

Artículo de Revisión

**ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS
Y RESULTADO PERIOPERATORIO**

RENATO CHACÓN A.*

Key words: Aspirin, clopidogrel, perioperative period, antiplatelet drugs.**INTRODUCCIÓN**

El enfrentamiento perioperatorio de pacientes que se encuentran recibiendo terapia con antiagregantes plaquetarios (AP) es cada vez más común para el anestesta y ello deriva no solamente de las múltiples indicaciones clínicas para efectuar dicha terapia, si no también de la ampliación del espectro de drogas que pueden ser utilizadas con tal fin.

El listado de condiciones patológicas que incluyen dentro de su tratamiento médico el uso de AP (Tabla 1), justifica el uso de esta terapia en la existencia de un estrecho vínculo entre la incidencia de accidentes cerebro y cardiovasculares agudos y dos fenómenos patológicos: inestabilidad de la placa de

ateroma y trombogenicidad de la sangre¹¹. Esta relación causal se encuentra avalada en una serie de estudios que tienden a demostrar que más de dos tercios de los eventos cardiacos súbitos (síndrome coronario agudo y muerte súbita)¹² y la mitad de los infartos miocárdicos perioperatorios^{13,14,15,16} son ocasionado por disrupción y trombosis de una placa ateromatosa inestable.

De este modo, el anestesta - y desde luego el cirujano - se enfrentan cada vez en forma más frecuente, al desafío del manejo perioperatorio de un paciente en terapia AP a través del uso de drogas individuales o combinadas. El dilema a resolver en tal situación es: continuar el tratamiento AP durante dicho período con el consiguiente mayor riesgo de sangrado quirúrgico o suspender dicha terapia con el riesgo aparejado de un accidente trombótico.

Durante muchos años, esta decisión no constituyó controversia alguna y los cirujanos "en general" - influidos por la recomendación de los anestesta "en general" - consistentemente suspendieron el tratamiento AP - habitualmente aspirina - entre 7 y 10 días previo a la cirugía, con el objetivo de realizarla libre del efecto de la droga, de manera de disminuir el riesgo de sangrado.

Tal decisión no ha tomado en cuenta algunos aspectos patológicos de capital relevancia: la placa ateromatosa suele encontrarse densamente infiltrada de macrófagos, lo cual da cuenta de signos de inflamación activa¹⁷. Existen múltiples gatillantes humorales, celulares y neurovegetativos que pueden desestabilizar esta placa y conducir al desarrollo de un trombo oclusivo¹⁶. De este modo, los síndromes coronarios agudos suelen estar vinculados con condiciones pro-inflamatorias y pro-trombóticas, que

Tabla 1. Indicaciones de terapia antiagregante plaquetaria

Indicaciones de terapia antiagregante plaquetaria
Prevención primaria de enfermedad cardiovascular ¹
Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular ²
Accidente vascular encefálico ³
Infarto agudo al miocardio ⁴
Síndrome coronario agudo ⁵
Ángor estable ⁶
Angioplastia percutánea ⁷
Cirugía de revascularización miocárdica ⁸
Enfermedad vascular periférica ⁹
Condiciones pro-trombóticas como la fibrilación auricular ¹⁰

* Hospital de Urgencia Asistencia Pública - Clínica Dávila.
Profesor Adjunto II, Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Santiago.

se expresan en aumento del fibrinógeno, proteína C-reactiva e inhibidor del activador del plasminógeno¹⁸. En el período perioperatorio existen fenómenos celulares y humorales característicos de la denominada “reacción de fase aguda” tales como aumento de la liberación de catecolaminas endógenas, aumento de la adhesión plaquetaria y disminución de la fibrinólisis, todos ellos fenómenos que agravan el riesgo de desestabilizar la placa aterosclerótica y por consiguiente de accidentes isquémicos^{19,15}. En tales condiciones de riesgo, es esperable que la terapia AP sea extremadamente útil y por lo tanto, aparece como razonable su continuación a través de dicho período aun a expensas de un mayor riesgo de sangrado.

Dicho de otra forma, la línea de pensamiento expresada en el párrafo anterior complejiza enormemente una decisión que hasta el momento se ha tomado en base a una sola variable: disminuir el riesgo de sangrado perioperatorio. La población de pacientes que se enfrenta en este escenario es en muchos casos de alto riesgo médico y quirúrgico, por lo que la definición de conductas al respecto debe tomar en cuenta varios aspectos que pudieran inclinar la decisión en uno u otro sentido, en la medida que ellos contribuyen al resultado final en morbilidad. Dentro de ellos indudablemente está el tipo o los tipos de AP que se utilizan.

CARACTERÍSTICAS Y APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS AP

Siendo la plaqueta un fragmento celular posible de ser estimulado a través de una serie de receptores de la membrana y mediadores citosólicos, el tratamiento AP consta de múltiples herramientas farmacológicas, que son utilizadas en diferentes condiciones clínicas. Los grupos farmacológicos y sus drogas respectivas se encuentran enumerados en la Tabla 2.

1- Bloqueadores de la ciclo-oxigenasa 1

Muchos de los antiinflamatorios no esteroideos bloquean en forma reversible las enzimas ciclo-oxigenasa 1 y 2 ejerciendo efecto anti-inflamatorio por un lado y alterando la función plaquetaria en mayor o menor medida por el otro. Sin embargo, la droga más representativa de este grupo es la aspirina (ácido acetilsalicílico), cuyo mecanismo de acción es la inactivación irreversible de la ciclo-oxigenasa 1, enzima involucrada en la síntesis de tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria²⁰.

Tabla 2. Antiagregantes plaquetarios

Grupo farmacológico	Drogas
Bloqueadores de la ciclo-oxigenasa 1	Aspirina
Tienopiridinas	Ticlopidina Clopidogrel Prasugrel Cangrelor Ticagrelor
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Dipiridamol Cilostazol
Antagonistas del receptor GP IIb/IIIa	Abciximab Tirofiban Eptifibatide

Dada la inactivación irreversible de la enzima, el efecto de la aspirina sólo puede ser revertido por la generación de nuevas plaquetas, fenómeno que toma entre 7 y 10 días si se pretende el recambio de la población completa. Sin embargo la capacidad de agregación es parcialmente recuperada dentro de un plazo de 4 a 5 días de suspendida la medicación²¹, condición que pudiera ser aceptable para muchos tipos de cirugía.

En el sentido contrario, el uso de aspirina en prevención secundaria ha demostrado reducir las muertes de origen vascular en un 15% y los eventos vasculares no fatales (infarto agudo al miocardio o accidente vascular encefálico) en pacientes de alto riesgo en aproximadamente un 30%^{4,22}. Esta poderosa evidencia, ha hecho que muchos autores sugieran que la terapia con aspirina como prevención secundaria no deba ser nunca suspendida a lo largo de la vida del paciente²³.

En la actualidad, no existe ningún AP 100% efectivo en la prevención de eventos adversos trombóticos²⁴ y la aspirina no es una excepción. Sin embargo, la incidencia de “resistencia a la aspirina verdadera” - definida como la incapacidad de la droga de inhibir la ciclo-oxigenasa 1 - es muy baja, siendo estimada por algunos autores en un 1 a 2%²⁵.

Sin perjuicio de ello, algunas referencias estiman que hasta un 30% de individuos tratados con dosis inferiores a 300 mg al día, pueden presentar una respuesta inadecuada a la droga y ser susceptibles de falla del tratamiento²⁶, cifra preocupante puesto que este fenómeno puede estar asociado a eventos adversos graves como infarto al miocardio, oclusión de puentes aorto-coronarios, oclusión de puentes arteriales periféricos y muerte de origen vascular.

Probablemente la causa más frecuente de res-

puesta inadecuada a la aspirina es la no adhesión al tratamiento (hasta 40% en algunas series)²⁷, situación que incluso puede condicionar mayor riesgo por el fenómeno de rebote en la activación plaquetaria descrito al suspender bruscamente una terapia adecuadamente indicada²⁸.

En el otro extremo, existe un grupo de pacientes que ha mostrado respuesta insuficiente a la aspirina a pesar de recibir dosis adecuadas de ella, y que han sido denominados paciente portadores de "alta reactividad plaquetaria" (HPR en inglés), fenómeno demostrado *in vitro*, cuya expresión clínica en forma de trombosis suele ser bastante tardía²⁹.

Existen varios posibles mecanismos de alta reactividad plaquetaria, dentro de los cuales se debe considerar: polimorfismo genético del receptor glicoproteico plaquetario, existencia de alelos de la ciclo-oxigenasa 1 o de un recambio aumentado de la población plaquetaria. Sin embargo, no debe olvidarse que mucho más cercano al terreno de lo clínico, todas aquellas situaciones de alto estrés, inflamación y liberación de catecolaminas dentro de las cuales ciertamente se encuentra el período perioperatorio no sólo condicionan inestabilidad de la placa aterosclerótica, si no también aumento de la reactividad plaquetaria³⁰.

2- Tienopiridinas

A este grupo de AP pertenecen una serie de drogas que tienen en común ejercer su efecto inhibidor de la plaqueta actuando sobre uno de los tres receptores de ADP presentes en su superficie: el receptor P2Y₁₂. Debido a este hecho, existe una gran variedad de drogas del mismo grupo, por lo que es necesario analizar cuáles de ellas constituyen un aporte real en la actualidad y deberemos enfrentar más frecuentemente en el manejo perioperatorio.

La primera droga clínicamente disponible de este grupo fue la ticlopidina, cuyos severos efectos colaterales (anemia aplásica y neutropenia severa) significaron su reemplazo por el clopidogrel, poseedor de un perfil clínico más seguro.

Teniendo entonces al clopidogrel claramente instalado en el mercado con sus indicaciones específicas, analicemos escuetamente que aportan o eventualmente aportarán las otras drogas de este grupo en caso de demostrarse su utilidad clínica:

- El prasugrel: tiene un efecto de inhibición irreversible del receptor P2Y₁₂ que es similar al del clopidogrel, pero se diferencia de éste principalmente en que su conversión al metabolito activo requiere solamente de un paso enzimático a nivel hepático, lo cual disminuye la variabilidad

de su efecto clínico y lo hace menos susceptible a interacción con otras drogas. En concordancia con ello, existen reportes que dan cuenta de un inicio de acción más rápido, niveles de metabolito activo más altos y menor variabilidad de la inhibición plaquetaria observada, en comparación con los obtenidos cuando se utiliza clopidogrel³¹. Sin embargo, - y a pesar de este perfil aparentemente más confiable - la incorporación de esta droga al uso clínico habitual aún espera la realización de los estudios que avalen su superioridad, sobre todo considerando que los estudios en fase III han mostrado un significativo aumento de la incidencia de sangrado mayor como evento adverso³².

- El cangrelor y el ticagrelor: son inhibidores reversibles del receptor P2Y₁₂, el primero de administración endovenosa y el segundo de administración oral, por lo cual, su escenario de utilidad clínica parece ser el del manejo agudo del paciente con riesgo isquémico. Es improbable que ambas drogas se usen en el manejo antitrombótico crónico (la primera por ser de uso endovenoso y la segunda por requerir doble dosis diaria), pero ambas puedan ser utilizadas como agente intermedio entre la suspensión del clopidogrel y la realización de la cirugía en pacientes de alto riesgo, dado que ambas tienen vidas medias y tiempos de acción cortos^{33,34}. Sin embargo este uso clínico debe aún ser validado por las investigaciones correspondientes.

Sin embargo, por el momento el clopidogrel es la droga de uso clínico actual dentro de las tienopiridinas y en consecuencia, la droga cuyo uso perioperatorio vamos a tener que enfrentar más frecuentemente y cuyo conocimiento más profundo es necesario.

El clopidogrel inhibe irreversiblemente el receptor P2Y₁₂, por lo cual pese a su vida media corta (4 h) su efecto perdura durante toda la vida de la plaqueta, es decir por 7 días. De este modo, la reversión del efecto señalado se logra solamente esperando el recambio de la población plaquetaria o mediante la transfusión de concentrados plaquetarios en la medida que no exista droga activa a nivel plasmático³⁵. La inhibición de la agregación plaquetaria alcanza un nivel de aproximadamente 40 a 60% después de 3 a 7 días de administración diaria de 75 mg de la droga, pero este tiempo de latencia puede ser significativamente acortado mediante el uso de una dosis de carga inicial de 300 a 600 mg³⁶. El clopidogrel es una pro-droga y por lo tanto no tiene efecto directo sobre la actividad plaquetaria. Luego de una dosis oral es absorbido, presentando

una biodisponibilidad cercana a 50%³⁷, posterior a lo cual es metabolizado a nivel hepático en un doble paso enzimático dependiente del sistema citocromo-P450, a un metabolito activo de vida media muy corta, que es responsable de su efecto farmacológico³⁸. Este proceso metabólico ha demostrado tener una gran variabilidad inter-pacientes, lo cual unido a su poca biodisponibilidad, redundando en gran inconstancia en su efecto clínico³⁹.

De este modo, si bien existe evidencia consistente que demuestra que el uso de clopidogrel disminuye el riesgo de infarto agudo al miocardio en pacientes portadores de ángor inestable en un 18% y el riesgo de trombosis del *stent* coronario y de accidentes vasculares encefálicos recurrentes en un 30%^{40,41,42}, en el sentido contrario existen algunos reportes que dan cuenta de una sustancial proporción de pacientes (hasta 31% en algunas series) que no demuestran una respuesta AP adecuada, recibiendo dosis habituales de la droga^{43,44}.

Esta suerte de “resistencia a la droga” pudiera relacionarse con un fenómeno de “alta reactividad plaquetaria” similar al de la aspirina con todos sus condicionantes, sin embargo, al menos en parte, debe tener relación con las características farmacocinéticas descritas.

3- Inhibidores de la fosfodiesterasa

Un ejemplo de estos fármacos es el dipiridamol, que produce un aumento de la concentración intracelular de AMPc, que deriva en una disminución de la captación de adenosina por la plaqueta. Si bien posee un efecto AP bien definido, su efecto vasodilatador (con el consabido riesgo de robo coronario), reduce su ámbito de acción clínica a un restringido grupo de pacientes en que se busca prevención de eventos isquémicos cerebrales.

4- Antagonistas del receptor glicoproteico IIb/IIIa

El receptor GP IIb/IIIa se encuentra involucrado en la fase final de conformación del coágulo estable, a través de su unión con el fibrinógeno y la creación de puentes de fibrina entre las plaquetas activadas.

Estos agentes (abciximab, tirofiban y eptifibatide), debido a su corta vida media, son drogas de uso endovenoso en infusión, utilizados generalmente como prevención de trombosis inmediata de *stents* coronarios, prescritos por 24 a 48 horas después de una angioplastia percutánea⁴⁵. Al no tratarse de drogas que se utilicen para prevención crónica de accidentes isquémicos, es muy improbable que un paciente se presente a cirugía bajo su efecto tera-

péutico. Sin embargo, esas mismas características farmacocinéticas hacen posible que ellas también puedan ser utilizadas como agente intermediario entre una droga y otra, en pacientes de alto riesgo que deben ser sometidos a cirugía con ventanas mínimas de suspensión de su terapia AP. Desde luego, igual que en el caso del cangrelor y el ticagrelor, esta utilidad clínica debe ser demostrada con estudios pertinentes.

Al analizar las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas de los cuatro grupos de drogas involucrados se puede sacar algunas conclusiones respecto a cuál es el escenario posible de enfrentar en el período peri-operatorio de un paciente bajo afecto AP:

- La probabilidad de enfrentar dicho período en tratamiento AP con dipiridamol se circunscribe a un pequeño número de pacientes bajo prevención de accidentes isquémicos cerebrales. Si aún así se diera esta condición, su $V_{1/2}$ terminal de 19 horas permite esperar la conclusión del efecto clínico para realizar la cirugía, salvo en condiciones de emergencia quirúrgica.
- Del mismo modo, la probabilidad de enfrentar a un paciente en tratamiento AP con antagonistas del receptor GP IIb/IIIa es poca, considerando que por su forma de administración se utilizan principalmente en síndromes coronarios agudos y en el período inmediatamente posterior a una angioplastia percutánea con instalación de *stent* coronario. Si se diera tal situación, la indicación de realizar la cirugía se encuentra acotada solamente a condiciones de emergencia quirúrgica, debido a que un *stent* recién instalado es equivalente a una placa coronaria inestable, con el riesgo aparejado de trombosis intra-*stent*, la cual se relaciona con un altísimo riesgo de infarto y muerte.
- El escenario más probable de enfrentar en el perioperatorio, son los pacientes en tratamiento preventivo primario con aspirina o tratamiento preventivo secundario con aspirina sola, con clopidogrel solo o la mezcla de ambas drogas. La Tabla 3 muestra diferentes cuadros clínicos que requieren prevención secundaria y la indicación de terapia AP sugerida según la literatura⁴⁶.

De las dos condiciones anteriores, la más compleja es la prevención secundaria, porque es la que implica mayor riesgo dependiendo de cual sea nuestra decisión de conducta clínica.

Además, de acuerdo a lo que se ha señalado al analizar las características de ambas drogas, tanto en la prevención primaria como secundaria, en pacientes con tratamiento bien llevado, existe

Tabla 3. Esquemas de prevención secundaria de acuerdo al cuadro clínico

Enfermedad arterial periférica	Monoterapia de por vida con aspirina o clopidogrel
Accidente vascular encefálico	Monoterapia de por vida con aspirina o clopidogrel
Síndrome coronario agudo	Terapia de por vida con aspirina, asociada a clopidogrel durante los primeros 12 meses
Stent coronario en enfermedad coronaria estable	Terapia de por vida con aspirina, asociada con clopidogrel por 4 semanas (<i>stent</i> metálicos) o al menos 12 meses (<i>stent</i> medicados)

la posibilidad de que el efecto antiagregante plaquetario se encuentre en niveles suficientes o insuficientes al momento de decidir la conducta. Así mismo, a pesar de los esfuerzos realizados, no se ha desarrollado un sistema de monitorización confiable de la actividad plaquetaria al lado de la cama del paciente y tampoco existe un nivel medible de actividad plaquetaria demostrado, que se pueda relacionar en forma confiable con un resultado clínico.

A modo de ejemplo, cuando manejamos un paciente con tratamiento anticoagulante oral, contamos con un examen validado (el INR) que pondera la actividad anticoagulante, sabemos los niveles que debemos alcanzar para que dicha terapia sea efectiva y también sabemos a qué nivel de dicho examen debemos revertir si deseamos operar al paciente en forma segura. Cuando manejamos un paciente con terapia antiplaquetaria no se cuenta con ninguna de estas condiciones.

RIESGO HEMORRÁGICO DE MANTENER EL TRATAMIENTO AP DURANTE EL PERIOPERATORIO

El análisis del riesgo hemorrágico perioperatorio bajo efecto AP requiere la ponderación de al menos dos factores: el tipo de tratamiento AP que está recibiendo el paciente y el tipo de cirugía al que será sometido.

1- Pacientes en tratamiento con aspirina

Un metanálisis de 474 estudios que evaluaron el impacto de bajas dosis de aspirina sobre el sangrado perioperatorio, mostró que estos pacientes presentaban un riesgo hemorrágico 1,5 veces mayor, sin poder demostrar que este aumento impactara negativamente en la morbilidad quirúrgica⁴⁷. El resultado de este metanálisis en términos del impacto en el resultado final, pudiera estar influenciado por el hecho que un número importante de los estudios enrolados incluyeron cirugías de bajo

riesgo general de sangrado como cirugía dental, oftalmológica (de cámara anterior del ojo), de víscera hueca abdominal, endoscopías, biopsias o instalación de catéteres de diálisis.

Diferentes estudios, en distintos escenarios quirúrgicos, muestran resultados variables: en cirugía vascular el trabajo de Neilipovitz⁴⁸ mostró un aumento de sólo el 2,46% en la incidencia de complicaciones hemorrágicas; en cirugía ortopédica Nuttall⁴⁹ demostró un aumento de la tasa de sangrado en artroplastia de cadera, pero Manning⁵⁰ no mostró aumentos semejantes en osteosíntesis de fracturas de cuello femoral, ni el propio Nuttall⁵¹ pudo mostrar resultados similares en cirugía de columna vertebral con fusión de múltiples niveles; en el ambiente oftalmológico Kallio⁵² no reporta sangrados que signifiquen eventual compromiso visual, pero su estudio se refiere a la realización de los bloqueos peri o retro-bulbares; en cirugía de la cavidad oral Valerin⁵³ demuestra que las medidas de hemostasia local fueron suficientes para controlar el sangrado quirúrgico.

En contraposición con este grupo de estudios, parece haber otro grupo de cirugías en que el uso de aspirina durante el perioperatorio se traduce en un aumento significativo en la tasa de sangrado o repercute negativamente en la morbilidad. Una revisión de Belisle⁵⁴ de 50 trabajos en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, mostró un aumento de 300 ml en el sangrado promedio postoperatorio; en la misma línea un estudio realizado en pacientes sometidos a amigdalectomía⁵⁵, demostró una tasa de reoperaciones por sangrado 7,2 veces superior en pacientes que estaban recibiendo aspirina en relación a los que recibieron paracetamol; en cirugía resectiva trans-uretral de próstata⁵⁶, los requerimientos de transfusión sanguínea aumentaron 2,7 veces respecto al grupo control pero más importante aún, esta serie reporta 2 muertes relacionadas con sangrado postoperatorio; en neurocirugía intracaneal⁵⁷, el uso de aspirina ha sido relacionado con un aumento en el riesgo de desarrollar un hematoma intracerebral, también existiendo en este caso una relación entre esta complicación y la

incidencia de mortalidad.

De este último grupo de cirugías, donde la literatura tiende a encontrar mayor relación entre el uso de aspirina perioperatoria y la incidencia de complicaciones severas, podemos distinguir en un extremo algunas en que la coincidencia entre cirugía y aspirina es muy poco probable como la amigdalectomía y en el otro extremo otras en que dicha coincidencia es casi la regla, como es el caso de la cirugía cardíaca.

La cirugía cardíaca coronaria es el procedimiento quirúrgico más estudiado en relación a los efectos de la aspirina perioperatoria, dado que se trata de una población de pacientes en que el efecto antitrombótico de la droga es útil durante el período preoperatorio en los lechos vasculares enfermos y postoperatorio en la permeabilidad de los puentes (especialmente los venosos) y en que, por otro lado, ese mismo efecto en el intraoperatorio puede contribuir a agravar una siempre inestable condición hemostática. En este escenario quirúrgico, existe una amplia variedad de estudios, con diversa calidad metodológica, cuyos resultados también son contrastantes. Es así como al analizar los trabajos que estudian la influencia del uso de aspirina preoperatoria sobre los requerimientos de transfusión de hemoderivados, existe una lista igualmente amplia de autores que reportan que el uso de la droga aumenta dichos requerimientos^{58,59,60,61}, como de autores que reportan que no existe tal influencia^{62,63,64,65}, incluso llamando la atención autores como Ferraris, que tienen diferentes trabajos de su autoría con resultado contrapuestos.

Resumiendo los resultados obtenidos en diversos estudios, se puede señalar que:

- Los estudios que indagan la relación entre uso de aspirina preoperatoria y aumento significativo de las tasas de sangrado intra y postoperatorias no demuestran consistentemente esta relación.
- Aun demostrándola, algunos de estos estudios fallan en comprobar que dicho aumento del sangrado incida finalmente en la morbimortalidad.
- Parece ser que en neurocirugía, cirugía resectiva transuretral de próstata, amigdalectomía y en forma menos categórica en cardiocirugía, esta relación es más clara e incide en el resultado final.

2- Pacientes en tratamiento con terapia dual (aspirina + clopidogrel)

Es esperable que la adición de un segundo agente AP que actúa por una vía complementaria, se traduzca en un aumento de las pérdidas sanguíneas si esta terapia es mantenida durante el período pre-

operatorio inmediato.

La gran mayoría de los estudios que exploran este efecto se han realizado en el contexto de la cirugía cardíaca. En este escenario, la medicación con clopidogrel durante los últimos 4 días previos a cirugía de revascularización miocárdica ha demostrado ser un predictor independiente de: reoperación (en los trabajos de Kapetanakis⁶⁶ [OR:4,9] y de Yende⁶⁷ [OR:6,9]), transfusión de hemoderivados (en el trabajo de Chu⁶⁸ [OR:4,2]) y tiempo de estadía en UCI (también en el trabajo de Chu [OR:3,14]).

Existen pocos estudios sobre el efecto perioperatorio de la inclusión de clopidogrel en la terapia AP en el ambiente de la cirugía no cardíaca. La mayoría de ellos se han realizado en pacientes que han sido sometidos a un procedimiento quirúrgico luego de haber recibido el implante de un *stent* coronario.

Wilson⁶⁹ incluyendo cirugía vascular, ortopédica y visceral, usó terapia dual y demostró un aumento de la tasa transfusional desde un 38,5% a un 42,6%, cambio que clínicamente no parece relevante; Ernst⁷⁰ en pacientes sometidos a fibrobroncoscopia y biopsia transbronquial, demostró una tasa de complicaciones hemorrágicas muy superior en los pacientes recibiendo terapia dual (89%) respecto a un grupo control sin AP (3,4%), aunque todos los casos pudieron ser controlados por la misma vía endoscópica y ninguno requirió transfusión de hemoderivados.

Qureshi⁷¹ en pacientes neuroquirúrgicos reporta 7 casos que en relación a procedimientos neurointervencionales desarrollaron hemorragia intracerebral fatal, estando en tratamiento AP con clopidogrel, sin embargo, 6 habían recibido aspirina y todos habían recibido además heparina y abciximab, lo cual evidentemente dificulta interpretar los resultados.

En resumen, aparentemente el uso de clopidogrel aumenta la tendencia hemorrágica prácticamente en todos los ambientes quirúrgicos, sin embargo la incidencia que ello tiene sobre la morbimortalidad nuevamente es disímil, y aca también en la cardio y neurocirugía el impacto sobre la morbimortalidad parece ser más evidente.

RIESGO HEMORRÁGICO *VERSUS* RIESGO TROMBÓTICO DEL USO DE ASPIRINA EN EL PERIOPERATORIO

El citado trabajo de Neilipovitz⁴⁸ en pacientes sometidos a cirugía vascular, hace un interesante ejercicio teórico de "análisis de decisión", en base a pacientes sometidos a revascularización de extre-

midades inferiores, planteando 5 posibles complicaciones derivadas de la continuación o la suspensión de la terapia AP con aspirina durante el perioperatorio: infarto agudo al miocardio, accidente vascular encefálico trombótico, accidente vascular encefálico hemorrágico, hemorragia digestiva alta y hemorragia incisional. Una vez planteados estos escenarios, asume determinados niveles de incidencia para cada uno de ellos y un nivel de mortalidad asociado, de acuerdo a los datos sobre el tema encontrados en MEDLINE.

Los resultados obtenidos en términos de incidencia de complicaciones no son sorprendentes: la tasa de infartos al miocardio y accidentes cerebrovasculares trombóticos es más alta en el grupo que teóricamente suspende la aspirina y la tasa de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, hemorragia digestiva y hemorragia de la herida operatoria más alta en el grupo que mantiene la droga. Sin embargo, cuando a cada una de ellas se le asocia un determinado nivel de mortalidad, el resultado es que en el grupo que suspende la aspirina se debería obtener una tasa de mortalidad global de 2,78%, *versus* un 2,05% en quienes la mantienen. A pesar de ser un trabajo que "teoriza" el resultado en diferentes escenarios clínicos, esta publicación plantea que las complicaciones hemorrágicas van a ser más frecuentes en los pacientes que continúan la terapia AP y las complicaciones trombóticas en el caso contrario, cosa que parece más o menos lógica. Pero más importante aún, plantea que la mortalidad asociada a los eventos trombóticos peri-operatorios es mayor que la asociada a los eventos hemorrágicos, por lo cual - atendiendo su tasa global - la conducta clínica de mantener la terapia AP sería más adecuada.

En 2002 Mangano⁷² publicó un estudio que ayudó a cambiar la conducta postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, la cual hasta ese entonces consideraba iniciar el uso de aspirina después de 48 horas de concluida la cirugía, asumiendo que durante esas 48 horas iniciales, el paciente presenta una coagulación *per se* alterada. Este estudio multicéntrico y prospectivo incluyó a 5.022 pacientes que sobrevivieron las 48 horas postoperatorias: 3.001 de ellos recibieron aleatoriamente 80 a 650 mg de aspirina dentro de las primeras 48 horas del postoperatorio y el resto después de este período. El resultado de las complicaciones observadas comparando el grupo que recibió aspirina en forma precoz *versus* el grupo control fue una incidencia de infarto agudo al miocardio de 2,8% *vs* 5,4%, ($p < 0,001$), de accidente vascular encefálico de 1,3% *vs* 2,6% ($p = 0,1$), de falla renal aguda de 0,9% *vs* 3,4%, ($p <$

0,001), de infarto intestinal de 0,3% *vs* 0,8% ($p = 0,01$) y una mortalidad global de 1,35 *vs* 4% ($p < 0,001$). El estudio demuestra que el uso precoz de aspirina en este escenario reporta muchos más beneficios que riesgos, motivo por el cual la conducta habitual hoy es el inicio de la terapia AP con aspirina dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio, lo que produce evidentes efectos favorables para el paciente.

En 2005 Sun⁷³ plantea la interrogante respecto al período preoperatorio: ¿Debe ser suspendida la aspirina previa a la cirugía de revascularización miocárdica? En su análisis, él plantea argumentos en favor y en contra de continuar dicha terapia en el período inmediatamente previo a la cirugía.

Entre los argumentos a favor de descontinuar la aspirina:

- La mayoría de los trabajos que demuestran un aumento de la tasa transfusional en relación al uso de aspirina, son prospectivos, aleatorios y con un "n" suficiente como para otorgarles poder estadístico. Esto es, una calidad metodológica que habitualmente no pueden exhibir los estudios que no demuestran un aumento de la tasa transfusional.
- Existe evidencia clara que el uso de aspirina dentro de las primeras 48 horas del postoperatorio mejora la viabilidad de los puentes coronarios y la sobrevida del paciente, en cambio, es controversial señalar que el uso de aspirina preoperatoria incida en la viabilidad de dichos puentes.

Entre los argumentos a favor de continuar la aspirina:

- Aunque efectivamente no es claro que el uso de aspirina preoperatoria mejore la viabilidad de los puentes coronarios, existe evidencia de que reduce la mortalidad perioperatoria hasta en un 45%.
- Es probable que además el uso de aspirina preoperatoria prevenga accidentes cerebrovasculares y coronarios durante todo el perioperatorio, incluyendo el período en que el paciente se encuentra a la espera de su resolución quirúrgica.
- Pudiera plantearse que el aumento del sangrado perioperatorio esté relacionado al uso de dosis altas de aspirina, bastante superiores a las dosis bajo los 100 mg diarios de uso habitual actualmente en prevención secundaria.

En el mismo sentido Bybee⁷⁴ estudió prospectivamente 1.636 pacientes sometidos a una primera cirugía de revascularización miocárdica, comparando un grupo que recibe aspirina en los 5 días

previos con otro que no lo hace. Los objetivos evaluados son: tasa de reoperación por sangrado, índice transfusional, tasa de eventos isquémicos cerebrovasculares y mortalidad hospitalaria. Los resultados mostraron que mientras la tasa de reoperación y los requerimientos transfusionales no aumentaron significativamente con el uso de aspirina preoperatoria (OR: 1,02, $p = 0,96$ y OR: 1,19, $p = 0,22$ respectivamente) y la incidencia de eventos cerebrovasculares disminuyó aunque sin significancia estadística (OR: 0,67, $p = 0,67$), sí se observó una disminución estadísticamente significativa de 61% en la mortalidad por cualquier causa (1,7% vs 4,4%, OR: 0,37, $p = 0,004$).

En resumen, el análisis de los pros y contras del uso de aspirina en el perioperatorio permite algunas conclusiones:

- La gran mayoría de trabajos que estudian esta controversia se han realizado en el contexto de la cirugía cardíaca, sin embargo, no existe razón para pensar que sus resultados no puedan ser extrapolados a otro tipo de cirugías.
- El aumento del sangrado perioperatorio en relación al uso de aspirina (expresado como un aumento de la tasa transfusional o como un aumento en la incidencia de re-operaciones por sangrado), no ha podido ser consistentemente demostrado en los diferentes estudios.
- Actualmente, en el contexto de la cirugía cardíaca, la norma es el inicio postoperatorio precoz del tratamiento AP con aspirina, considerando que existe evidencia poderosa de que esta conducta ayuda a la preservación de los puentes coronarios y disminuye la mortalidad. También en este caso no existe razón para pensar que esta conducta no es extrapolable a otro tipo de cirugías.
- Así como los estudios no son consistentes en demostrar complicaciones hemorrágicas derivadas de la mantención de la terapia AP con aspirina durante el preoperatorio inmediato, sí lo son en demostrar menor incidencia de accidentes isquémicos y mortalidad global.

EL PROBLEMA DE LOS STENT CORONARIOS

Si en el año 2007 se instalaban 4 millones de *stents* anualmente⁷⁵, es muy probable que 5 años después esa cifra haya crecido en forma importante. Se calcula que el 5% de los pacientes en los que se instala un *stent*, requerirán una cirugía no cardíaca dentro del plazo de un año de dicho implante⁷⁶.

La angioplastia coronaria percutánea es un pro-

cedimiento mínimamente invasivo que ha intentado convertirse en una alternativa a la cirugía de revascularización miocárdica. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes que presentó la técnica en sus inicios (previo al uso extendido de *stents*) fue la alta tasa de reestenosis, que hacía que esta solución terapéutica, más que una alternativa a la cirugía, fuera un procedimiento que simplemente retrasaba la terapia quirúrgica definitiva.

La introducción de los *stents* metálicos redujo la frecuencia de reestenosis, pero su nivel se estabilizó en un 15 a 30%, porcentaje aún prohibitivamente alto^{77,78}. Este fenómeno se debe, al menos en parte, a que la instalación del *stent* lesiona extensamente el endotelio del vaso y sus fijaciones pueden penetrar hasta la capa media, induciendo actividad inflamatoria y de coagulación, condiciones que aumentan el riesgo de trombosis *intra-stent* al menos hasta que su superficie se ha reendotelizado.

La incorporación de la terapia dual (aspirina + clopidogrel) inmediatamente después del procedimiento, ha significado disminuir la tasa de reestenosis a un nivel cercano a 1%. Para ello, las guías del American College of Cardiology/American Heart Association⁷⁹, señalan que los *stent* metálicos requieren al menos 1 mes de terapia dual para la prevención de la trombosis *intra-stent* precoz y posteriormente terapia de por vida con aspirina como droga única.

La ulterior incorporación de los *stent* medicados persiguió agregar una nueva herramienta que minimizara el proceso de reestenosis y la necesidad de reintervención sobre las coronarias. Los *stents* medicados de primera generación más frecuentemente usados se encuentran recubiertos de sirolimus o paclitaxel, drogas con propiedades inmunosupresivas y antitumorales, cuya acción pretende inhibir la proliferación celular en la malla del dispositivo y consecuentemente el desarrollo de estenosis⁸⁰. Sin embargo, las mismas propiedades inhibitorias de la proliferación celular, ejercen efecto sobre las células endoteliales postergando la reendotelización y, en consecuencia, manteniendo la superficie del *stent* como una "superficie trombogénica" durante un período mayor de tiempo. Esto significa que la terapia dual debe ser mantenida durante un período mayor de tiempo.

Se debe considerar además que la Food and Drug Administration aprobó como indicaciones del uso de *stent* medicados lesiones de baja complejidad, esto es, lesiones coronarias diagnosticadas recientemente de menos de 28-30 mm de longitud ubicadas en vasos nativos pequeños (2,5-3,5 mm de diámetro) en pacientes estables sin condiciones médicas severas (esto es, lesiones de bajo riesgo

en pacientes de bajo riesgo)⁸¹. Sin embargo, en los años posteriores a esta recomendación se han instalado muchos *stents* en lesiones complejas (por ejemplo, largas o bifurcadas) y en pacientes con gran co-morbilidad^{82,83}, lo cual aparentemente ha redundado en tasas más altas de trombosis *intras-tent*.

Después de la generalización indiscriminada de la instalación de *stents*, se cambiaron algunas conductas clínicas. Por una parte, la guía de la European Society of Cardiology publicada en el año 2005⁸⁴, ya establecía como plazos de uso de terapia dual 3 a 4 semanas para los *stent* metálicos y 12 meses para los *stent* medicados. Por otra, el reporte del American College of Cardiology/American Heart Association del año 2006, recomendaba 1 mes de terapia dual para los *stent* metálicos, 3 meses para los *stent* medicados con sirolimus, 6 meses para los medicados con paclitaxel y 12 meses en caso que el paciente no tuviera un riesgo mayor de sangrado⁸⁵. Ahora, dado que los *stents* medicados están siendo instalados en lesiones de alto riesgo, en que la literatura reporta endotelización retardada, reacciones de hipersensibilidad local y trombosis tardía, el ACC/AHA coincide con su par europeo en recomendar la prolongación del período de uso de terapia dual a 1 año en el caso de los *stents* medicados.

Varios estudios han demostrado que tras la instalación de *stents* coronarios una terapia dual es superior a una monoterapia AP. De ellos, probablemente uno de los más relevantes es el ya citado estudio PCI.CURE⁴⁰, que en forma aleatoria administró a un grupo a recibir aspirina + clopidogrel y a otro aspirina + placebo durante los 400 días posteriores a la instalación de un *stent* medicado, observándose la incidencia de infarto agudo al miocardio, necesidad de revascularización quirúrgica y muerte de origen cardiovascular. El resultado demostró una disminución de un 30% de la tasa global de complicaciones a los 400 días de observación en el grupo tratado con clopidogrel.

Este resultado se confirma con la publicación de Eisenstein⁸⁶, que estudió 4.666 pacientes sometidos a la instalación de un *stent* metálico o un *stent* medicado y después de 6 meses, en forma aleatoria recibieron aspirina sola o aspirina + clopidogrel, formando cuatro grupos: *stent* metálico tratado con aspirina, *stent* metálico tratado con terapia dual, *stent* medicado tratado con aspirina y *stent* medicado tratado con terapia dual. Los resultados observados (tasa de infarto agudo al miocardio y muerte de origen cardiovascular) mostraron una tendencia diferente dependiendo del tipo de *stent* instalado. Así, los dos grupos con *stent*

metálico obtuvieron curvas de pendiente similar, no diferenciándose a los 24 meses ni en incidencia de infarto ni en mortalidad. Por el contrario, en los pacientes portadores de *stent* medicados el uso de clopidogrel en la terapia fue un indicador significativo de menor tasa de infarto o muerte a los 24 meses (3,1% vs 7,2%, $p = 0,02$), lo cual no hace más que confirmar que la terapia dual en pacientes portadores de *stent* medicados debe ser más prolongada.

De acuerdo a lo anteriormente señalado ¿Cuáles son las consecuencias de suspender la terapia antiplaquetaria?:

- En el estudio BASKET-LATE⁸⁷, los pacientes fueron seguidos durante un año después de la suspensión del clopidogrel. Los pacientes portadores de *stent* medicados presentaron una tasa de eventos cardiacos de 4,9% y los pacientes portadores de *stent* metálicos de tan sólo un 1,3%. Lo más preocupante de este estudio es que relacionó la ocurrencia de una trombosis *intrastent* con una incidencia de infarto o muerte de un 88%.
- El registro PREMIER⁸⁸, comprobó que 1 de cada 7 pacientes suspende la terapia con clopidogrel dentro del mes posterior a la instalación de un *stent* medicado. Aquellos pacientes que suspenden dicha terapia en forma prematura, presentan nueve veces mayor riesgo de morir dentro de los primeros 11 meses después del procedimiento (7,5% vs 0,7%, $p < 0,0001$).

PACIENTES PORTADORES DE STENT Y CIRUGÍA

Existen varios reportes de series de pacientes sometidos a una cirugía no cardiaca poco tiempo después de la instalación de un *stent* metálico. Kaluzá⁸⁹, encuentra una tasa de mortalidad perioperatoria de 32% en un grupo de 25 pacientes que fueron sometidos a cirugía no cardiaca dentro de las 2 semanas posteriores a la instalación de un *stent* metálico. De estas muertes, el 75% fueron atribuidas a complicaciones cardiacas. Además, en esta serie, un paciente sobrevivió un infarto perioperatorio luego de ser sometido a una angioplastia de emergencia. En este mismo estudio, no hubo mortalidad perioperatoria en el grupo de pacientes que fue sometido a cirugía no cardiaca después de 2 semanas de la instalación del dispositivo.

Sharma⁹⁰ encuentra una tasa de mortalidad de 26% en 27 pacientes sometidos a cirugía dentro de las 3 semanas posteriores a la instalación de un *stent* metálico, en comparación con una mortalidad

de 5% en los 20 pacientes que fueron operados después de dicho período. Resultados similares encuentra Leibowitz⁹¹, con un 24% de mortalidad en aquellos que fueron operados en las primeras 2 semanas después del procedimiento, comparado con un 9% en quienes fueron operados con posterioridad a dicho plazo.

Algunos autores sugieren incluso un lapso libre de cirugía más prolongado, dados los resultados de sus observaciones. Wilson⁹² refiere una tasa de mortalidad de 4% en pacientes sometidos a cirugía dentro de las 6 semanas de la instalación del *stent*, no reportando mortalidad en el grupo que fue intervenido más allá de las 6 semanas señaladas. Reddy⁹³ en cambio refiere una mortalidad casi 6 veces mayor (25%) en el grupo operado dentro de las 6 semanas y tampoco reporta mortalidad en el grupo que esperó 6 semanas para someterse a una cirugía no cardíaca.

Es posible presumir que la interrupción de la terapia antiplaquetaria por temor a complicaciones hemorrágicas juegue algún rol en la obtención de resultados tan malos en pacientes operados durante el período más vulnerable tras un *stent* metálico recientemente instalado. Lamentablemente, no todos los estudios entregan información respecto al número de pacientes en que dicho tratamiento fue suspendido en el perioperatorio. Sin embargo, en aquellos trabajos que sí lo señalan, pareciera existir una estrecha relación entre esta conducta y la incidencia de complicaciones cardíacas. Por ejemplo, en el estudio de Kaluza ya citado, el 75% de los pacientes que fallecieron no recibieron terapia AP durante el perioperatorio y en el de Sharma, el 86% de los pacientes que descontinuaron el tratamiento AP fallecieron, en comparación con el 5% de aquellos que mantuvieron la terapia.

Esta evidencia, sugiere fuertemente que un paciente portador de un *stent* metálico instalado en las últimas 6 semanas no debe ser intervenido quirúrgicamente a menos que dicha cirugía sea de urgencia y, en tal caso, debe ponderarse el riesgo hemorrágico de la cirugía, de manera de evitar en lo posible la suspensión de la terapia AP. Esta recomendación también se hace extensiva a los *stents* medicados, utilizando un plazo de al menos 1 año después del procedimiento para diferir una cirugía electiva o, en caso de urgencia, la realización de dicha cirugía tratando de mantener al menos parte de la terapia AP.

Teniendo en cuenta que la última parte de la recomendación (mantener al menos parte de la terapia AP) implica básicamente mantener al menos el tratamiento con aspirina, vale la pena citar nuevamente el metanálisis de Burger⁴⁷, quién en una

población de 49.590 pacientes sometidos a una variedad de procedimientos quirúrgicos no cardíacos, encuentra que la continuación del tratamiento AP con aspirina eleva 1,5 veces el riesgo de complicaciones hemorrágicas, sin que dicho aumento tenga un gran impacto en la morbimortalidad. Por lo mismo, él concluye que “*La aspirina debe ser suspendida en el peri-operatorio sólo si el riesgo de sangrado con su impacto en la mortalidad o secuelas, es comparable con el riesgo cardiovascular relacionado con la suspensión de la droga*”.

En el caso de los pacientes que son sometidos a cirugía en los períodos vulnerables después de la instalación de un *stent* (4 a 6 semanas para los *stent* metálicos y 1 año para los *stent* medicados), el riesgo cardiovascular con sus consecuencias y secuelas excede con creces al riesgo de sangrado en la gran mayoría de las cirugías no cardíacas, por lo cual la aspirina no debe ser suspendida prácticamente en ninguna circunstancia.

El Committee on Standards and Practice Parameters de la American Society of Anesthesiologists (ASA), publicó en el año 2009 un reporte titulado “Practice alert for the perioperative management of patients with coronary artery stents”⁹⁴, donde declara su intención de informar a los anestesiólogos respecto a: 1.- El alto riesgo de infarto al miocardio y muerte de los pacientes sometidos a cirugía en el contexto de un *stent* recientemente implantado; 2.- La relación entre terapia antiplaquetaria perioperatoria y trombosis aguda de *stent*.

En dicho artículo, la ASA suscribe las recomendaciones que al respecto han publicado la American Heart Association, el American College of Cardiology, la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, el American College of Surgeons y la American Dental Association. Estas recomendaciones abordan los siguientes escenarios:

1- *Cuando la cirugía puede ser postergada:*

- Los procedimientos electivos en los cuales hay un riesgo significativo de sangrado peri o postoperatorio, deben ser diferidos hasta que un adecuado curso de terapia con tienopiridinas haya sido completado. Este curso es el siguiente, de acuerdo al tipo de *stent*:
 - *Stent* metálico: mínimo 1 mes.
 - *Stent* medicado: mínimo 12 meses.
- Dentro de los siguientes lapsos después de la implantación de un *stent*, no se recomienda la realización de cirugía no cardíaca electiva, si es que ello implica suspender la terapia con tienopiridinas sola o en conjunto con aspirina.
 - *Stent* metálico: 4 - 6 semanas.
 - *Stent* medicado: 12 meses.

Tabla 4. Esquema de manejo de paciente en tratamiento antiagregante plaquetario que requiere cirugía (Modificación de esquema publicado por Chassot⁹⁸)

	Riesgo trombotico bajo: - > 6 meses post IAM - > 6 meses post angioplastia - > 6 meses post <i>stent</i> metálico - > 6 meses post CRM - > 12 meses post AVE complicado	Riesgo trombotico medio: - 6 - 24 semanas post IAM* - 6 - 24 semanas post <i>stent</i> metálico* - 6 - 24 semanas post CRM* - 6 - 24 semanas post AVE* - 12 meses post <i>stent</i> medicado - Stent de alto riesgo (largo, proximal, múltiple, sobrepuesto, vaso pequeño) - Baja fracción de eyeccción - Diabetes Mellitus	Riesgo trombotico alto: - < 6 semanas post IAM - < 6 semanas post angioplastia - < 6 semanas post <i>stent</i> metálico - < 6 semanas post CRM - < 6 meses de las arterias c/complic - < 12 meses post <i>stent</i> medicado - < 2 semanas post AVE
Riesgo hemorragico bajo: Habitualmente no requiere transfusión - Cirugía periférica - Cirugía plástica - Cirugía general - Biopsias - Cirugía ortopédica menor - Procedimientos endoscópicos - Cirugía de cámara anterior del ojo - Cirugía dental	- Cirugía electiva: se puede realizar - Manejo: mantener aspirina	- Cirugía electiva: se puede realizar - Manejo: mantener aspirina, mantener clopidogrel en caso de estar prescrito	- Cirugía electiva: posponerla - Cirugía de urgencia vital o emergencia: se puede realizar - Manejo: mantener aspirina y clopidogrel
Riesgo hemorragico medio: Frecuentemente requiere transfusión - Cirugía visceral - Cirugía cardiovascular - Cirugía ortopédica mayor - Cirugía reconstructiva - Cirugía resectiva endoscópica urológica	- Cirugía electiva: se puede realizar - Manejo: mantener aspirina	- Cirugía electiva: posponerla - Cirugía de urgencia: se puede realizar - Manejo: mantener aspirina, mantener clopidogrel en caso de estar prescrito	- Cirugía electiva: posponerla - Cirugía de urgencia vital o emergencia: se puede realizar - Manejo: mantener aspirina y clopidogrel
Riesgo hemorragico alto: Posible sangrado en cámara cerrada - Neurocirugía intracranial - Cirugía del canal espinal - Cirugía de la cámara posterior del ojo	- Cirugía electiva: se puede realizar - Manejo: mantener estatinas y suspender aspirina (máximo 7 días)	- Cirugía electiva: posponerla - Cirugía de urgencia: se puede realizar - Manejo: mantener aspirina o reemplazar por ibuprofeno, suspender clopidogrel	- Sólo se puede realizar cirugía de emergencia vital - Manejo: mantener aspirina, suspender clopidogrel y eventual puente con tirofiban/eptifibatide y heparina

IAM - Infarto agudo al miocardio; CRM - Cirugía de revascularización miocárdica; AVE - Accidentes vascular encefálico.

2- Cuando la cirugía NO puede ser postergada:

- Si la terapia con tienopiridinas debe ser interrumpida en este escenario, la terapia con aspirina debe mantenerse durante el perioperatorio, en la medida que sea posible.
- La terapia con tienopiridinas debe ser reiniciada tan pronto como sea posible.
- El uso de AP de corta acción ha sido sugerido como una forma de establecer tratamiento intermedio entre la suspensión de la terapia oral y la cirugía. Por el momento, no existe evidencia que el uso de drogas como warfarina o bloqueadores del receptor glicoproteico IIb/IIIa, reduzcan el riesgo de trombosis del *stent* una vez suspendida la terapia oral.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO

La evidencia existente y aquí expuesta convierte la decisión de suspender o mantener la terapia AP en un dilema más complejo que lo que era la conducta clínica habitual hace algunos años: suspenderla a todo evento para disminuir el riesgo de sangrado quirúrgico. La conducta actual es complicada y multidisciplinaria, comprometiendo la opinión del cardiólogo, del anestesiólogo y del cirujano, quiénes deben confrontar los riesgos trombóticos versus los riesgos hemorrágicos, para optar por la alternativa que asegure un mejor resultado final.

La literatura señala tres factores que pueden ayudar a categorizar al paciente en un diagrama de alto, medio o bajo riesgo trombótico y hemorrágico (Tabla 4), de manera de tomar la decisión según la categoría en que se ubica el paciente:^{95,96,97,98,99}

- *Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico*: que dan cuenta de riesgo alto de sangrado o de la realización de procedimientos en cámaras cerradas del cuerpo (neurocirugía intracraneana o espinal, cirugía urológica, ciru-

gía de aorta abdominal, cirugía de cámara posterior del ojo).

- *Factores relacionados con el paciente*: diabetes mellitus, insuficiencia renal, fracción de eyeción baja.
- *Factores relacionados con el stent*: tipo de *stent* (metálico o medicado), tiempo de implantación, número de *stents* implantados, localización y longitud.

CONCLUSIONES

El escenario quirúrgico en el contexto de un paciente recibiendo terapia AP, especialmente en el caso de prevención secundaria, no debe ser simplificado al criterio único de suspender a todo evento dicha terapia para reducir el riesgo hemorrágico.

La población de pacientes que se enfrenta en esta situación es habitualmente de alto riesgo y, por lo mismo, la decisión final de suspender o mantener dicha terapia debe tomar en cuenta todos aquellos aspectos que inciden sobre el resultado final expresado en morbilidad y mortalidad.

Lamentablemente durante años, los anestesiólogos nos hemos esmerado en convencer a los cirujanos de la conveniencia de suspender dicha terapia varios días antes de la realización de la cirugía, teniendo la misma estrecha visión del problema. Es por esta razón que ahora nos será mucho más difícil convencerlos de que hemos estado equivocados y que dicha conducta clínica no siempre es la correcta.

El enfoque perioperatorio de los pacientes bajo terapia AP, debe ser multidisciplinario, incluyendo al menos la opinión del cirujano, del cardiólogo y del anestesiólogo (eventualmente también la del neurólogo), quienes tomando en cuenta factores relacionados con el tipo de paciente, el tipo de cirugía y la indicación de dicha terapia, deben concordar la alternativa más segura.

REFERENCIAS

1. Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172.
2. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 776S-814S.
3. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 630S-639S.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.

5. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 670S-707S.
6. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007; 116: 2762-2772.
7. King SB III, Smith SC Jr, Hirsfeld JW Jr, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guidelines update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
8. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 73-92.
9. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 1909-1919.
10. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 546S-592S.
11. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672.
12. Giroud D, Li JM, Urban P, et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-732.
13. Dawood MM, Gupta DK, Southern J, et al. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996; 57: 37-44.
14. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 90-100.
15. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004; 93: 9-20.
16. Priebe HJ. Perioperative Myocardial infarction-aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005; 95: 3-19.
17. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque, the major precursor lesion to acute coronary syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 285-292.
18. Hoffmeister HM, Heller W, Seipel L. Activation markers of coagulation and fibrinolysis: alterations and predictive value in acute coronary syndrome. *Thromb Haemostasis* 1999; 82: 76-79.
19. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252: 283-294.
20. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-1372.
21. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 963-981.
22. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S-548S.
23. Smith S Jr, Allen J, Blair S. Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(10): 2130-2139.
24. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103: 27A-34A.
25. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanism and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 230-237.
26. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 153: 175-181.
27. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 973-975.
28. Serebraun VL, Midei MG, Meilman H, et al. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 863-866.
29. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Brith Med J* 2008; 336: 195-198.
30. Gurbel PA, Bliden KP, Kreutz RP, et al. The link between heightened thrombogenicity and inflammation: pre-procedure characterization of the patient at high risk for recurrent events after stenting. *Platelets* 2009; 20: 97-104.
31. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 21-30.
32. Wiviott Sd, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007; 357: 2001-2015.
33. Fugate SE, Cudd LA. Cangrelor for treatment of coronary thrombosis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 925-930.
34. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 487-496.
35. Weber AA, Braun M, Hohlfeld T, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 333-336.
36. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet

- inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 11: 2560-2564.
37. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004; 92: 311-316.
 38. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, et al. Pharmacokinetic profile of ¹⁴C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 29-33.
 39. Serebrany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246-251.
 40. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
 41. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized trial (CREDO). *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
 42. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345: 494-502.
 43. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*, 2003; 107: 2908-2913.
 44. Michelson AD, Frelinger AL, Furman MI. Resistance to antiplatelet drugs. *Eur Heart J* 2006; 8: G53-G58.
 45. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2001; 344: 1895-1903.
 46. Mollmann H, Nef HM, Hamm CW. Clinical pharmacology: antiplatelet therapy during surgery. *Heart* 2010; 96: 986-991.
 47. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its preoperative withdrawal versus bleeding risk with its continuation - review and meta-analysis. *J Int Med*, 2005; 257: 399-414.
 48. Neilipovitz DT, Bryson GL, Nichol G. The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 573-580.
 49. Nutall GA, Santrach PJ, Oliver WC Jr, et al. The predictors of red cell transfusions in total hip arthroplasties. *Transfusion* 1996; 36: 144-149.
 50. Manning BJ, O'Brien N, Aravindan S, et al. The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures. *Injury* 2004; 35: 121-124.
 51. Nutall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, et al. Predictors of blood transfusion in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine* 2000; 25: 596-601.
 52. Kallio H, Paloheimo M, Maunukela EI. Haemorrhage and risk factors associated with retrobulbar/peribulbar block: a prospective study in 1393 patients. *Br J Anaesth* 2000; 85: 708-711.
 53. Valerin MA, Brennan MT, Noll JL, et al. Relationship between aspirin use and postoperative bleeding from dental extraction in a healthy population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 326.
 54. Belisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after cardiac operations: myths and realities. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1908-1917.
 55. Stage J, Jensen JH, Bonding P. Post-tonsillectomy haemorrhage and analgesics. A comparative study of acetylsalicylic acid and paracetamol. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 201-204.
 56. Thurston AV, Briant SL. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage. *Br J Urol* 1993; 71: 574-576.
 57. Palmer JD, Sparrow OC, Ianotti F. Postoperative hematoma: a 5-years survey identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994; 35: 1061-1064.
 58. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, et al. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 71-74.
 59. Sethi GK, Copeland GJ, Goldman S, et al. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 15-20.
 60. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, et al. Pre-operative aspirin decrease platelet aggregation and increase Post-operative blood loss: a prospective, randomized, placebo, controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 404-409.
 61. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, et al. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg* 2002; 6: 820-827.
 62. Rawitscher RE, Jones JW, McCoy TA, et al. A prospective study of aspirin's effects on red blood cell loss in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32: 1-7.
 63. Michelson EL, Morganroth J, Torosian M, et al. Relation of preoperative use of aspirin to increased mediastinal blood loss after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 694-697.
 64. Ferraris VA, Gildengorin V. Predictors of excessive blood use after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 492-497.
 65. Vuylsteke A, Oduro A, Cardan E, et al. Effect of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 831-834.
 66. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache?. *Eur Heart J* 2005; 26: 576-583.
 67. Yende S, Wunderink RG. Effects of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 2271-2275.
 68. Chu MWA, Wilson SR, Novick RJ, et al. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1536-1541.
 69. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 234-240.
 70. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006; 129: 734-737.
 71. Qureshi A, Saad M, Zaidat OO, et al. Intracerebral hemorrhages associated with neurointerventional

- procedures using a combination of antithrombotic agents including abxiximab. *Stroke* 2002; 33: 1916-1919.
72. Mangano D. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Eng J Med* 2002; 347 (17): 1309-1317.
 73. Sun J, Crowther M, Warkentin TH, et al. Should aspirin be discontinued before coronary artery bypass surgery? *Circulation* 2005; 112: e85-e90.
 74. Bybee K, Powell B, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: 1286-1292.
 75. Schouten O, Bax J, Poldermans D. Management of patients with cardiac stents undergoing noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 274-278.
 76. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, et al. Coronary artery stenting and noncardiac surgery - a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686-693.
 77. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents *versus* standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Eng J Med* 2003; 349: 1315-1323.
 78. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006; 355: 1093-1104.
 79. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines update for percutaneous coronary intervention - Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 216-235.
 80. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S. Anaesthesia in patients with drug-eluting stents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 55-59.
 81. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux: the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356: 984-987.
 82. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297: 1992-2000.
 83. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297: 2001-2009.
 84. The Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
 85. ACC/AHA/SCAI 2005. Guideline update for percutaneous coronary intervention: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 216-235.
 86. Eisenstein E, Anstrom K, Kong D, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-168.
 87. Pfisterer M, Brunner HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-2591.
 88. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors and outcomes of premature discontinuation of thienopyridines therapy after drug-eluting stent placement (results from the PREMIER Registry). *Circulation*, 2006; 113: 2803-2809.
 89. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1288-1294.
 90. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate?. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 141-145.
 91. Leibowitz D, Cohen M, Planer D, et al. Comparison of cardiovascular risk of noncardiac surgery following coronary angioplasty with *versus* without stenting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1188-1191.
 92. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing noncardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 234-240.
 93. Reddy PR, Vaitkus PT. Risks of noncardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 755-757.
 94. A report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. Practice alert for the perioperative management of patients with coronary artery stents. *Anesthesiology* 2009; 110: 22-23.
 95. Howard-Alpe GM, De Bono J, Hudsmith L, et al. Coronary artery stents and noncardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 560-574.
 96. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2145-2150.
 97. Collet JP, Montalescot G. Premature withdrawal and alternative therapies to dual oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2006; 8: G46-G52.
 98. 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: 316-328.
 99. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.

Correspondencia a:
Dr. Renato Chacón A.
rchacon@mi.cl