

Manejo perioperatorio de pacientes usuarios de antiagregantes plaquetarios

Claudio Nazar J.¹, José Ignacio Contreras C.¹,
Ian Molina P.¹ y Ricardo Fuentes H.¹

Perioperative management of patients using antiplatelet agents

The use of antiplatelet drugs for primary and secondary prevention of cardiovascular disease events is a common clinical practice. Antiplatelet therapy significantly decreases the incidence of cardiovascular disease events, including acute myocardial infarction and cerebrovascular accident. It is increasingly common to face patients on antiplatelet therapy who will undergo some surgical procedure, so it is essential to know the perioperative management of these drugs, to reduce the risks and complications associated with the suspension or maintenance of these therapies in the perioperative period. The most common antiplatelet agents used in Chile are acetylsalicylic acid and thienopyridines, of which clopidogrel is the most frequent one. The perioperative management of these drugs has to be based on the individual thrombotic risk of each patient and the risk of hemorrhage of each surgery. In noncardiac surgeries, it is suggested to maintain acetylsalicylic acid, except in patients with low to moderate thrombotic risk who will undergo surgeries with a high risk of bleeding, in which case it is recommended to suspend it 5 to 7 days before surgery. Clopidogrel is suggested to be discontinued 5 days before surgery, except in patients with high thrombotic risk who will undergo surgical procedures with low to moderate risk of hemorrhage. In myocardial revascularization surgeries, it is recommended to maintain acetylsalicylic acid and to suspend clopidogrel 5 days before the procedure. Once assuring adequate surgical hemostasis, it is suggested to reinstate acetylsalicylic acid 6 hours after surgery and to reinstate clopidogrel during the first 24 postoperative hours. **Key words:** perioperative management; antiplatelet agents; aspirin; clopidogrel.

Resumen

El uso de fármacos antiagregantes plaquetarios para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares es una práctica común en clínica. La terapia antiagregante plaquetaria disminuye significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto agudo al miocardio y accidente cerebro-vascular. Cada vez es más frecuente enfrentarse a pacientes en terapia antiagregante plaquetaria que serán sometidos a algún procedimiento quirúrgico, por tanto es fundamental conocer el manejo perioperatorio de estos fármacos, para disminuir los riesgos y complicaciones asociados a la suspensión o mantención de estas drogas en el período perioperatorio. Los antiagregantes plaquetarios de mayor uso en Chile son la aspirina y las tienopiridinas, siendo el clopidogrel el fármaco más utilizado en este grupo. El enfrentamiento perioperatorio de estos fármacos está supeditado al riesgo trombótico individual de cada paciente y al riesgo hemorrágico de cada cirugía. En cirugías no cardíacas, se sugiere mantener la aspirina, excepto en pacientes con bajo-moderado riesgo trombótico que serán sometidos a cirugías con alto riesgo de sangrado, en los cuales se recomienda suspenderla 5-7 días previo a la intervención quirúrgica. El clopidogrel se sugiere suspenderlo 5 días antes de la cirugía, excepto en pacientes con alto riesgo trombótico que se someterán a procedimientos quirúrgicos con riesgo hemorrágico bajo-moderado. En cirugías de revascularización miocárdica, se recomienda mantener aspirina y suspender clopidogrel 5 días antes del procedimiento. En relación al reinicio postquirúrgico de estos fármacos, se sugiere reanudar aspirina 6 h posterior a la cirugía y clopidogrel durante las primeras 24 h postoperatorias, asegurando previamente una adecuada hemostasia quirúrgica.

Palabras clave: manejo perioperatorio; antiagregantes plaquetarios; aspirina; clopidogrel.

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 2 de septiembre de 2017, aceptado para publicación el 7 de noviembre de 2017.

Correspondencia a:
Dr. Ricardo Fuentes H.
rfuente@med.puc.cl

Introducción

Actualmente, el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares es una práctica común en la clínica habitual. La terapia antiagregante plaquetaria (TAP) ha disminuido significativamente la incidencia de eventos tromboticos, incluyendo el infarto agudo al miocardio (IAM) y accidente cerebro-vascular (ACV)^{1,2}. Además, el uso de TAP dual otorga beneficios adicionales en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)³. En aquellos enfermos que se someten a angioplastia percutánea para instalación de endoprótesis vascular (*stent*), es crucial la administración de estos fármacos para la prevención de trombosis de la prótesis y futuros eventos cardiovasculares^{4,6}.

Los fármacos antiagregantes plaquetarios más utilizados en Chile son la aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS) y las tienopiridinas, siendo el clopidogrel el más usado dentro de esta familia de fármacos.

El número de usuarios de TAP continúa aumentando, al igual que lo que sucede con los fármacos anticoagulantes⁷, por lo que cirujanos y anestesiólogos a pacientes que requieran cirugías electivas o de urgencia y que están simultáneamente en tratamiento con alguno de estos fármacos. A pesar del beneficio previamente mencionado, estas drogas incrementan el riesgo de sangrado quirúrgico^{1,3}. Por tanto, el equipo médico tratante debe balancear el riesgo de sangrado perioperatorio *versus* el riesgo de eventos tromboticos, asociado al mantenimiento y suspensión de estos fármacos, respectivamente⁸. La decisión en relación al manejo perioperatorio de TAP debe estar basada en el tipo de indicación médica que justifica el uso de estos medicamentos, ya sea profilaxis primaria o secundaria, el tipo de procedimiento quirúrgico, el riesgo de sangrado perioperatorio asociado a éste y el riesgo trombotico de cada paciente.

El objetivo de esta revisión es entregar recomendaciones claras, precisas y basadas en la mejor evidencia disponible para el manejo perioperatorio de pacientes usuarios de fármacos antiagregantes plaquetarios.

Fármacos antiagregantes plaquetarios

Los fármacos disponibles para la TAP se pueden clasificar según su mecanismo de acción inhibitorio de la enzima cicloxigenasa-1 (COX-1) y cicloxigenasa-2 (COX-2) como la aspirina, y en los antago-

nistas del receptor P2Y₁₂ irreversibles (clopidogrel y prasugrel) y reversible (ticagrelor y cangrelor).

1. Aspirina

El AAS es el antiagregante plaquetario más usado a nivel mundial⁹. Produce inhibición irreversible de la enzima COX-1 y COX-2, disminuyendo la producción de tromboxano-A₂, un potente activador de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor¹⁰ y, de la prostaciclina (PGI₂), que inhibe la agregación plaquetaria y tiene efecto vasodilatador. La aspirina vía oral es rápidamente absorbida desde el estómago e intestino delgado, y su efecto antiplaquetario comienza 60 min posterior a su ingesta. Posee vida media plasmática de 15-20 min, sin embargo, su efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria se mantiene durante toda la vida de las plaquetas (7-10 días), dada la inhibición irreversible sobre COX-1 y COX-2¹¹. La dosis utilizada de AAS para profilaxis primaria de eventos cardiovasculares es 100 mg al día. En fenómenos tromboticos agudos, como IAM o ACV, la dosis recomendada es 500 mg y 250 mg, respectivamente¹⁰.

2. Tienopiridinas

Las tienopiridinas son un grupo de drogas antiplaquetarias cuyo mecanismo de acción es la inhibición del receptor P2Y₁₂ presente en la membrana de las plaquetas, evitando la agregación plaquetaria al impedir la unión de adenosina difosfato (ADP) a este receptor¹². La ticlopidina, una tienopiridina de primera generación, actualmente ha sido ampliamente remplazada por el clopidogrel, el cual no está asociado a discrasias sanguíneas, a diferencia de la ticlopidina¹⁰.

El clopidogrel es una prodroga que se absorbe rápidamente por vía oral y posee un metabolismo hepático mediado por el complejo enzimático citocromo P450, transformando esta droga en un metabolito activo, el cual es el que actúa directamente sobre el receptor plaquetario. Dado que el clopidogrel es una prodroga, usualmente es necesaria una dosis de carga para lograr niveles terapéuticos¹³. El efecto antiagregante plaquetario comienza 2 h posterior a su ingesta. Dado su unión irreversible al receptor P2Y₁₂, el efecto del clopidogrel se mantiene durante la vida plaquetaria (7-10 días), similar a la aspirina. Dado las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas del clopidogrel se ha visto que un tercio de los pacientes tienen menor efecto antiagregante con las dosis habituales. Algunos factores que alteran la farmacología de este medicamento, incluyen: polimorfismos en transportadores involucrados en la absorción de esta droga (por ejemplo el receptor

ABCB1), el hábito tabáquico, polimorfismos en el citocromo CYP2C19, interacciones farmacológicas con otras drogas (por ejemplo; inhibidores de bomba de protones), variables intrínsecas del funcionamiento plaquetario y otras condiciones clínicas, tales como la obesidad, insuficiencia renal, diabetes mellitus y la edad¹⁴.

La dosis recomendada de clopidogrel en IAM es 600 mg de carga y luego 75 mg al día a permanencia. Otra opción es administrar una dosis de carga de 300 mg inicialmente y 300 mg previo a la angioplastia percutánea. En el ACV, la dosis sugerida de clopidogrel es 75 mg al día, una vez descartado ACV hemorrágico¹⁰.

El prasugrel, una tienopiridina de tercera generación, ofrece ciertas ventajas sobre el clopidogrel. Posee un rápido comienzo de acción y un efecto antiagregante más confiable, dado que su metabolismo es menos dependiente del citocromo P450.

Actualmente, nuevos fármacos capaces de inhibir el receptor P2Y₁₂ de forma reversible están siendo investigados. De ellos destaca el cangrelor, que es un análogo de adenosin trifosfato (ATP) de presentación endovenosa, indicado en casos de angioplastia cuando el paciente no ha sido tratado con un antagonista de P2Y₁₂ previo a este procedimiento. El ticagrelor tiene una presentación oral y es indicado en pacientes con SCA en doble TAP^{13,15}. Sin embargo, al ser fármacos de uso reciente carecen de evidencia sólida para formular recomendaciones respecto a su manejo perioperatorio¹⁶.

La Tabla 1 muestra un cuadro resumen del mecanismo de acción, tiempo a máximo nivel plasmático y vida media de eliminación de los fármacos antiagregantes plaquetarios.

¿Cuándo usar antiagregantes plaquetarios?

Las plaquetas juegan un rol esencial en los pro-

cesos de trombosis y hemostasia. Estas células sanguíneas son la primera línea de defensa frente a una injuria vascular, formando un coágulo plaquetario mediante la agregación y adhesión plaquetaria¹². Cuando una placa aterosclerótica inestable se rompe, el desarrollo de un coágulo plaquetario en el sitio dañado provoca eventos trombóticos arteriales, isquemia y necrosis en los tejidos afectados. La TAP es un pilar esencial en la prevención y tratamiento de eventos cardiovasculares, como IAM y ACV.

Como se mencionó anteriormente, la aspirina y el clopidogrel son los antiagregantes plaquetarios más utilizados actualmente en la práctica clínica chilena para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. La prevención primaria está basada en el riesgo cardiovascular de cada paciente, el cual depende de factores como: sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, tabaquismo, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, etc.¹⁷.

Por otro lado, la prevención secundaria está basada en aquellos pacientes que ya han presentado algún evento cardiovascular, como por ejemplo IAM, ACV, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica¹⁸. En este grupo particular de pacientes, la aspirina ha demostrado disminuir significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en un 21%, como IAM no fatal, ACV no fatal y muerte cardiovascular¹⁹.

Al comparar directamente la aspirina y clopidogrel, este último parece ser más efectivo en reducir el riesgo de ACV isquémico, IAM y muerte cardiovascular²⁰.

La TAP dual con aspirina y clopidogrel está recomendada en SCA con o sin requerimientos de angioplastia percutánea, enfermedad cardiovascular establecida y en pacientes que se someten a angioplastia percutánea con instalación de prótesis endovascular, dado su beneficio adicional en la prevención de trombosis del stent²¹.

Tabla 1. Mecanismos de acción, tiempo a máximo nivel plasmático y vida media de eliminación de los fármacos antiagregantes plaquetarios

| Nombre | Mecanismo de acción | Tiempo a máximo nivel plasmático | Vida media de eliminación |
|-------------|---|----------------------------------|---------------------------|
| Aspirina | Inhibición irreversible de COX-1 y COX-2 | 30-40 min | 15-30 min |
| Clopidogrel | Inhibición irreversible de receptor P2Y ₁₂ | 1 h | 8 h |
| Ticlopidina | Inhibición irreversible de receptor P2Y ₁₂ | 1-3 h | 24-36 h |
| Prasugrel | Inhibición irreversible de receptor P2Y ₁₂ | 30 min | 7 h |
| Ticagrelor | Inhibición reversible de receptor P2Y ₁₂ | 1,5 h | 7 h |
| Cangrelor | Inhibición reversible de receptor P2Y ₁₂ | 30-60 segundos | 2-5 min |

Adaptado de Ortel y cols¹⁶.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Sin embargo, la terapia dual no está recomendada de rutina en pacientes con ACV isquémico o cardioembólico, dado la falta de beneficio clínico demostrado²².

Consecuencias e impacto de la suspensión de la terapia antiagregante plaquetaria

La suspensión de aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida conlleva a un riesgo 3 veces mayor de presentar SCA (odds ratio [OR] 3,14)²³. Además, este riesgo es significativamente mayor en pacientes usuarios de stents coronarios (OR 89,78).

Cuando la aspirina es descontinuada en el período perioperatorio, se agrega un riesgo adicional debido a la hipercoagulabilidad secundaria a la rotura tisular e incremento de la actividad plaquetaria en relación al estrés quirúrgico. La actividad protrombótica luego de la suspensión del AAS, también ocurre debido a un incremento en la producción de tromboxano A2 y disminución de la fibrinólisis²⁴.

Collet y cols encontraron que un gran porcentaje de los pacientes que presentan un SCA habían recientemente suspendido la TAP. De estos pacientes, la principal razón de suspensión de la TAP fue la realización de una cirugía electiva²⁵.

Burger y cols realizaron un metaanálisis de enfermos usuarios de bajas dosis de aspirina para prevención secundaria, encontrando que un 10,2% de los pacientes evolucionaban con un SCA posterior a la suspensión perioperatoria del fármaco²⁶.

Por otro lado, en pacientes usuarios de stents coronarios medicados, la descontinuación temprana del clopidogrel es un predictor independiente de trombosis tardía de stent (> 30 días), con una tasa de mortalidad asociada del 45%²⁷. Al comparar los

pacientes usuarios de stents no medicados versus stents medicados, la suspensión de clopidogrel en éstos últimos incrementa significativamente el riesgo de IAM y muerte cardiovascular (1,3% vs 4,9%)²⁸.

En resumen, en pacientes usuarios de stents coronarios la tasa de mortalidad asociada a la suspensión de la TAP depende del tipo de agente antiplaquetario descontinuado y del tiempo transcurrido entre la instalación del stent y la cirugía. ¿Cuándo suspender los antiagregantes plaquetarios en el período perioperatorio?

En el manejo perioperatorio de la TAP se debe balancear el riesgo trombótico asociado a la suspensión de la terapia versus el riesgo hemorrágico asociado a la mantención del tratamiento. La Tabla 2 expone la estratificación del riesgo hemorrágico según el tipo de cirugía. La Tabla 3 muestra la clasificación del riesgo trombótico de cada paciente según su condición clínica.

Conducta perioperatoria en cirugía electiva no cardíaca de pacientes usuarios de aspirina y clopidogrel

La gran mayoría de los pacientes usuarios de TAP se encuentran en tratamiento con aspirina y/o clopidogrel, por lo que nos centraremos en las recomendaciones perioperatorias para este grupo de pacientes en particular.

1. Pacientes con riesgo trombótico bajo:
 - Riesgo hemorrágico bajo: mantener aspirina y suspender clopidogrel 5 días previos a la cirugía.
 - Riesgo hemorrágico moderado-alto: suspender aspirina 5-7 días previos al procedimiento quirúrgico y clopidogrel 5 días antes de la cirugía²⁹. La suspensión de este fármaco 7 días antes a la cirugía se debe a que diariamente se reponen un 10-12% de las plaquetas circulantes.
2. Pacientes con riesgo trombótico moderado:
 - Riesgo hemorrágico bajo-moderado: mantener aspirina y suspender clopidogrel 5 días previos a la intervención quirúrgica.
 - Riesgo hemorrágico alto: suspender aspirina 5-7 días previos al procedimiento quirúrgico y clopidogrel 5 días antes de la cirugía³⁰.
3. En pacientes con riesgo trombótico alto se debe intentar posponer cirugías electivas hasta una situación de, al menos, riesgo trombótico moderado. Sin embargo, si el procedimiento quirúrgico no es diferible se debe valorar el riesgo de sangrado quirúrgico:

Tabla 2. Estratificación del riesgo hemorrágico según el tipo de cirugía

| Riesgo hemorrágico | Tipo de cirugía |
|--------------------|---|
| Bajo | Cirugía menor: periférica, plástica, ortopédica, dermatológica, otorrinolaringológica, endoscópica, cámara anterior del ojo y procedimientos dentales |
| Moderado | Cirugía mayor visceral, cardiovascular, ortopédica mayor, amigdalectomía, cirugía plástica reconstructiva, cirugía urológica endoscópica (por ejemplo resección transuretral de próstata) |
| Alto | Neurocirugía intracraneal, canal medular y cámara posterior del ojo |

Adaptado de Sierra y cols.²⁸

- Riesgo hemorrágico bajo: mantener aspirina y clopidogrel.
- Riesgo hemorrágico moderado: si han transcurrido menos de 6 semanas de un evento trombotico agudo/implante de *stent* no medicado, o menos de 6 meses de la instalación de un *stent* medicado, la recomendación es mantener aspirina y clopidogrel. Sin embargo, si han transcurrido más de 6 semanas de un evento trombotico agudo/implante de *stent* no medicado, o más de 6 meses de la instalación de un *stent* medicado, la recomendación es mantener aspirina y suspender clopidogrel 3-5 días previos al procedimiento quirúrgico.
- Riesgo hemorrágico alto: mantener aspirina y suspender clopidogrel 5 días previos a la cirugía^{29,31}. En estos pacientes se sugiere iniciar terapia puente con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (tirofiban) mientras el paciente no esté recibiendo clopidogrel. El tirofiban se debe iniciar a dosis de 0,1 mcg/kg/min y se debe suspender 6 h previo al procedimiento quirúrgico^{14,32}.

En cirugías de urgencia no cardíacas, en general no está justificado retrasar un procedimiento quirúrgico por el tratamiento antiagregante plaquetario. Sin embargo, en pacientes en tratamiento con clopidogrel que requieren una cirugía semi-urgente, como una cirugía para fractura de cadera, colecistitis aguda, patología oncológica complicada, etc., se evaluará en cada caso el riesgo *versus* beneficio de posponer la intervención quirúrgica 24-48 h.

Conducta perioperatoria en pacientes con *stent* coronario para cirugías no cardíacas

En pacientes sometidos a angioplastia percutánea con instalación de *stent* coronario y con TAP dual, la conducta perioperatoria para cirugías no cardíacas es la siguiente:

- *Stent* no medicados o *Bare metal stent* (BMS): en este grupo de pacientes se debe intentar posponer la cirugía electiva hasta 4-6 semanas posterior a la instalación del *stent* no medicado, ya que luego de este tiempo ocurre el proceso de endotelización del *stent* y, por tanto, el riesgo de estenosis disminuye notablemente. Posterior a este período, se sugiere suspender el clopidogrel 5 días previos al procedimiento quirúrgico y mantener la aspirina⁶.
- *Stent* medicados o *Drug-eluting stent* (DES): en estos pacientes se sugiere posponer la cirugía electiva hasta 12 meses posterior a la instalación del *stent* medicado, para luego suspender el

Tabla 3. Estratificación de riesgo trombotico según condición clínica del paciente

| Riesgo trombotico | Características |
|-------------------|--|
| Bajo | Pacientes con menos de 3 factores de riesgo cardiovascular, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, dislipidemias, antecedente de enfermedad cardiovascular prematura, etc. |
| Moderado | Paciente con 3 o más factores de riesgo cardiovascular, como los antes descritos Patología cardiovascular crónica estable, transcurridos más de 3 meses tras: - IAM - Cirugías de revascularización coronaria - Angioplastia percutánea - Implante de un <i>stent</i> coronario no medicado - ACV isquémico Patología cardiovascular crónica estable, transcurridos más de 12 meses tras instalación de <i>stent</i> medicado Enfermedad arterial periférica |
| Alto | Patología cardiovascular crónica estable, transcurridos menos de 3 meses tras: - IAM - Cirugía de revascularización coronaria - Angioplastia percutánea - Implante de un <i>stent</i> no medicado - ACV isquémico Patología cardiovascular crónica estable, transcurridos menos de 12 meses tras instalación de <i>stent</i> medicado |

Adaptado de Sierra y cols²⁸.

clopidogrel 5 días previos a la intervención quirúrgica y mantener la aspirina⁶. A pesar de estas recomendaciones, estudios recientes muestran que incluso posterior a los 12 meses de TAP dual existe una incidencia de 3,5% de eventos cardíacos adversos cuando se suspenden estos antiagregantes plaquetarios entre 12-24 meses posteriores a la instalación del *stent* medicado³⁰. En la última década han aparecido nuevos *stents* medicados de segunda y tercera generación, los cuales tienen menor riesgo de trombosis, mayor seguridad y eficacia respecto a los DES iniciales. Pese a lo anterior, las recomendaciones de la *American Heart Association (AHA)* sugieren que los usuarios de estos *stents* medicados nuevos se sometan a un procedimiento quirúrgico electivo 12 meses posterior a su instalación, similar a los usuarios de los DES de primera generación^{6,14}.

Conducta perioperatoria en cirugías cardíacas

En procedimientos quirúrgicos cardíacos, específicamente en cirugías de revascularización

ARTÍCULO DE REVISIÓN

miocárdica, el tiempo de suspensión de la TAP es controversial. Estudios prospectivos recientes han demostrado que la mantención de aspirina en este tipo de cirugía cardíaca disminuye la mortalidad general, con un leve incremento en el riesgo de sangrado perioperatorio, pero no asociado a aumento en la tasa de transfusiones de hemoderivados ni reintervenciones quirúrgicas^{33,34}. Por lo tanto, se sugiere mantener aspirina en cirugías cardíacas de *bypass* coronario.

Por otro lado, el uso de clopidogrel en el período perioperatorio de una cirugía de revascularización miocárdica se asocia a un incremento del riesgo de sangrado y necesidad de transfusión perioperatoria³⁵. Por tanto, se recomienda suspender el clopidogrel 5 días previos a este tipo de cirugía.

En relación al manejo perioperatorio de la TAP en cirugía cardíaca valvular existe poca evidencia en la literatura médica, por lo tanto no se pueden establecer recomendaciones claras con respecto al uso de antiagregantes plaquetarios en este tipo de procedimientos quirúrgicos³⁶. Sugerimos evaluar el riesgo *versus* beneficio de la suspensión o mantención de la TAP caso a caso, idealmente a través de una interconsulta a cardiología.

¿Cuándo reiniciar los antiagregantes plaquetarios en el postoperatorio?

El tratamiento antiagregante plaquetario se debe reanudar en el postoperatorio lo antes posible una vez asegurada la hemostasia quirúrgica. Se sugiere reiniciar la aspirina desde las 6 h posteriores al procedimiento quirúrgico y el clopidogrel durante las primeras 24 h del postoperatorio. En pacientes con alto riesgo trombótico, se recomienda administrar una dosis de carga al reiniciar el tratamiento: 250 mg de aspirina y/o 300 mg de clopidogrel²⁹.

Hemorragia perioperatoria relacionada con el tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios

Si en el período intra y/o postoperatorio el paciente usuario de TAP presenta hemorragia grave, se recomienda realizar las siguientes intervenciones:

- Optimizar hemostasia quirúrgica si es posible.
- Descartar alteraciones de coagulación susceptibles de tratamiento, por lo que es necesario realizar exámenes de coagulación: tiempo de sangría, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y recuento de plaquetas. Si está disponible, idealmente solicitar un tromboelastograma.

- Si la hemorragia finalmente se atribuye al efecto antiagregante plaquetario, se recomienda:

- No administrar la siguiente dosis horaria de TAP.
- Transfundir 1 unidad de plaquetas por cada 5-10 kg de peso del paciente, una vez eliminado el fármaco circulante del plasma (aspirina 20 min y clopidogrel 8 h).
- Evaluar la administración de algún fármaco prohemostático, como:
 - Desmopresina (0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vía endovenosa durante 20-30 min).
 - Ácido tranexámico (10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ en bolo, seguido de infusión endovenosa continua de 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$).
 - Factor VII activado recombinante 90 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Se puede repetir esta dosis en 2-3 h si persiste la hemorragia²⁹. Sin embargo, hay que tener en consideración que el uso de Factor VII activado recombinante aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, sobretodo en pacientes ≥ 65 años y con el uso de dosis mayores de esta droga³⁷.

Cirugía traumatológica y anestesia regional

Según recomendaciones de Llau y cols, la aspirina no contraindica la anestesia neuroaxial ni bloqueos nerviosos periféricos profundos y, por lo tanto, no es necesario suspenderla previo a estos procedimientos anestésicos regionales. Además, la aspirina puede mantenerse en pacientes con catéter peridural y/o de plexo nervioso, sin necesidad de suspenderla durante el período de tiempo en el cual el catéter está instalado o se planifica retirar. Sin embargo, en pacientes usuarios de clopidogrel, en los cuales se planifica administrar una anestesia neuroaxial y/o bloqueos nerviosos periféricos profundos, debe valorarse individualmente la conveniencia de suspender o no el fármaco, en función de la necesidad del procedimiento anestésico. Si es imprescindible realizar la anestesia regional, se debe suspender el clopidogrel 5-7 días previos a la intervención anestésica. En pacientes con riesgo trombótico moderado-alto, se recomienda valorar la sustitución del clopidogrel por aspirina (100 mg vía oral).

Respecto a las nuevas tienopiridinas, como el prasugrel y ticagrelor, estos deben suspenderse 7 días antes de la anestesia neuroaxial o bloqueo nervioso periférico profundo. A diferencia de la aspirina, las tienopiridinas no deben administrarse durante el período de tiempo en el cual el paciente

tiene instalado un catéter peridural y/o de plexo nervioso o cuando se planifica su retiro³⁸.

Conclusiones

La alta prevalencia de eventos cardiovasculares en la población general ha incrementado significativamente el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios, por lo que el equipo quirúrgico se verá enfrentado cada vez con mayor frecuencia a pacientes que serán sometidos a algún tipo de cirugía y que concomitantemente estén en tratamiento con alguna de estas drogas. Actualmente existen procedimientos quirúrgicos de toda índole y con diferentes riesgos de sangrado, por lo que las decisiones en relación al manejo perioperatorio de estos fármacos deben ser adaptadas a cada paciente en particular.

Los antiagregantes plaquetarios con mayor uso clínico en Chile son la aspirina y las tienopiridinas, siendo el clopidogrel el fármaco más utilizado dentro de este grupo. El enfrentamiento perioperatorio de estos fármacos está supeditado al riesgo trombotico individual de cada paciente y al riesgo hemorrágico de la cirugía a la cual será sometido, sugiriéndose seguir las recomendaciones expuestas en esta revisión en relación al período de tiempo establecido para la suspensión y reanudación de estas drogas en el período perioperatorio. En el caso particular de las cirugías cardiacas valvulares no existe evidencia suficiente para establecer recomendaciones claras respecto al manejo perioperatorio de estos fármacos, por lo que se sugiere una conducta dirigida a cada paciente en particular, evaluando el riesgo *versus* beneficio de suspender o no la terapia antiagregante plaquetaria, conducta

que se debe tener en todas aquellas cirugías en que no existan recomendaciones basadas en la mejor evidencia existente.

Esta revisión tuvo como objetivo definir el manejo perioperatorio de pacientes que están en tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios, para establecer recomendaciones actualizadas y resumidas, a cirujanos y anestesiólogos tratantes, para tomar decisiones informadas al momento de planificar el manejo perioperatorio global de algún procedimiento quirúrgico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
- 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. SEPT
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American
- College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-8.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, De Lago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1707-32.
7. Nazar C, Cárdenas A, Coloma R, Contreras J, Molina I, Miranda P, et al. Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico. *Rev Chil Cir*. 2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-cirugia-266-avance-resumen-manejo-perioperatorio-pacientes-con-tratamiento-S0379389317301084>.
 8. Collet JP, Montalescot G. Premature withdrawal and alternative therapies to dual oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl*. 2006;8:G46-52.
 9. Patel PA, Fleisher LA. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon. *Adv Surg*. 2014;48:211-22.
 10. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:154-69.
 11. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:199S-233S.
 12. Patel PA, Augoustides JG. Progress in platelet medicine: focus on stent thrombosis and drug resistance. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:722-7.
 13. Patel PA, Lane B, Augoustides JG. Progress in platelet blockers: the target is the P2Y₁₂ receptor. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:620-4.
 14. Keeling D, Campbell R, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016;175:602-13.
 15. Cattaneo M. New P2Y₁₂ inhibitors. *Circulation*. 2010;121:171-9.
 16. Ortel T. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood*. 2012;120:4699-705.
 17. Using aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease: clinician fact sheet. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville MD (2009). Disponible en: <https://archive.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/resources/aspprovider.html>.
 18. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician*. 2010;82:1484-9.
 19. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008;121:43-9.
 20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 21. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
 22. Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother*. 2008;42:550-7.
 23. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2667-74.
 24. Vaclavik J, Taborsky M. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Eur J Intern Med*. 2011;22:26-31.
 25. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361-7.
 26. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399-414.
 27. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi G, Gekas 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.
 28. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, 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;48:2584-91.
 29. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llau JV. Guía práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2011;58:243-50.
 30. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310:1462-72.
 31. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e326S-e350S.
 32. Bohle H, Frohlich J, Laufenberg-Feldmann R. Risk consideration for peridural catheter removal in acute coronary syndrome. *Epidural hematoma versus stent thrombosis*. *Anaesthesist*. 2014; 63:651-5.
 33. Dacey LJ, Muñoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1986-90.
 34. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:1286-92.
 35. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation

- acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:281-6.
36. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652-735.
37. Levi M, Levy J, Andersen H, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363:1791-800.
38. Llau J, de Andrés Ibáñez J, Gomar C, Gómez A, Hidalgo F, Torres L. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia regional neuraxial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2005;52:413-20.