurcaciones de estas arterias.

También, como casos de mayor riesgo se consideran los enfermos con historia de

trombosis de stent, los que además tienen una función cardiaca deteriorada (bajafracción de eyección), son diabéticos o cancerosos.

Cuando se plantea una intervención quirúrgica en estos pacientes con elevado riesgo trombótico, debemos considerar, en primer lugar, el riesgo hemorrágico de la misma. Cierta tipo de cirugía, como la que requiere amplios abordajes, resecciones tumorales con disecciones ganglionares extensas tiene un alto grado de probabilidades de sangrado quirúrgico intenso; otras intervenciones para resultar exitosas, requieren una hemostasia perfecta; así ocurre, por ejemplo con los procedimientos plásticos complejos con creación de colgajos. En otras intervenciones, aunque sean menos sangrantes, la hemorragia aún siendo pequeña puede resultar catastrófica al desarrollarse en un espacio cerrado como el interior del cráneo, el canal medular o la cámara posterior del ojo. En estas situaciones o en otras similares si la intervención no tiene carácter de urgencia, debe posponerse hasta que disminuya el riesgo trombótico. Obviamente cuando el tratamiento quirúrgico es muy urgente, puesto que su no realización conlleva riesgo vital, no se podrá retirar esta medicación antiagregante con el tiempo suficiente para evitar el sangrado durante o después de la cirugía; en estos casos, la transfusión de plaquetas frescas puede remediar la hemorragia durante o después de la intervención. Si es posible diferir la cirugía, pero en todo caso es preciso realizar la operación lo antes posible, cuando el enfermo este recibiendo terapéutica dual con aspirina y clopidogrel, debe de suspenderse éste último fármaco siete días antes de la intervención y continuar de forma ininterrumpida con la aspirina durante todo el periodo perioperatorio, aunque esta decisión puede ser muy comprometida y debe sopesarse muy bien en pacientes que deben someterse a ciertas operaciones como las intracraneales, de columna, de retina, las de revascularización abdominal o las de próstata por vía transuretral. En estos casos, algunos autores han propuesto sustituir, en los tres o cuatro días anteriores a la operación, el AAS por otros AINEs, como ibuprofeno ó flurbiprofeno, que permiten un mejor control de la hemostasia en el tiempo quirúrgico, al tener una actividad antiplaquetaria mas corta (24 horas). Por la misma razón se ha puesto en práctica, otra opción consistente en la sustitución de clopidogrel por antiagregantes antagonistas del complejo GP-IIb/IIIa como tirofiban o eptifibatida, con una acción

antiagregante de menor duración. Este cambio, representaría una terapéutica puente entre la suspensión de clopidogrel, unos días antes de la intervención y la reanudación de su administración, inmediatamente después de la misma. Tanto en un caso como en otro, no se ha podido comprobar la eficacia de estas medidas. Por otra parte, para algunos de estos pacientes en los que el riesgo de hemorragia es muy alto o muy graves sus consecuencias, se ha propuesto suspender la medicación antiagregante y sustituirla en los días anteriores a la intervención quirúrgica por heparina. Igualmente, no se dispone de pruebas suficientes para demostrar que esta actuación resulte efectiva para impedir la trombosis coronaria en este tiempo perioperatorio. En estos enfermos con riesgo trombótico alto que deben intervenir de procesos con un riesgo de sangrado intermedio o bajo, la cirugía electiva también debe demorarse hasta que las circunstancias que determinan el riesgo trombótico cambien y lo reduzcan. Si no fuera posible posponer la cirugía, se puede considerar si se suspende ó no el tratamiento con clopidogrel una semana antes de la intervención y en todo caso mantener el AAS durante todo el periodo perioperatorio, reintroduciendo aquel antiplaquetario en las primeras 24 horas del postoperatorio.

En el grupo de riesgo trombótico intermedio se incluyen los pacientes con similar patología a los del grupo anterior con la diferencia de que el tiempo transcurrido entre el comienzo de su enfermedad y la propuesta de intervención quirúrgica es superior a seis semanas e inferior a seis meses o es mayor de 12 meses desde que se les implantó un stent recubierto. Para estos enfermos tratados con antiagregantes que requieran un procedimiento operatorio con un presumible alto riesgo hemorrágico la cirugía electiva también debe retrasarse hasta que disminuya el riesgo trombótico. En la situación de cirugía urgente, y en enfermos con doble antiagregación, es recomendable mantener el AAS y suspender clopidogrel siete días antes si es posible, reemprendiendo con prontitud (en las primeras 24 horas del postoperatorio) la terapéutica dual antiagregante. Cuando estos mismos pacientes se han de someter a intervenciones con un riesgo de sangrado intermedio también debe retrasarse todo lo posible la cirugía. Si esto no pudiera hacerse se mantendrá la medicación antiagregante, que estuvieran recibiendo antes de la intervención quirúrgica. En los casos en los que estos enfermos de

riesgo trombótico intermedio requieran cualquier intervención con poca probabilidad de sangrado, no se deberá interrumpir el tratamiento con los fármacos antiagregantes que estén recibiendo.

Los pacientes con un riesgo trombótico mas bajo son aquellos en los que el proceso que motivó la prescripción de antiplaquetarios sucedió con una antelación de mas de seis meses a la intervención y no tengan implantado un stent, transcurriendo este tiempo sin complicaciones; también son enfermos de menos riesgo los que reciben esta medicación como prevención primaria de

acontecimientos tromboembólicos, generalmente bajo prescripción única con AAS. En estos enfermos que requieren una intervención quirúrgica que puede producir una abundante hemorragia o bien son casos de neurocirugía craneal o medular, debe suspenderse la medicación antiagregante siete días antes de la operación y reemprenderla lo mas precozmente después de la misma. Si se trata de intervenciones con medio o poco riesgo de sangrado la intervención puede tener lugar sin necesidad de retirar el AAS si es éste el único fármaco que recibe el paciente o bien, suspender clopidogrel y mantener AAS cuando esté tratado con ambos fármacos.

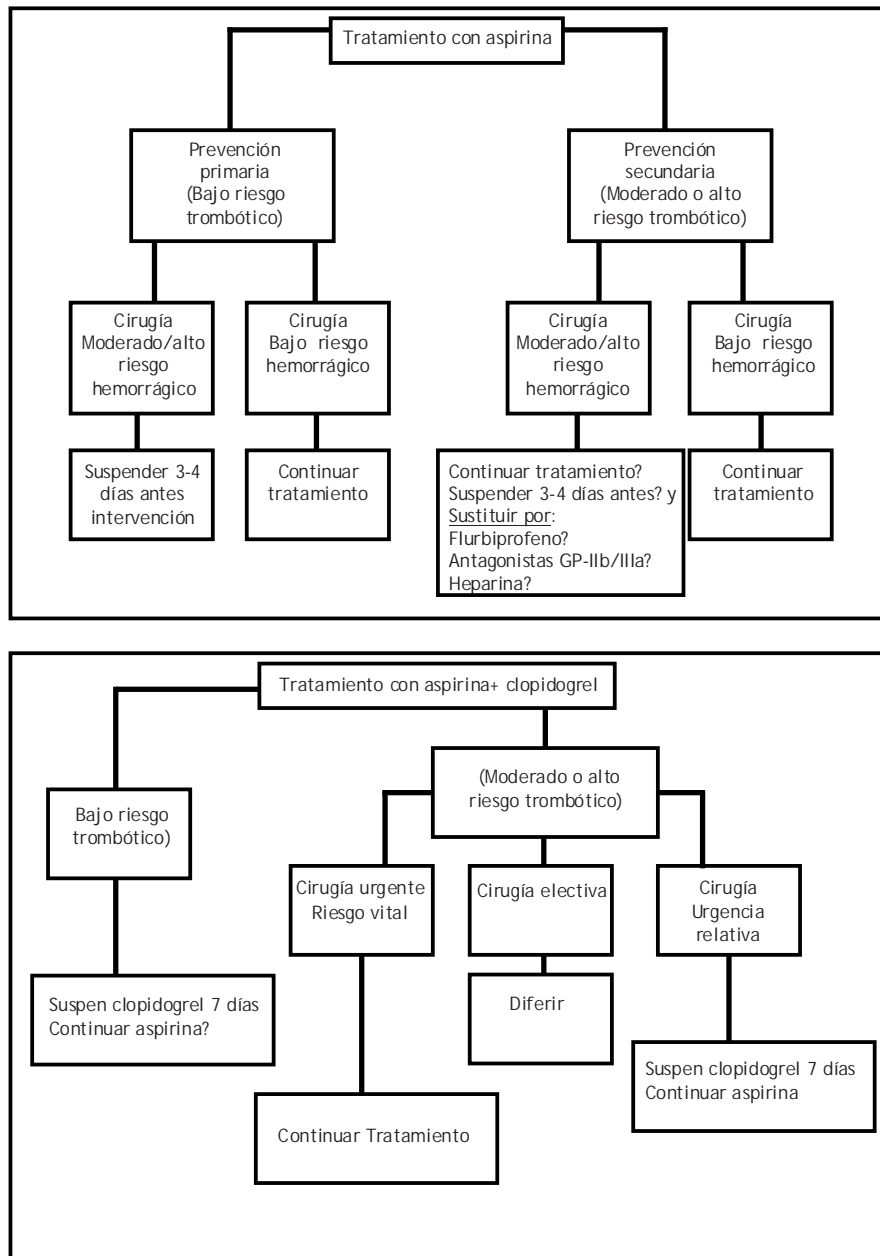


Fig 1. Protocolo de actuación en el periodo preoperatorio para pacientes tratados con aspirina y aspirina + clopidogrel como antiplaquetarios.

En definitiva, los pacientes tratados con fármacos antiplaquetarios para la prevención primaria o secundaria de fenómenos tromboembólicos y que precisan una intervención quirúrgica o cualquier procedimiento invasivo que conlleve una probabilidad considerable de sangrado durante o después del mismo, deberán ser considerados como enfermos de un mayor riesgo operatorio y precisarán de un cuidadoso examen antes de la intervención para valorar bien las circunstancias clínicas particulares que así lo determinan, proceso en el que seguramente se debería conjuntar la opinión de anesthesiólogos, cardiólogos y cirujanos. Desde el punto de vista anestesiológico, estos enfermos que reciben medicación antiagregante, plantean otra problemática diferente si en ellos se quiere llevar a cabo una anestesia regional, debido a que la realización de estas técnicas conlleva la posibilidad de producir una hemorragia en la región anatómica cercana al lugar de bloqueo nervioso, la cual puede coleccionarse en forma de hematoma de mayor o menor volumen y comprimir estructuras u órganos vecinos. Este hecho puede resultar especialmente grave en el caso de producirse un hematoma espinal después de anestesia subdural o epidural, complicación que, aunque no esta bien determinada su frecuencia, ha sido descrita en enfermos que recibían clopidogrel (34). Por tanto la indicación de estas técnicas regionales debe ser muy restrictiva sobre todo en pacientes que reciben éste u otros antiagregantes como ticlopidina, tirofiban, abciximab o eptifibatida y en todo caso suspender esta medicación antes de la intervención hasta que la función plaquetaria este recuperada. En cambio, los datos que disponemos con respecto a enfermos tratados con AAS, indican que no hay riesgo añadido de producción de hematoma espinal y en consecuencia estas técnicas pueden llevarse a cabo en estos pacientes si se considera, además, que en algunos casos, pueden conllevar cierto beneficio, en relación a la anestesia general (19,18, 22).

Referencias

1. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
2. Evangelista V, Manarini S, Di Santo A, Capone ML, Ricciotti E, Di Francesco L, et al. De novo synthesis of cyclooxygenase-1 counteracts the suppression of platelet thromboxane biosynthesis by aspirin. *Circ Res* 2006; 98: 593-5.
3. Vermylen J, Badenhorst p, Deckmyn H, amout J. Normal mechanisms of platelet function. *Clin Haematol* 1983; 12: 107-52.
4. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *New Engl J Med* 1994; 330: 1287-94
5. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1995; 108: 247S-257S.
6. ISIS-2 Collaborative Group Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
7. ISIS-2 Collaborative Group Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
8. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000; 84: 891-6.
9. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemos* 2005; 31: 174-83.
10. Dakik HA, Barada K. Adverse outcomes associated with use of proton pump inhibitors and clopidogrel. *JAMA* 2009; 302: 30.
11. CURE Steering Committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
12. Wiviott D, Braunwald E, McCabe, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy S A, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman Elliott M, the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
13. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon CP, Hakari E, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1041-57.
14. Rosove MH. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Clin Haematol*. 2004; 17: 65-76.
15. Singh M, Nuttall GA, Ballman KV, Mullany CJ, Berger PB, Holmes DR Jr, et al. Effect of abciximab on the outcome of emergency coronary artery bypass grafting after failed percutaneous coronary intervention. *Proc M Clin*. 2001; 76: 784-8
16. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H; Thérout P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98
17. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M,

Schumacher H, Machnig T, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; : 1474-4422.

18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Utilización de antiagregantes y anticoagulantes en España (1992-2006). Disponible en: <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antiagregantes>.

19. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 71-4.

20. Bélisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after adult cardiac operations: Myths and realities. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1908-17.

21. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005 ; 257: 399-414

22. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 2271-5

23. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, Pollex E, Vermeulen MJ, Alexander KS, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord.* 2003; 3: 3.

24. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.

25. Vichova Z, Godet G, Attouf Y, Cannesson M, Lehot JJ. Patients with coronary stents and non-cardiac surgery: preliminary results of POSTENT Study. *Anesthesiology* 2007; 107(Suppl):A193

26. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FG. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans *Chest* 2006; 129: 734-737;

27. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: The case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316-28.

28. 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: 2667-74.

29. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabate M, Jiménez-Quevedo P, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006; 55: 780-4

30. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84.

31. 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; 42: 234-40

32. Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. Management of patients with cardiac stents undergoing noncardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2007; 20: 274-8.

33. Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: A review of current trends. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 317-29.

34. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: (sup 1)1-11.

35. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (the second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). *Anesth Analg* 1995; 80: 303-9.

36. Llau JV, de Andres J, Gomar C, Gómez A, Hidalgo F, Sahagún J, et al. Drugs that alter hemostasis and regional anesthetic techniques: Safety guidelines. consensus *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001; 48: 270-8