

**FORMACIÓN MÉDICA**

Procesos de decisión en la antiagregación (V): Riesgo hemorrágico

García Rodríguez MJ, Reyes Fierro A, De La Gala F.

Hospital U. Gregorio Marañón Madrid.

Resumen

Una vez valorada la indicación del tratamiento antiagregante y el riesgo tromboembólico en anteriores entradas, este último, bajo niveles de evidencia III o IV, debemos conocer y valorar el riesgo hemorrágico del procedimiento al que será sometido el paciente si decidimos no suspender los antiplaquetarios con el fin de llegar al último punto del proceso de decisión con todos los argumentos necesarios para, desde un punto de vista multidisciplinario, individualizando e informando adecuadamente al paciente, consensuar la decisión de retirar o continuar la terapia antiagregante.

Introducción

Una vez valorada la indicación del tratamiento antiagregante y el riesgo tromboembólico en [anteriores entradas](#), este último, bajo niveles de evidencia III o IV, debemos conocer y valorar el riesgo hemorrágico del procedimiento al que será sometido el paciente si decidimos no suspender los antiplaquetarios con el fin de llegar al último punto del proceso de decisión con todos los argumentos necesarios para, desde un punto de vista multidisciplinario, individualizando e informando adecuadamente al paciente, consensuar la decisión de retirar o continuar la terapia antiagregante.

La importancia del problema

Como se ha mostrado en capítulos anteriores, el uso de antiagregantes plaquetarios está sustentado en la evidencia científica existiendo datos limitados acerca del riesgo de sangrado quirúrgico. De hecho, la mayoría de las

guías no abordan este importante tema ¹.



Existe además una falta de consenso a la hora de definir la magnitud de sangrado con criterios muy variables en los cuales se basan los diferentes trabajos. Por otra parte, muchos estudios randomizados excluyen a priori a los pacientes con alto riesgo de sangrado, por lo que posiblemente infraestiman esta complicación en la población real ².

La alteración de la hemostasia que viene dada por los antiagregantes no es tan evidente que determine en general una mayor necesidad de transfusión sanguínea. Sin embargo, su retirada puede suponer un riesgo incrementado

de desarrollo de fenómenos tromboembólicos frente a los que el paciente debería estar protegido³. Además, los avances en técnicas quirúrgicas, fármacos hemostáticos y estrategias de ahorro de sangre, han contribuido a disminuir la transfusión perioperatoria en muchas intervenciones⁴.

Dicho esto, y aunque el sangrado perioperatorio es una complicación tratable, la evidencia nos dice que el impacto clínico de la hemorragia puede ser elevado, posiblemente más alto de lo que solemos apreciar¹⁵, de hecho, un sangrado anormal puede aumentar la estancia hospitalaria, la exposición a hemoderivados (lo cual acarrea otros riesgos) y el aumento del riesgo de reintervención e infección potencialmente letal¹.

A la hora de valorar el riesgo hemorrágico deberían plantearse cuestiones como la naturaleza de la intervención quirúrgica, el plan anestésico y sus posibles complicaciones, cómo de alto es el riesgo hemorrágico percibido por el equipo quirúrgico, los factores individuales de riesgo hemorrágico, las consecuencias potenciales del riesgo hemorrágico, cómo de necesaria es la cirugía, la urgencia de la misma y en caso de que sea considerada de alto riesgo hemorrágico, las alternativas al tratamiento quirúrgico. En resumen, es importante valorar la magnitud del sangrado, las consecuencias del mismo y si existe la posibilidad de llevar a cabo hemostasia de manera adecuada⁵.

Monitorización del efecto antiplaquetario

Debido a la variabilidad interindividual que se encuentra en la respuesta antiagregante, un procedimiento quirúrgico que para la mayoría de los pacientes tiene un riesgo hemorrágico

aceptable para otros supone un riesgo severo por motivos que se desconocen¹.

En este contexto, sería beneficioso en el manejo perioperatorio tener un test de rutina de función plaquetaria para poder detectar el efecto de los antiagregantes con el fin de disminuir tanto el riesgo hemorrágico como el de complicaciones trombóticas.

En cuanto a las pruebas de laboratorio convencionales, los tiempos de coagulación no evalúan función plaquetaria y aunque el tiempo de hemorragia es el más exacto para medir la función plaquetaria, no es el más práctico ya que no se correlaciona con el sangrado perioperatorio. Las concentraciones plasmáticas de aspirina y clopidogrel no se correlacionan con los efectos farmacodinámicos, que además, son irreversibles.

Es por ello que han aparecido un gran número de test para evaluar la función plaquetaria^{5,6}:

- Agregometría de transmisión de luz: es el considerado Gold Estándar para demostrar relación entre el tratamiento antiagregante y eventos aterotrombóticos pero por el contrario, es un método poco reproducible, que requiere un largo periodo de procesamiento de la muestra y que precisa de técnicos especializados para la realización de la misma.

- Tromboelastografía: demuestra ciertos defectos en la agregación plaquetaria pero no detecta los derivados de la falta de adhesión plaquetaria y endoteliales que origina el AAS. Además, pacientes en tratamiento con clopidogrel en los que se demuestra inhibición plaquetaria con agregometría, tienen una máxima amplitud normal con tromboelastografía.

- Plateletworksanalyser: existe buena correlación con la agregometría para el clopidogrel pero su uso es limitado para el AAS.

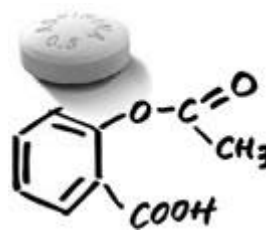
- Plateletfunctionalyzer (PFA-100): no detecta la inhibición plaquetaria causada por clopidogrel encontrada por la agregometría.

- Utegrarapidplatelet-functionassay (VerifyNow): Tiene una precisión similar a la observada en la agregometría para detectar defectos plaquetarios producidos por los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, no siendo así para el clopidogrel administrado en dosis de carga a pacientes tras intervencionismo coronario percutáneo.

Datos procedentes del estudio POPULAR, cuyo objetivo era el de evaluar la capacidad de los test de función plaquetaria en la predicción de eventos tromboembólicos en 1.096 pacientes en tratamiento con doble antiagregación (AAS y clopidogrel), a los que se le colocaron uno o varios stents coronarios, muestran que la agregometría, el verifyNow y el plateletworksanalyser tienen un moderado valor predictivo para detectar eventos isquémicos al año. Sin embargo, ningún test demostró predecir el riesgo de sangrado ¹⁷.

Derivado de lo expuesto, las guías proponen, con un grado de recomendación 2C, “evitar el uso rutinario de monitorización de función plaquetaria para comprobar el efecto antitrombótico de AAS o clopidogrel” ¹⁵.

Relación entre hemorragia y agentes antiplaquetarios



AAS:

El efecto antiagregante del AAS se basa en la inhibición selectiva de la síntesis plaquetaria de tromboxano A₂, uno de los principales inductores de la agregación plaquetaria, al bloquear de forma irreversible la enzima ciclooxigenasa-1 encargada de su síntesis. Este efecto deja de ser selectivo a dosis altas, ya que inhibe también la síntesis de la prostaglandina PGI₂.

En cuanto a los trabajos que muestran el impacto del AAS en el sangrado perioperatorio, cabe mencionar el meta-análisis realizado por Berger et al, donde se revisaron 41 estudios en cirugía no cardíaca (12 observacionales retrospectivos, 19 observacionales prospectivos y 10 randomizados) con un total de 49.590 pacientes, de los cuales 14.981 estaban en tratamiento con AAS. Este meta-análisis concluye que mantener el AAS multiplica por 1,5 veces el riesgo de sangrado sin mayor severidad de las complicaciones hemorrágicas, salvo en cirugía intracraneal y posiblemente en prostatectomía transuretral. La mortalidad causada por sangrado, posiblemente sólo ocurre tras prostatectomía transuretral. Además también revisa opiniones de expertos, que en el caso de la neurocirugía proponen la necesidad de un consenso respecto al uso de AAS en cirugía intracraneal. Aunque la mayoría de los estudios con AAS no alcanzan suficiente poder estadístico, cuando se toman juntos muestran que el AAS aumenta la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en un 50%. Sin embargo, los cirujanos no son capaces de diferenciar a los pacientes

que toman AAS de los que no sólo por el sangrado ⁷.

Por otra parte, Oscarsson et al, en su estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo buscó complicaciones cardiovasculares y hemorrágicas en 220 pacientes de alto riesgo que fueron a cirugía no cardíaca. Se definió el riesgo hemorrágico de 1 a 5, siendo 1 el sangrado habitual y 5 un sangrado muy importante. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el uso de cristaloides, concentrados de hematíes trasfundidos o plasma. Tampoco en complicaciones hemorrágicas severas en pacientes en tratamiento con aspirina ⁸.

Se ha visto también que el tiempo entre la última dosis de AAS no influye en el impacto del sangrado. Además, bajas dosis de AAS (entre 75-150 mg) reducen la morbimortalidad con menos riesgo de sangrado perioperatorio ⁹.

Clopidogrel:



El clopidogrel produce un bloqueo irreversible del receptor P2Y de la superficie plaquetaria e impide de forma selectiva la activación y agregación plaquetaria inducidas por el adenosindifosfato (ADP). Es un profármaco que se metaboliza a nivel hepático a través de la vía del citocromo P450 a su metabolito activo. Tal hecho es uno de los motivos de la gran variabilidad de respuesta interindividual a este fármaco.

El AAS y el clopidogrel tienen dos mecanismos de acción diferentes que hacen que su combinación produzca una inhibición plaquetaria más potente. Por ello, se usan en pacientes de alto riesgo, en principio durante periodos cortos de tiempo ya que aumentan el riesgo de hemorragia espontánea ¹.

No existen estudios controlados y aleatorizados que evalúen el riesgo hemorrágico que supone mantener el clopidogrel en el perioperatorio de cirugía no cardíaca. La mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos en pacientes con stent coronario o de cirugía cardíaca.

En su trabajo, Payne et al, comparó el tiempo de hemorragia de pacientes en tratamiento con AAS y con AAS junto con clopidogrel, observando prolongación del tiempo de hemorragia en pacientes con dosis bajas de clopidogrel (75 mg durante 2 días) y AAS. Aunque existe poca correlación entre el sangrado quirúrgico y el tiempo de hemorragia, es una medida de la función plaquetaria y puede usarse para mostrar el efecto hemorrágico de los antiagregantes. Por tanto, estos datos sugieren que la combinación de AAS y clopidogrel para cirugía puede conllevar un incremento significativo del riesgo hemorrágico ¹⁰.

Por otra parte, la tasa de sangrado espontáneo severo recogido en varios estudios está aumentada en los pacientes con doble antiagregación en relación con los que sólo tienen AAS (37% ATC trial y 27% CURE trial). Desafortunadamente, como se mencionó antes, los estudios de riesgo hemorrágico intraoperatorio con tratamiento antiagregante son pocos y tienen baja potencia estadística. Aun así, el análisis revela interesantes factores acerca de la repercusión del AAS y el clopidogrel en el sangrado quirúrgico.

Chassot et al, en su revisión, muestra como en pacientes que van a ser sometidos a cirugía vascular, ortopédica y visceral tras la implantación de un stent, la tasa de transfusión fue del 38,5% en controles y del 42,6% en pacientes con doble antiagregación. Tras biopsia transbronquial, la tasa de sangrado en pacientes con clopidogrel fue del 89% mientras que en pacientes sin clopidogrel fue del 3,4% pero en ningún caso se requirió transfusión y cada caso fue controlado por vía endoscópica. Pequeñas series en cirugía visceral y vascular han demostrado incremento en el sangrado y transfusión pero no en la morbilidad o pronóstico quirúrgico. En cirugía intracraneal sí se han comunicado siete pacientes con hemorragia intracraneal fatal donde se usó clopidogrel y abciximab. Parece por lo tanto que el clopidogrel aumenta la tasa de sangrado quirúrgico y la transfusión en un 50% pero sin repercusión en la morbilidad salvo en cirugía intracraneal.

Se supone por lo tanto, que la adición de clopidogrel al AAS incrementa el sangrado quirúrgico y, efectivamente, las pérdidas aumentan en un 30-50%, pero la mayoría de los estudios se han realizado en cirugía cardíaca donde se realiza heparinización para bypass cardiopulmonar.

El clopidogrel dentro de los 4 días antes de la cirugía ha demostrado ser un predictor independiente de reintervención para control de la hemorragia, transfusión y aumento de la estancia en UCI. Aun así, el pronóstico quirúrgico y la mortalidad operatoria no difieren de la práctica habitual ¹¹.

Así lo confirma Kapetanakis et al. que, en su trabajo con 2.359 pacientes que van a ser sometidos a cirugía de bypass coronario, demuestra que los pacientes expuestos a clopidogrel antes de la

cirugía de by pass tienen más incidencia de hemorragia quirúrgica que requiere reintervención para hacer hemostasia con un OR 4,9%, IC 95% (2,63-8,97) asociada a requerimientos transfusionales de concentrados de hematíes OR 2,2 IC 95% (1,70-2,84) y plaquetas OR 2,6 IC 95% (1,95-3,56) ¹².

Prasugrel



Se trata de una tienopiridina de reciente aparición. Su mecanismo consiste en antagonizar el receptor P2Y12 de forma más rápida y potente que el clopidogrel, lo que conlleva mayor inhibición plaquetaria con menos variabilidad en la respuesta y menos resistencias, pero también con mayor sangrado espontáneo siendo su efecto más pronunciado en pacientes de alto riesgo como diabéticos. Aún no existen estudios que evalúen su impacto en el sangrado perioperatorio ⁶.

Grados de evidencia en cuanto al riesgo hemorrágico

Tipo de cirugía	Fármaco	Riesgo hemorrágico	Nivel de evidencia
Cirugía de cadera	AAS con heparina profiláctica	Incremento del riesgo y exposición a transfusión	1
	AAS sin heparina	Posible incremento del riesgo con exposición a transfusión	3
Cirugía de carótida	AAS	No aumenta el riesgo de hematoma cervical ni hemorragia intracraneal	3
Amigdalectomía	AAS	Posible aumento de riesgo y revisión para hemostasia	1-3
Cámara anterior ojo	AAS	Pequeño incremento del riesgo	2
Cirugía intracraneal	Cualquiera	Aumento del riesgo	3-4
Próstata laparotomía	AAS	Posible incremento del riesgo con requerimientos de hemoderivados	3
Próstata transuretral	Ticlopidina	Incremento del riesgo y transfusión de hemoderivados	2
	AAS	Hallazgos contradictorios	2-3
General	Tienopiridinas	Incremento importante del riesgo	3-4
Parto vaginal	AAS	No aumenta incidencia de hemorragia severa durante el parto	2

Basándose en los trabajos existentes, en 2.005 el grupo francés de seguridad sanitaria arrojó diferentes niveles de evidencia para el riesgo hemorrágico asociado a cada fármaco y a los distintos tipos de cirugía tratados en la bibliografía. Muchas intervenciones no fueron discutidas por falta de datos. Estos niveles se muestran en la siguiente tabla ¹³:

Manejo práctico

Teniendo en cuenta los datos que aporta la literatura se han elaborado diferentes tablas de clasificación de riesgo hemorrágico ^{3,11}.

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Procedimientos que no suelen precisar transfusión y en los que el sangrado no supone riesgo ni para la vida ni para el resultado de la cirugía.- Biopsias - Cirugía menor Extracción dentaria Cirugía de polo anterior del ojo	Procedimientos con riesgo elevado de transfusión.- Cirugía ortopédica - Cirugía cardiaca - Cirugía urológica - Cirugía reconstructiva - Cirugía - ORL - Cirugía abdominal	Riesgo de sangrado en espacios cerrados y/o que ponga en riesgo el resultado de la cirugía.- Neurocirugía - Cirugía espinal - Cirugía de polo posterior del ojo - Prostatectomía transuretral

(José A. Páramo. Hemorragia, hemostasia y trombosis en cirugía. CIR ESP. 2009; 85 (Supl 1):2-6) (James D; ACCP. The perioperative management of antithrombotic therapy. 8TH EDITION CHEST 2008:133)

Cirugías de alto riesgo de sangrado	Procedimientos con riesgo potencial de sangrado
- By pass coronario- Recambio valvular Espinal o intracraneal Reparación de aneurisma de aorta By pass arterial periférico Cirugía mayor ortopédica (cadera o recambios óseos) Plástica reconstructiva Mayor oncológica Próstata o vejiga	- Resección de pólipos colónicos, especialmente sésiles > 2 cm.- Biopsia de próstata Implantación de reservorio Implantación de marcapasos o DAI.

Además, la cirugía cardiovascular, resección hepática, trasplante hepático, cirugía ortopédica y abdominal mayor se asocian con hemorragia severa, la cual requiere con frecuencia transfusión de sangre y hemoderivados y condiciona un aumento de la morbimortalidad perioperatoria ¹⁴.

En este contexto se han propuesto diversas medidas para reducir el sangrado quirúrgico, tanto medidas no específicas, con un grado de

recomendación E, como seleccionar el abordaje quirúrgico que permita un mejor control de la hemostasia, usar hipotensión controlada si es posible, asegurar la normotermia, restringir la hemodilución y mantener niveles de hematocrito que permitan evitar la transfusión sanguínea con un adecuado transporte de oxígeno y viscosidad sanguínea mientras se preserva la hemostasia, detectar precozmente el sangrado anormal que requiera hemostasia quirúrgica adicional y limitar a indicaciones estrictas el tratamiento anticoagulante (prevención de tromboembolismo venoso) incluso considerar no anticoagular si la terapia antiagregante no se interrumpe¹³ y específicas, consistentes en estrategias farmacológicas para la reducción del sangrado en cirugía, de uso tópico y de uso sistémico como la vasopresina y antifibrinolíticos sistémicos¹⁴.

En cuanto a la transfusión de plaquetas, decir que debido a que los antiagregantes plaquetarios tienen un efecto irreversible, el tratamiento de una hemorragia probablemente relacionada con los mismos solo es posible con plaquetas, debiéndose trasfunder tras el paso de 3 vidas medias del fármaco antiagregante para que no sean inactivadas por el mismo. Así, en el caso del clopidogrel cuya vida media son 4 horas, deberían transcurrir 12 horas desde la última dosis de clopidogrel (75 mg) aunque a partir de 6-8 horas se cree que hay seguridad en que las plaquetas transfundidas no son inactivadas¹¹. La transfusión de plaquetas sólo está indicada si la hemorragia puede repercutir en la vida del paciente, la bibliografía no la justifica de forma profiláctica para reducir o eliminar un posible incremento del sangrado ya que esta práctica no está exenta de riesgos. (Grado de recomendación C)¹⁶.

Bibliografía

- 1.- Lecompte T, Hardy JF. Antiplateletagents and perioperativebleeding. *Can J Anaesth.* 2006 Jun; 53(6 Suppl): S103-12. ([PubMed](#))
- 2.- Eikelboom JW, Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J* (2006) 8 Supl G, G38-45. ([pdf](#))
- 3.- Juan V. Llau, Raquel Ferrandis, Cristina López Forte. Antiagregantes y anticoagulantes: manejo del paciente quirúrgico anticoagulado. References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must purchase this article. *Cirugía Española.* Volumen 85, Suplemento 1, Junio 2009, Pag. 7-14. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 4.- P. Sierra, A. Gómez-Luque, J. Castillo, J.V. Llau. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). Abril 2011, volumen 58, suplemento 1. ([PubMed](#))
- 5.- Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, Orr WP, Foex P, Sear JW. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2007 May; 98(5): 560-74. Review. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 6.- Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Gómez-Luque A. Prevention of the renarrowing of coronary arteries using drug-eluting stents in the perioperative period: an update. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Oct 5; 6:855-67. ([PubMed](#)) ([pdf](#)) ([pdf2](#))
- 7.- Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker 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 May; 257(5): 399-414. Review. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 8.- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, Darvish B, Krook H, Swahn E, Eintrei C. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth.* 2010 Mar; 104(3): 305-12. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 9.- Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and

management. *AnesthAnalg*. 2008 Aug; 107(2): 570-90. Review. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

10.- Payne DA, Hayes PD, Jones CI, Belham P, Naylor AR, Goodall AH. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg*. 2002 Jun; 35(6): 1204-9. ([PubMed](#))

11.- 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 Sep; 99(3): 316-28. Epub 2007 Jul 23. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

12.- Petanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, CorsoPJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J*. 2005 Mar; 26(6): 576-83. Epub 2005 Feb 21. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

13.- Perioperative platelet transfusión: Recommendations of the agencefrançaisede sécurité sanitaire des produits de santé 2003: *Can J Anesth* 2005; 52:30-7. ([PubMed](#))

14.- José A. Páramo. Hemorragia, hemostasia y trombosis en cirugía. *CIR ESP*. 2009; 85 (Supl 1): 2-6. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

15.- James D; ACCP. The perioperative management of antithrombotic therapy. 8TH EDITION CHEST 2008: 133. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

16.- Charles Marc Samma, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). 2001. ([PubMed](#))

17.- Breet NJ, et al. Comparison of platelet function test in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010 Feb 24; 303(8): 754-62. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

Correspondencia al autor

MJ García Rodríguez

autor@anestesiario.org

MIR. Anestesia y Reanimación.

Hospital U. Gregorio Marañón Madrid.

[Publicado en AnestesiaR el 7 de julio de 2011](#)