

PREGUNTAS Y RESPUESTAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Antiagregantes orales en el perioperatorio, ¿mantener o retirar el tratamiento?



Antònia Agustí y Fátima López

Servicio de Farmacología Clínica. Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Pregunta

¿En qué tipo de intervenciones quirúrgicas estaría indicado mantener el tratamiento crónico con antiagregantes orales? Y si se retira el tratamiento, ¿cuántos días antes de la intervención debería hacerse?

Respuesta

Las indicaciones y el número de pacientes tratados crónicamente con antiagregantes plaquetarios han aumentado en los últimos años. Cuando estos pacientes deben someterse a una intervención quirúrgica se plantea la disyuntiva de o bien retirar el tratamiento antiagregante y someterles a un posible incremento del riesgo de presentar una complicación tromboembólica cardiovascular, o por el contrario si se mantiene el tratamiento antiagregante aumentar el riesgo de presentar alguna complicación hemorrágica durante y/o después de la intervención¹.

Hasta ahora, la información disponible sobre cómo proceder es escasa y proviene fundamentalmente de estudios observacionales (cohortes retrospectivas y prospectivas de pacientes). Recientemente, se han publicado 2 revisiones sistemáticas y/o metaanálisis sobre estos estudios^{2,3}. En la primera, Burger et al² describen 3 estudios retrospectivos que analizan la frecuencia en que la retirada del tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico (AAS) precede a la aparición de un episodio cardiovascular en series consecutivas de pacientes^{4,6}. En el primer estudio, la discontinuación del tratamiento con AAS se produjo en un 2,3% de 475 pacientes ingresados por un infarto agudo de miocardio⁴. En el segundo, se produjo en un 4,1% de 1.236 pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo (en un 10,2% de los 500 tratados crónicamente con AAS)⁵, y en el tercero en un 6,1% de 181 ingresados por un episodio isquémico agudo en las extremidades inferiores⁶. La realización de algún tipo de intervención quirúrgica (dental, urológica, abdominal, cardiovascular o de otro tipo) o de una fibroscopia fueron la causa más frecuente (59,1%) de la retirada del AAS en estos pacientes, seguidas del no cumplimiento del tratamiento (31,2%), de una complicación hemorrágica (6,5%) u otras razones (3,2%)². El tiempo medio (desviación estándar) transcurrido desde la retirada del tratamiento con AAS y la aparición del acontecimiento cardiovascular fue de 8,5 (3,6) días para los que presentaron un síndrome coronario agudo, 14,3 (11,3) días para los que presentaron un accidente vascular cerebral y 25,8 (18,1) días para los que presentaron un episodio isquémico vascular periférico².

En el segundo metaanálisis, los autores incluyen los resultados de estos y otros estudios y hallan que la retirada y/o el no cumplimiento del tratamiento crónico con AAS aumenta más de 3 veces el riesgo de presentar un episodio cardio-

vascular (*odds ratio* [OR] = 3,14; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,75-5,61)³. Sin embargo, el riesgo puede variar según se trate de pacientes con enfermedad coronaria estable de base (OR = 1,82; IC del 95%, 1,52-2,18), de portadores de injertos aortocoronarios (OR = 2,40; IC del 95%, 1,58-3,08) o de portadores de endoprótesis vasculares (*stents*) coronarias (OR = 89,78; IC del 95%, 29,9-269,6). En este último caso, los resultados provienen de un estudio de una cohorte de 2.229 pacientes consecutivos a los que se había implantado uno o más *stents* impregnados con sirolimus o paclitaxel y a los 9 meses de seguimiento se identificó la retirada prematura del tratamiento con antiagregantes como un factor de riesgo de trombosis⁷. Otros estudios han puesto de manifiesto el elevado riesgo de trombosis del *stent* con el cese prematuro del tratamiento antiagregante⁸; incluso se han descrito casos de trombosis e infarto agudo de miocardio cuando el tratamiento con AAS se ha discontinuado 15 meses después de la implantación del *stent*⁹.

Los resultados de estos estudios han llevado a algunos autores a recomendar que en los pacientes con un riesgo cardiovascular de moderado a elevado, el tratamiento crónico con AAS tan sólo se discontinúe en las situaciones en las que el riesgo de hemorragia claramente sobrepase el de presentar una trombosis³. En los portadores de *stents* coronarios, recomiendan que se evite la cirugía electiva en el período inicial (6-12 semanas) postimplantación de *stents*, y que posteriormente, sólo en caso de cirugías muy sangrantes y/o en ciertos procesos neuroquirúrgicos, se reduzca el tratamiento antiagregante (clopidogrel y AAS) durante un corto período a AAS solo y heparina profiláctica^{3,10}.

Por otra parte, en el metaanálisis de Burger et al² —con un total de 41 estudios (12 observacionales retrospectivos, 19 observacionales prospectivos y 10 ensayos clínicos) y 49.590 pacientes (14.981 tratados crónicamente con AAS)— la frecuencia de complicaciones hemorrágicas, si se mantiene el tratamiento con AAS durante las intervenciones, varía desde un 0% en la cirugía de escisiones de lesiones de piel o la cirugía de cataratas a un 75% en la biopsia transrectal de próstata. Mantener el tratamiento con AAS durante la cirugía incrementa, en general, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas (OR = 1,5; IC del 95%, 1,0-2,5), pero éstas no suelen ser ni graves ni mortales, con la excepción de la cirugía intracraneal y la prostatectomía transuretral. Por lo tanto, los autores concluyen que el tratamiento crónico con dosis bajas de AAS tan sólo se debería retirar en las intervenciones en las que las complicaciones hemorrágicas comporten un riesgo de mortalidad y/o de secuelas comparable al de las complicaciones cardiovasculares cuando se discontinúa el AAS². Otros autores coinciden en señalar que, con la información disponible, mantener el tratamiento crónico con dosis bajas de AAS no parece incrementar el riesgo de hemorragia en la cirugía menor, como la dermatológica o la de cataratas; en cambio, recomiendan suspenderlo cuando el riesgo postoperatorio de hemorragia es elevado o cuando las consecuencias de una hemorragia menor pueden ser importantes (como en la cirugía de retina o intracra-neal)¹¹. Además, todos ellos coinciden en la necesidad de disponer de los resultados de más ensayos clínicos^{2,3,10,11}, especial-

Correspondencia: Dra. C. Aguilera.
Fundació Institut Català de Farmacologia.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Vall d'Hebron.
P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: ag@icf.uab.es

Recibido el 16-1-2007; aceptado para su publicación el 25-1-2007.

mente en algunas cirugías no cardíacas —como la prostatectomía transuretral— con un riesgo basal de hemorragia elevado, pero en la que las complicaciones cardiovasculares también pueden ser graves².

El período óptimo que hay que suspender el tratamiento con antiagregantes antes de una intervención quirúrgica es controvertido, dado que la información publicada es limitada. Tanto el AAS como el clopidogrel, el antiagregante tienopiridina actualmente más prescrito, inhiben de forma irreversible la agregación de las plaquetas mediada por el tromboxano A₂ y la adenosina difosfato, respectivamente¹. Esto, añadido a la escasa capacidad de síntesis de proteínas de las plaquetas, determina que sea necesario la síntesis de nuevas plaquetas para que recuperen su capacidad de agregación. Su semivida de eliminación es de 9-10 días y cada día se renueva, aproximadamente, un 10% del total de plaquetas circulantes, por lo que se tardarían 10 días para reemplazarlas todas¹. Sin embargo, para mantener una hemostasia correcta, no es necesaria la integridad funcional de la totalidad de las plaquetas y se puede recuperar en un período menor¹. Los resultados de 2 ensayos clínicos recientes en voluntarios sanos indican que tras la suspensión de un tratamiento continuado con dosis bajas (75 o 81 mg) o medianas (300 o 325 mg) de AAS, el tiempo de sangrado y/o la agregación de las plaquetas se recuperan y normalizan en 2-4 días, y la totalidad de las funciones de las plaquetas en 5-6 días^{12,13}. Por lo tanto, los autores consideran que 5 días es el tiempo óptimo para suspender el tratamiento con AAS antes de la cirugía electiva y poder realizar la intervención el sexto día¹². Otros consideran que incluso 3 días podrían ser suficientes, y reinstaurar el tratamiento no más tarde de 2-3 días después de la intervención³. En lo que sí coincide la mayoría de autores es en considerar el período de suspensión del tratamiento de 7-10 días antes de la intervención como innecesario e incluso peligroso para algunos pacientes^{3,10}.

Para el resto de antiagregantes la información es todavía menor. Tan sólo para el clopidogrel se dispone de los resultados de un subanálisis del ensayo clínico CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events)¹⁴ que indican que en los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con ambos antiagregantes —clopidogrel y AAS— y sometidos a cirugía de implantación de injertos aortocoronarios, el riesgo de complicaciones hemorrágicas aumenta si el tratamiento con clopidogrel no se retira por lo menos 5 días antes de la intervención. Estos resultados han determinado que tanto en las últimas recomendaciones del The Seventh ACCP Conference¹⁵ como del American College of Cardiology/American Heart Association¹⁶ se aconseje retirar el tratamiento con clopidogrel por lo menos 5 días antes de la cirugía de implantación de injertos aortocoronarios en los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con ambos antiagregantes. Para el resto de intervenciones, no se dispone de información sobre cómo proceder con el tratamiento crónico con clopidogrel, pero por ahora no hay ninguna razón por la que no se puedan seguir las mismas recomendaciones que con el tratamiento crónico con AAS.

Conclusión

Cuando los pacientes tratados crónicamente con antiagregantes deben someterse a una intervención quirúrgica, se plantea el dilema de mantener o retirar este tratamiento. Aunque la información disponible es escasa, algunos resultados indican que la retirada del tratamiento crónico con AAS aumenta el riesgo de complicaciones trombóticas en los pacientes con riesgo cardiovascular de moderado a grave. Por otro lado, si se mantiene el tratamiento con AAS durante

la cirugía, en general aumenta la frecuencia de complicaciones hemorrágicas, pero éstas (excepto en alguna cirugía) no son ni graves ni mortales. Por lo tanto, se recomienda que el tratamiento con AAS se retire sólo en las situaciones en las que las complicaciones hemorrágicas comporten un riesgo de mortalidad y/o de secuelas comparable al de las complicaciones cardiovasculares cuando se discontinúa el AAS. Algunas cirugías con un riesgo bajo de hemorragia son la dermatológica o la de cataratas; en cambio, en otras —como la biopsia transrectal de próstata o la prostatectomía transuretral— el riesgo es mayor o puede tener consecuencias importantes (cirugía de retina o intracraneal).

Por otro lado, algunos autores consideran que 5 días es el tiempo óptimo para suspender el tratamiento con AAS antes de la cirugía; otros indican que incluso 3 días podrían ser suficientes para mantener una hemostasia correcta. Para el clopidogrel, la información disponible es todavía más escasa. Resultados recientes aconsejan que en los pacientes con síndrome coronario agudo, tratados con clopidogrel y AAS y que deban someterse a una cirugía de implantación de injertos aortocoronarios, se suspenda el clopidogrel por lo menos 5 días antes de la intervención. En otras intervenciones, y mientras no se disponga de más información, se pueden seguir las mismas recomendaciones que con el tratamiento crónico con AAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lecompte T, Ardí JF. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Can J Anesth*. 2006;53 Suppl 6:S103-S12.
- Burger W, Chemnitz 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;257:399-414.
- Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2667-74.
- Collet JP, Himbert D, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol*. 2000; 76:257-8.
- Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for the late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:456-9.
- Albadalejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Lesèche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Anesth Analg*. 2004; 99:440-3.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
- Vicenzi MN, Meisltzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth*. 2006;96:686-93.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of platelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
- Spahn DR, Howell SJ, Delabays A, Chassot PG. Coronary stents and perioperative anti-platelet regimen: dilemma of bleeding and stent thrombosis. *Br J Anaesth*. 2006;96:675-7.
- Anónimo. Drugs in the peri-operative period: 4 – Cardiovascular drugs. *Drug Ther Bull*. 1999;37:89-92.
- Cahill RA, McGreal GT, Crowe BH, Ryan DA, Manning BJ, Cahill MR, et al. Duration of increased bleeding tendency after cessation of aspirin therapy. *J Am Coll Surg*. 2005;200:564-73.
- Coleman JL, Alberts MJ. Effect of Aspirin dose, preparation, and withdrawal on platelet response in normal volunteers. *Am J Cardiol*. 2006; 98:838-41.
- Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) trial. *Circulation*. 2004;110:1202-8.
- Stein PD, Schünemann HJ, Dalen JE, Gutterman D. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126:600s-608s.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110:e340-437.