

FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA Y SANGRADO EN BRONCOSCOPIA

J.L. López-Campos Bodineau, C. García Polo, A. León Jiménez.

Sección de Neumología y Alergia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

RESUMEN

El sangrado en broncoscopia es una complicación temida que puede llevar a complicaciones serias durante la realización de la técnica. Sin embargo, a pesar del potencial peligro para el paciente, si se realiza una revisión de la literatura, el sangrado tras la toma de muestras broncoscópicas es una complicación relativamente infrecuente y, en la mayoría de los casos, con pocas repercusiones clínicas. Desde hace varios años existe cierta incertidumbre sobre la necesidad de suspender o no la toma de fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria antes de realizar una broncoscopia con objeto de minimizar el riesgo de sangrado. En este sentido, existen diversas publicaciones al respecto con información diversa y, en ocasiones, contradictoria. En esta revisión se recogen los principales factores relacionados con esta complicación, la magnitud del problema, el mecanismo de acción de estos fármacos y su relación con el sangrado tras la toma de muestras broncoscópicas.

Palabras clave: Broncofibroscopia, Sangrado. Hemorragia, Complicaciones, Agregación plaquetaria, Fármacos antiagregantes.

PLATELET AGGREGATION INHIBITORS AND BRONCHOSCOPIC BLEEDING

ABSTRACT

Bleeding during bronchoscopy is a fearsome complication that can lead to serious complications during the procedure. Nonetheless, when a review of the literature is performed, bleeding after bronchoscopic sampling is a relatively infrequent complication and with few clinical implications in most cases. Recently, some controversy has aroused regarding the need for suspending platelet aggregation inhibitors therapy before the performance of the bronchoscopy in order to minimize bleeding risk. In this sense, several publications have been published with diverse and in some cases contradictory information. In this review the main factors related to this complication, the magnitude of the problem, the mechanism of action of these drugs and their relationship with bronchoscopic bleeding are documented.

Key words: Bronchoscopy, Bleeding, Haemorrhage, Complications, Platelet Aggregation, Platelet aggregation inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La broncofibroscopia (BF) es una técnica diagnóstica y terapéutica habitual en la práctica de la Neumología en la que pueden aparecer diversas complicaciones entre las que figura el sangrado bronquial, especialmente tras la toma de muestras. Desde hace varios años existe cierta incertidumbre sobre la posible contraindicación de realizar este procedimiento en pacientes que reciben medicación que altere la capacidad de hemostasia, en especial con el uso de fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria. Esta controversia se debe a que, por un lado, debido a su mecanismo de acción, los fármacos antiagregantes prolongan el tiempo de sangrado; sin embargo, por otro lado, los trabajos clínicos realizados con fármacos antiagregantes en diversos procedimientos quirúrgicos aportan datos contradictorios sobre la seguridad del uso de estos fármacos en distintos tipos de cirugía^{1,2,3}. A

este factor debemos añadir que hoy en día existen pocos trabajos que hayan estudiado el uso de estos fármacos en BF. Esta revisión recoge los principales factores relacionados con el sangrado en broncoscopia, la magnitud del problema, el mecanismo de acción de los fármacos antiagregantes y su relación con el sangrado tras la toma de muestras broncoscópicas.

LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas son elementos formes de la sangre no nucleados de 2-3 μm de diámetro que tienen un papel fundamental en la hemostasia. En condiciones normales tienen una vida de unos 7-10 días, alrededor de la tercera parte de las plaquetas circulantes se encuentran en el bazo y no existe una reserva en médula ósea. Por este motivo, si se produce una disminución de plaquetas de

Recibido: 22 de diciembre de 2005. Aceptado: 12 de junio de 2006.

Correspondencia:
José Luis López-Campos
Avda. Reina Mercedes, 35 - 6ºD
41012 Sevilla
lcampos@neumosur.net

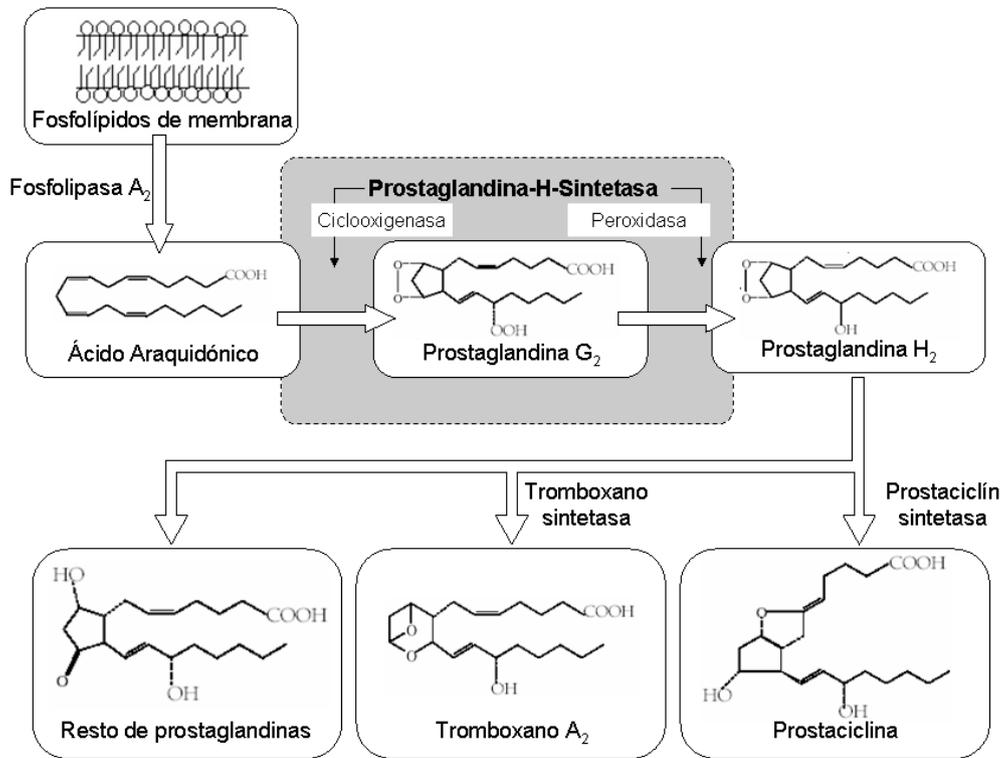


Fig. 1. Vía de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico. La enzima prostaglandina-H-sintetasa (PGHS) tiene dos puntos de acción: uno con acción ciclooxigenasa (COX) y otro con acción peroxidasa. La enzima es más conocida por su acción COX, por lo que generalmente se la denomina así. Hoy en día se conocen 3 isoformas de esta enzima: COX-1, COX-2 y COX-3 con distintas implicaciones clínicas³⁵.

cualquier naturaleza habrá que esperar al menos 5 días para que el recuento plaquetario sea normal de nuevo. Su estructura se forma por una bicapa lipídica en cuyo interior se encuentran numerosos gránulos y organelas citoplasmáticas, entre los que figuran⁴):

- Sistema tubular denso. Tiene una doble función. Por un lado, es el reservorio de calcio (Ca^{2+}) de la plaqueta y tiene por objeto mantener estable la concentración de Ca^{2+} citoplasmática. Por otro, es responsable del metabolismo del ácido araquidónico, ya que contiene las enzimas necesarias para su formación y degradación (figura 1).
- Gránulos alfa. Son los más numerosos de los gránulos intraplaquetarios. Contienen fibrinógeno, factores de crecimiento y citoquinas.
- Gránulos densos. Contienen adenosín difosfato (ADP), serotonina y calcio.
- Gránulos lisosomales. Contienen proteasas ácidas, glicosidasas ácidas, fosfatasas ácidas y aril-sulfatasas.

Su mecanismo de acción tiene como objetivo la formación del tapón hemostático. Tradicionalmente esta acción se ha dividido con fines docentes en tres fases: adhesión, activación y agregación plaquetarias⁵. Sin

embargo, algunos autores recientes prefieren denominarlas iniciación, extensión (o reclutamiento) y perpetuación⁶.

De manera resumida, una vez queda interrumpido el endotelio vascular, las plaquetas se adhieren al subendotelio para formar una fina y frágil monocapa. Esta unión se realiza a través de varias moléculas glicoproteínas (GP), llamadas integrinas, algunas de las cuales utilizan el factor de von Willebrand como mediador. Una vez que las plaquetas se adhieren al subendotelio se produce su activación. Ésta consiste en una serie de fenómenos complejos y no del todo conocidos (figura 2) que se originan por la acción de numerosos activadores agonistas y sus respectivos receptores en la superficie plaquetaria que con frecuencia interactúan entre sí y que culminan con el cambio de la forma de la plaqueta y la presentación en su membrana del receptor GP IIb/IIIa que en su superficie que, junto con el fibrinógeno, produce la agregación plaquetaria y la formación del coágulo estable. Los principales agonistas de la agregación plaquetaria son tres: la trombina, el adenosín difosfato (ADP) y el tromboxano A_2 . (TXA_2). Entre estos fenómenos de activación figuran:

- Degranulación de las plaquetas liberando factores quimiotácticos para plaquetas (ADP, serotonina, calcio y fibrinógeno), factores de crecimiento para iniciar la reparación del endotelio y diversas citoquinas y enzimas lisosomales que activan el sistema inmune.
- Cambio de conformación de la plaqueta que pasa de ser ovalada a ser redonda y con pseudópodos para obtener una configuración que le permita tener la mayor superficie de contacto posible.
- Expresión de proteínas en la membrana como diversas proteínas de adhesión.
- Liberación y oxidación del ácido araquidónico (figura 1). Se activa la cascada del ácido araquidónico que lleva a la síntesis de agentes proagregantes (TXA₂) y antiagregantes (prostaciclina), que tienen un delicado equilibrio en este proceso (figura 2).
- Reorganización de la membrana plaquetaria con la exposición de agentes procoagulantes que provoca la coagulación de la sangre y la formación de fibrina en la superficie de la plaqueta.

La consecuencia de todos estos fenómenos plaquetarios es la transformación de la fina monocapa plaquetaria inicial en un coágulo firme hemostático.

FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

Si seguimos con detalle todo el proceso de activación plaquetario, existen numerosos puntos en los que aplicando un agente agonista o antagonista podría desencadenar un efecto antiagregante (figura 2). Los principales fármacos según su mecanismo de acción aparecen enumerados en la tabla 1.

Inhibidores de la activación plaquetaria mediada por prostaglandinas

El Tromboxano A₂ (TXA₂) es el agente agonista de la agregación plaquetaria más potente conocido. La inhibición de la acción del TXA₂ puede producirse incidiendo en distintos puntos (figura 1). Los fármacos conocidos actúan concretamente en 3 puntos: la inhibición de la prostaglandina-H-sintetasa (PGHS), la inhibición de la TX-sintetasa y el bloqueo de los receptores de TXA₂. El mecanismo más conocido es la inhibición de la acción ciclooxigenasa de la enzima PGHS, como es el caso del ácido acetil-salicílico y el triflusal.

Ácido acetil-salicílico (AAS, Aspirina®, Adiro®, Bioplak®, Tromalyt®). El AAS inhibe irreversiblemente la actividad ciclooxigenasa de la PGHS, inhibiendo la

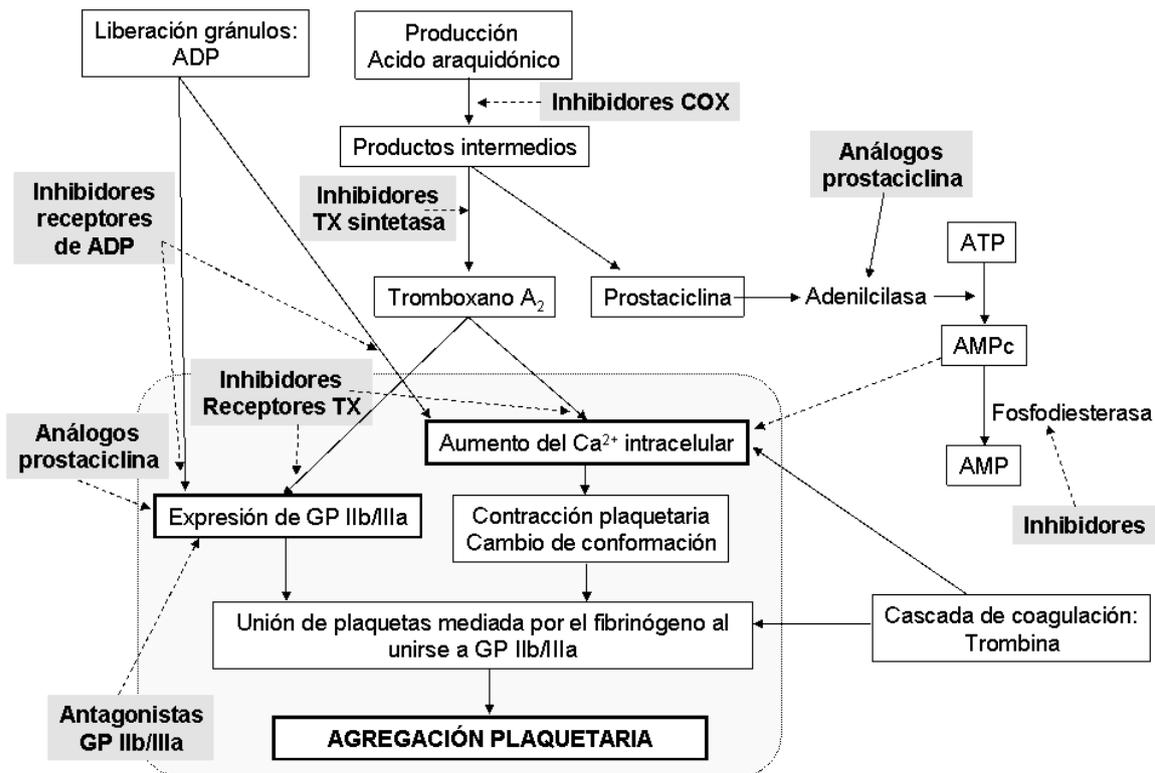


Fig. 2. Principales fenómenos durante la activación plaquetaria y mecanismo de acción de los principales fármacos antiagregantes plaquetarios. Flechas continuas indican vías agonistas. Flechas discontinuas indican vías antagonistas. En gris sin marco, los principales grupos farmacológicos con acción antiagregante. COX: ciclooxigenasa. TX: tromboxano. GP: glicoproteína. ADP: Adenosín difosfato. ATP: Adenosín trifosfato. AMP: adenosín monofosfato. AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.

TABLA 1
PRINCIPALES FÁRMACOS ANTIAGREGANTES, SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN

<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la activación plaquetaria mediada por prostaglandinas: <ul style="list-style-type: none"> – Inhibidores de la actividad ciclooxigenasa: Aspirina, triflusal y sulfpirazona. – Inhibidores de la tromboxano sintetasa: Dazoxibén, Ridogrel. – Antagonistas de los receptores de tromboxano: GR32191, Ridogrel.
<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas de los receptores de ADP: ticlopidina y clopidogrel.
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la fosfodiesterasa: dipiridamol.
<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de la prostaciclina: epoprostenol e iloprost.
<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas del receptor IIb/IIIa: abciximab, tirofibán y eptifibatida.

síntesis de TXA₂ y demás prostaglandinas de la vía. El efecto del AAS es dosis dependiente. Una sola dosis de 100 mgr. de AAS es capaz de hacer una inhibición casi completa de la síntesis de TXA₂. Además, dosis repetidas por debajo de 100 mgr hacen el mismo efecto. Por ejemplo, tomas de 30-50 mgr durante 7-10 días puede inhibir la enzima irreversiblemente aumentando el tiempo de sangrado⁷. Aunque su vida media es de 15-20 minutos, al ser su efecto irreversible, para revertirlo se debe reponer la población de plaquetas, lo que ocurre a los 5-6 días cuando un 50% son plaquetas normofuncionantes⁸. A pesar de esto, el AAS se considera un fármaco antiagregante débil, ya que sólo inhibe la activación plaquetaria mediada por TXA₂, por lo que no tiene ningún efecto sobre la activación por otras vías como la trombina o el ADP (figura 2). Además, al inhibir la actividad ciclooxigenasa de la PGHS se impide la síntesis fisiológica de factores tanto proagregantes (TXA₂) como antiagregantes (prostaciclina). Los efectos sobre la hemostasia desaparecen a las 36 horas de la administración de la última dosis. Otros AINE como el ibuprofeno inhiben la enzima pero de manera no irreversible, de tal manera que está descrita la competitividad por el receptor de ambos fármacos cuando se toman juntos, pudiendo disminuir el efecto antiagregante del AAS⁴.

Triflusal (Disgren®). Es un derivado del AAS, por lo que sus características farmacológicas son muy similares. El triflusal actúa inhibiendo la síntesis de prostanoïdes, mediante el bloqueo irreversible de la actividad ciclooxigenasa de la PGHS. En un estudio en el que participaron 2.124 pacientes que habían padecido un infarto de miocardio y que fueron tratados de forma randomizada con aspirina (300 mgr/día) o triflusal (600 mgr/día) durante 35 días, ambos fármacos fueron equivalentes en la prevención de eventos vasculares cerebrales o cardíacos. Sin embargo, triflusal mostraba un mejor perfil de seguridad al tener menos episodios de sangrado⁹. Además, triflusal reducía significativamente la incidencia de evento cerebral vascular agudo durante el seguimiento.

Otros fármacos. Otros fármacos que actúan inhibiendo la activación plaquetaria mediada por prostaglandinas son:

- Ridogrel¹⁰. Es un fármaco con una acción doble: inhibe la TX-sintetasa y bloquea el receptor de TX. Aún se encuentra en fase de desarrollo.
- Sulfpirazona¹¹. Químicamente deriva de la fenilbutazona. Inhibe la PGHS de manera reversible, por lo que su uso clínico es muy inferior al del AAS.
- Dazoxibén¹². Químicamente es un derivado imidazólico que inhibe la TX-sintetasa. Al inhibir la síntesis de TXA₂, la vía de la PGHS se redirige a la formación de prostaciclina, aumentando su acción antiagregante. Presenta una actividad antiagregante débil, por lo que su uso es muy limitado.
- GR32191¹³. Antagonista de los receptores de TXA₂, no tiene uso clínico en la actualidad.

Antagonistas del ADP

El ADP es una molécula que se segrega de los gránulos plaquetarios densos junto con serotonina y calcio y que tiene una doble acción. Por un lado, es un potente agente quimiotáctico para plaquetas; por otro, al unirse a su receptor plaquetario produce otra vía de activación plaquetaria independiente de prostaglandinas, por lo que ostenta un papel importante en la agregación plaquetaria. Entre los inhibidores de esta vía figuran los fármacos derivados de las tienopiridinas: ticlopidina y clopidogrel. Su mecanismo de acción aún no está del todo conocido, pero parece que actúan inhibiendo los receptores de membrana para el ADP¹⁴.

Ticlopidina (Tiklid®). La ticlopidina es un profármaco que se metaboliza en el hígado para dar el metabolito activo. Se ha demostrado que es al menos igual de potente que AAS en la prevención de eventos cerebrovasculares. Sin embargo, es un fármaco de acción lenta, apareciendo sus efectos al cabo de una semana de tratamiento. Además, presenta importantes efectos adversos,

como enrojecimiento cutáneo, diarrea y discrasias sanguíneas, especialmente neutropenia, que puede llegar a ser severa. Igualmente su vida media es prolongada, entre 24-36 horas que se prolonga hasta 96 horas después de 14 días de tratamiento continuado⁸.

Clopidogrel (Plavix®), *Iscover®*). El clopidogrel es un derivado estructural de la ticlopidina y también es un profármaco. Es seis veces más potente que la ticlopidina y presenta menos efectos secundarios, sin presentar riesgo de neutropenia. Se puede asociar al AAS, mejorando la eficacia sin incrementar de manera significativa el riesgo de hemorragias. Aunque su vida media es de 8 horas en la circulación, tiene un efecto acumulativo y su acción antiagregante puede durar 7 días, de manera análoga a la aspirina⁸.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

El adenosín monofosfato cíclico (AMPC) es una molécula intraplaquetaria que funciona como inhibidor de la función plaquetaria (figura 2), por lo que es otro punto de acción de fármacos antiagregantes, como el dipiridamol (Persantin®). Este fármaco incrementa la concentración intracelular de AMPC, al inhibir la fosfodiesterasa implicada en su degradación. Además, produce otros efectos como poder vasodilatador e inhibidor de la recaptación de adenosina por la plaqueta. Posee una actividad antiagregante moderada y se suele asociar al AAS, ya que presentan efectos aditivos¹⁵. Entre sus efectos secundarios figuran rubor facial y cefaleas por sus efectos vasodilatadores, palpitations y diarrea. Como inconveniente figura que precisa de al menos dos dosis al día, ya que su vida media es de 10 horas.

Análogos de la prostaciclina

La prostaciclina es el agente antiagregante natural más potente que se conoce. Estimula la adenilciclase aumentando el AMPC y además tiene acción vasodilatadora e inhibe la expresión de receptores para la GP IIb/IIIa (figura 2). Entre sus derivados se encuentra el epoprostenol y el iloprost. Están indicados en procedimientos quirúrgicos y durante hemodiálisis en pacientes en los que la heparina está contraindicada.

Antagonistas del receptor GP IIb/IIIa.

La GP IIb/IIIa es una molécula con un papel central en la formación del tapón hemostático, ya que todas las vías de la agregación plaquetaria convergen en la activación de estos receptores. Por este motivo los antagonistas de estas moléculas son fármacos con gran interés para pacientes críticos por su elevada potencialidad terapéutica y su perfil farmacocinético y farmacodinámico.

Abciximab (Reopro®). Es un anticuerpo híbrido murino/humano frente al receptor GP IIb/IIIa. Está auto-ritizado junto con heparina y AAS en pacientes con sín-

drome coronario agudo y sometidos a angioplastia coronaria. Debido a la inmunogenicidad que genera sólo se emplea en administración única. Su vida media es de 30 minutos⁸.

Eptifibatida (Integrilin®). Es un péptido heptacíclico que impide la unión de la GP IIb/IIIa al fibrinógeno. Su uso es intravenoso en síndrome coronario agudo con un efecto rápido y fugaz. Tiene una vida media de 5 minutos⁸.

Tirofiban (Aggrastat®). Se une a la GP IIb/IIIa inhibiendo su acción. Tiene una acción rápida y una vida media corta, lo que le da un buen perfil de seguridad en pacientes críticos. Su uso se ha estudiado en el síndrome coronario agudo. Su vida media es de 1,5 horas, volviendo a la normalidad a las 4 horas de cortar el tratamiento⁸.

SANGRADO EN BRONCOSCOPIA

La magnitud del problema

A pesar de lo llamativo del problema y del potencial riesgo para el paciente, si se realiza una revisión de la literatura, el sangrado tras la toma de muestras broncoscópicas es una complicación relativamente infrecuente y, en la mayoría de los casos, con pocas repercusiones clínicas. Según los trabajos que se consulten esta complicación oscila, por lo general, entre el 0,7% y el 9% de los procedimientos broncoscópicos^{16,17,18,19}, siendo la mayoría de las veces un sangrado de escasa cuantía. En un amplio estudio observacional realizado en la Cleveland Clinic con 9 años de seguimiento, se realizaron 6.969 broncoscopias, de las que 3.069 (44%) se realizaron con toma de muestras con cepillo o pinza de biopsia. Tras la toma de muestras se detectaron 58 (1,8%) casos de sangrado, de los que en 14 (0,4%) fue un sangrado severo (> 100 mL) y no se produjo ninguna muerte directamente atribuida al sangrado²⁰. La aparición de esta complicación se ha relacionado con numerosas variables, principalmente la realización de biopsias transbronquiales (BTB; 20), el tamaño de la pinza²¹, el estar sometido a ventilación mecánica²² y estados de inmunosupresión o urémicos²³, por lo que estos grupos pueden presentar una incidencia mayor a la descrita. Por ejemplo, en un estudio de BTB y lavado broncoalveolar realizados en pacientes sometidos a ventilación mecánica²⁴ el porcentaje de sangrado fue del 10%, siendo en todos los casos un sangrado leve (< 35 mL). En otro estudio realizado en pacientes inmunocomprometidos²⁵ se detectó sangrado en un 13% de los pacientes, todos ellos con sangrados leves (< 100 mL). En el estudio de Zavala²³, los pacientes urémicos e inmunodeprimidos presentaron una incidencia de sangrado del 45% y 29% respectivamente, frente al 9% del resto de la población estudiada. En pacientes pediátricos la incidencia de sangrado es similar a los adultos²⁶.

Trabajos publicados con los distintos antiagregantes

Existen pocos trabajos sobre antiagregación y broncoscopia, algunos de los cuales se han realizado en animales, por lo que la evidencia disponible es limitada. Hasta la fecha tan solo disponemos de algún estudio realizado con AAS y clopidogrel.

Ácido acetil-salicílico

Con AAS se han realizado dos estudios. El primer estudio realizado por Diette y cols.²⁷, no tenía por objetivo estudiar el efecto del AAS sobre el sangrado. Su objetivo era estudiar si los pacientes con trasplante de pulmón tenían mayor riesgo de sangrado que otros pacientes sometidos a BTB. Para ello realizaron un estudio observacional de cohortes prospectivas en el incluyeron 720 procedimientos broncoscópicos a lo largo de un año de los que 38 se realizaron en pacientes con trasplante pulmonar. En cada procedimiento se midieron diversas variables relacionadas con el sangrado y las complicaciones en broncoscopia, incluida la toma de AAS. Tras realizar el análisis multivariante de los datos, los autores concluyeron que los receptores de trasplante de pulmón tienen mayor riesgo de sangrar y de tener un sangrado más profuso, pero que el riesgo era independiente para los parámetros de la coagulación, el conteo de plaquetas, el uso de medicación inmunosupresora, el uso de AAS o la toma de BTB que no parecían influir en este aumento del riesgo.

Posteriormente Herth y cols.²⁸ realizaron un estudio observacional de cohortes prospectivas con objeto de evaluar si el riesgo de sangrado tras BTB aumentaba al tomar AAS en el que incluyeron a 1.217 pacientes sometidos a una BTB durante un periodo de inclusión de 1,5 años. Durante el estudio no se discontinuaron los tratamientos con AAS. Según las medidas necesarias para controlar el sangrado los autores dividieron la cuantía del sangrado en leve, moderado o severo. De los pacientes incluidos 285 (23%) habían tomado AAS durante las 24 previas a la BF de los que la mayoría (82%) la tomaban de manera regular. Un total de 57 (4.7%) pacientes experimentaron un sangrado tras la toma de muestras. Todos los sangrados se controlaron bien con medidas habituales y no hubo ninguna muerte. No encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que presentaron sangrado entre los pacientes que consumían AAS y el grupo control ni en términos globales ni en los subgrupos por severidad de sangrado. Los autores concluyeron que el riesgo de sangrado severo es muy bajo (<1%) y que el uso de AAS no está asociado con un aumento del riesgo de sangrado.

Antagonistas del ADP

Hasta hace poco no existía ningún trabajo hecho en humanos con estos fármacos. El único trabajo publicado en broncoscopia fue realizado en cerdos con clopidogrel²⁹. En este trabajo, los autores realizaron un ensayo

clínico en 16 cerdos sanos a los que se les practicó una primera BF con toma de BTB donde se cuantificó la cantidad de sangrado. Posteriormente se randomizaron para recibir Clopidogrel (75 mgr/día) o bien Clopidogrel + AAS (325 mgr/día). Tras una semana de tratamiento realizaron una segunda BF con toma de BTB para cuantificar el sangrado. Los autores observaron que no se produjo un aumento del sangrado entre antes y después de tomar la medicación en ninguno de los dos grupos, así como tampoco observaron diferencias en el sangrado entre ambos grupos en ninguna de las dos broncoscopias. Los autores concluyen que el Clopidogrel con o sin AAS no incrementa el sangrado después de una BTB en cerdos sanos.

Sin embargo recientemente se ha publicado un estudio observacional prospectivo realizado sobre 604 pacientes sometidos a BTB durante la que no se suspendió el tratamiento antiagregante, lo que permitió comparar la tasa de sangrado entre grupos de pacientes con y sin antiagregación³⁰. La tasa de sangrado fue baja y similar a trabajos previos (7%). Aunque el número de sangrado en los tres grupos (clopidogrel, clopidogrel y aspirina o controles) en términos absolutos fue similar (16, 12 y 20, respectivamente), en términos relativos se observó una tasa de sangrado muy elevada (89%) en los pacientes con clopidogrel frente a los no antiagregados (3,4%), llegando a sangrar el 100% de los pacientes que tomaban clopidogrel y aspirina conjuntamente ($p < 0,001$). Por este motivo, el estudio tuvo que ser suspendido y los autores concluyen que clopidogrel incrementa significativamente el riesgo de sangrado tras una BTB en humanos cuyo efecto se ve potenciado por el uso de aspirina y recomiendan suspender su administración previamente a la realización de una BTB.

Normativas nacionales e internacionales

La aportación de los grupos de trabajo de las distintas sociedades científicas a nivel mundial es también escasa en lo que se refiere a este tema. Tan solo dos de las principales sociedades científicas de Neumología tienen una normativa oficial para la realización de una broncoscopia la British Thoracic Society³¹ y la American Thoracic Society³². Sin embargo, en estas normativas no se menciona la actitud a adoptar frente a la utilización de los fármacos antiagregantes durante la broncoscopia.

Como consecuencia de esta falta de información, la actitud de los broncoscopistas es muy variada. Durante el congreso del American College of Chest Physicians (Filadelfia, EE.UU., noviembre 2001), se llevó a cabo una encuesta en la que se obtuvo información de 158 neumólogos³³. La mayoría de los encuestados retiraban los fármacos anticoagulantes antes de realizar una BTB (98,7% Warfarina; 90,5% heparina intravenosa; 87,3% heparinas fraccionadas), con una antelación de 4,2 días para la warfarina, 7,7 horas para la heparina

intravenosa y 1,3 días para las heparinas fraccionadas. Al entrevistar sobre los fármacos antiagregantes, la mayoría también los retiraban, pero el porcentaje era menor (71,5% AAS; 61,3% clopidogrel; 60,1% Ticlopidina), con una antelación de 5,8 días para AAS, 5,4 para clopidogrel y 5,3 para ticlopidina. Los autores observan en sus conclusiones que hay una falta de acuerdo en relación a la seguridad y las contraindicaciones de la BTB.

CONCLUSIONES

Existen muy pocos trabajos que estudien el efecto de los fármacos antiagregantes sobre el sangrado en broncoscopia por lo que éste continúa siendo un tema controvertido. La escasa evidencia de que disponemos es contradictoria pero parece apuntar hacia que el uso de fármacos antiagregantes no aumenta el riesgo de sangrado ni la cuantía del mismo. Sin embargo, hacen falta urgentemente estudios amplios que profundicen en este aspecto con los distintos fármacos disponibles³⁴; sobre todo dado el uso cada día más extendido de los fármacos antiagregantes, al incluirse de forma protocolizada en la

prevención primaria y secundaria de procesos vasculares cardíacos y cerebrales. Por el momento, en ausencia de estudios que delimiten claramente los riesgos de sangrado y a la luz de los estudios de que disponemos, parece prudente tomar una actitud según la urgencia con que se plantee la BF. En aquellos casos en los que una demora de 5 días en la realización de la BF no conlleve una repercusión clínica considerable ni suponga un retraso excesivo en la obtención de un diagnóstico o la aplicación de un tratamiento, la antiagregación puede interrumpirse y realizar la broncoscopia sin este posible riesgo sobreañadido. Sin embargo, en pacientes en los que no sea aconsejable la interrupción de la antiagregación o en los que no se pueda demorar el procedimiento, éste puede realizarse a pesar de la administración de estos fármacos. En estos casos habrá que tener especial cuidado y consideración en aquellos pacientes en situaciones en las que un pequeño sangrado podría tener consecuencias serias (estenosis traqueales o bronquiales severas), o en los que ya exista un riesgo de sangrado aumentado por otros motivos, como se ha descrito en esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stables G, Lawrence CM. Management of patients taking anticoagulant, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory and other anti-platelet drugs undergoing dermatological surgery. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27(6):432-435.
2. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(9): 1262-1265.
3. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(3): 928-933.
4. McNicol A, Israels SJ. Platelets and anti-platelet therapy. *J Pharmacol Sci* 2003; 93(4): 381-396.
5. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101(2): 199-209.
6. Brass LF. Thrombin and platelet activation. *Chest* 2003; 124(3 Suppl): 18S-25S.
7. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330(18): 1287-1294.
8. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 234S-264S.
9. Cruz-Fernández JM, López-Bescos L, García-Dorado D, López García-Aranda V, Cabades A, Martín-Jadraque L et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21(6): 457-465.
10. Di Perri T, Notari M, Assogna G. [Ridogrel, a new platelet antiagregant molecule with a double mechanism of action. A pharmacological and clinical profile]. *Recenti Prog Med* 1991; 82(10): 533-540.
11. Margulies EH, White AM, Sherry S. Sulfinpyrazone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980; 20(3): 179-197.
12. Randall MJ. Selective inhibition of thromboxane synthesis with dazoxiben in animals and man. *Thromb Res Suppl* 1983; 4: 81-85.
13. Hornby EJ, Foster MR, McCabe PJ, Stratton LE. The inhibitory effect of GR32191, a thromboxane receptor blocking drug, on human platelet aggregation, adhesion and secretion. *Thromb Haemost* 1989; 61(3): 429-436.
14. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100(15): 1667-1672.
15. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143(1-2): 1-13.
16. Hernández Blasco L, Sánchez Hernández IM, Villena Garrido V, de Miguel Poch E, Nunez Delgado M, Alfaro Abreu J. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest* 1991; 99(3): 562-565.
17. Pereira W Jr, Kovnat DM, Snider GL. A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978; 73(6): 813-816.
18. Mitchell DM, Emerson CJ, Collins JV, Stableforth DE. Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br J Dis Chest* 1981; 75(3): 258-262.
19. Hanson RR, Zavala DC, Rhodes ML, Keim LW, Smith JD. Transbronchial biopsy via flexible fiberoptic bronchoscope; results in 164 patients. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114(1): 67-72.
20. Cordasco EM Jr, Mehta AC, Ahmad M. Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years' Cleveland clinic experience and review of the literature. *Chest* 1991; 100(4): 1141-1147.
21. Loubé DI, Johnson JE, Wiener D, Anders GT, Blanton HM, Hayes JA. The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5): 1411-1413.
22. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1997; 25(3): 440-446.
23. Zavala DC. Pulmonary hemorrhage in fiberoptic transbronchial biopsy. *Chest* 1976; 70(5): 584-588.
24. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, Gonzalez MR, Installe EJ. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 2003; 21(3): 489-494.
25. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125(2): 712-722.

26. Visner GA, Faro A, Zander DS. Role of transbronchial biopsies in pediatric lung diseases. *Chest* 2004; 126(1): 273-280.
27. Diette GB, Wiener CM, White P Jr. The higher risk of bleeding in lung transplant recipients from bronchoscopy is independent of traditional bleeding risks: results of a prospective cohort study. *Chest* 1999; 115(2): 397-402.
28. Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002; 122(4): 1461-1464.
29. Wahidi MM, Garland R, Feller-Kopman D, Herth F, Becker HD, Ernst A. Effect of clopidogrel with and without aspirin on bleeding following transbronchial lung biopsy. *Chest* 2005; 127(3): 961-964.
30. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006; 129(3): 734-737.
31. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 1): i1-i21.
32. Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(4): 1066.
33. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration* 2005; 72(3): 285-295.
34. Johnson J, Chin R, Conforti J. Bronchoscopic Myths and Legends. Anti-Platelet Medications. *Clin Pulm Med* 2005;12: 363-365.
35. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355(9204): 646-648.