



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Escuela de Medicina

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Especialidad en Cirugía Cardiovascular Torácica

**SANGRADO PERIOPERATORIO EN CIRUGIA DE BYPASS CORONARIO EN
PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN
TRATAMIENTO CON ACIDO ACETIL SALICILICO (ASPIRINA).**

Natasha Salazar Durón

San José, Costa Rica

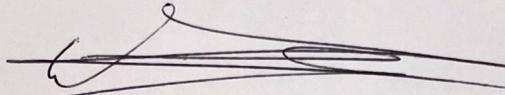
Enero, 2022

DEDICATORIA:

Dedico este trabajo a todos aquellos pacientes que de alguna u otra forma han tenido impacto mi proceso de formación.

HOJA DE APROBACION

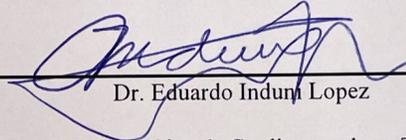
Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la Especialidad en Cirugía Cardiovascular Torácica del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cirugía Cardiovascular Torácica.



Dr. Edgar Alfredo Mendez Jimenez

Especialista en Cirugía Cardiovascular y Torácica

Coordinador del Posgrado de Cirugía Cardiovascular Torácica

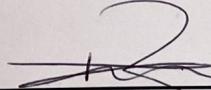


Dr. Eduardo Induni Lopez

Especialista en Cirugía Cardiovascular y Torácica

Catedrático de la Universidad de Costa Rica

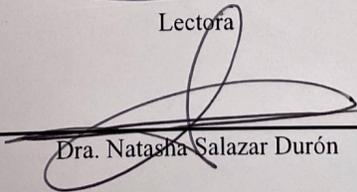
Tutor



Dra. Irene Bolaños Aguiar

Especialista en Cirugía Cardiovascular

Lectora



Dra. Natasha Salazar Durón

Candidata

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	1
HOJA DE APROBACIÓN.....	3
ÍNDICE.....	4
RESUMEN EN ESPAÑOL.....	5
RESUMEN EN INGLÉS.....	6
LICENCIA DE PUBLICACIÓN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	10
ANTECEDENTES.....	11
HISTORIA.....	11
BIOLOGÍA PLAQUETARIA.....	16
USO DE LA ASPIRINA EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

La aspirina es un fármaco milenario que se ha utilizado desde sus orígenes como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Durante el proceso de descubrimiento y experimentación para conseguir el fármaco como hoy se conoce, se documentó tanto su extenso beneficio en relación a la enfermedad arterial coronaria, como también su asociación a un aumento en la incidencia de sangrado, en este caso en el trans operatorio de bypass coronario.

Se revisaron un total de 50 artículos relacionados al sangrado perioperatorio, la mayoría de estos retrospectivos, algunos aleatorizados, así como las guías internacionales de los últimos años (2011, 2017, 2021) donde, analizando los datos y la tendencia estadística se logro concluir: disminución de la mortalidad y del infarto perioperatorio con la toma de aspirina, inclinación en general por los diferentes centros a mantener el medicamento durante el perioperatorio sin aumentar significativamente el riesgo de sangrado, existen diferentes factores relacionados con el paciente y la cirugía como tal que son condicionantes de un aumento en el riesgo de sangrado perioperatorio y que se deben tomar en cuenta por el grupo médico tratante a la hora de tomar la decisión de continuar o suspender el medicamento previo a la cirugía.

SUMMARY

Aspirin is a millenary drug which, since its origins, has been used as analgesic, antipyretic and anti-inflammatory. During its discovery and experimenting to finally obtain the drug as we know it today, its immense benefits in coronary artery disease as well as an increased incidence in intraoperative (during coronary artery bypass surgery in this case) were found.

A total of 50 articles were reviewed related to perioperative bleeding, most of them retrospective, a few randomized and the international recommendation guidelines of 2011, 2017 and 2021. After analyzing data and statistical tendency it was concluded: there is significant decrease in mortality and perioperative infarct in patients taking aspirin, a general inclination exists in the different centers towards the use of aspirin during the perioperative period with no significant increase in perioperative bleeding, several elements that depend on the patient or the surgery itself may condition an increased risk for perioperative bleeding and should be taken into consideration by the medical team in charge when making the decision of whether to suspend or continue aspirin until the surgery.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

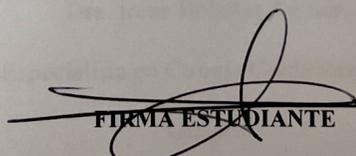
Yo, Martasha Salazar Durón, con cédula de identidad 114410338, en mi condición de autor del TFG titulado Síndrome perioperativo en cirugía de bypass coronario en pacientes portadores de enfermedad arterial coronaria en tratamiento con ácido acetil salicílico (aspirina).

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.

INTRODUCCIÓN

En Costa Rica, en los tres hospitales centrales, que son los que cuentan con la especialidad en cirugía cardiovascular torácica, se realiza al mes un gran número de cirugías de bypass coronario, estas con diferente grado de éxito.

Si bien cabe destacar que cada paciente es único, con el fin de realizar un apropiado estudio de los factores que pueden incidir en el riesgo quirúrgico y, por consiguiente, en el resultado de cada cirugía, es necesario agrupar a los pacientes en diferentes clasificaciones.

Actualmente la aspirina es uno de los medicamentos más consumidos alrededor del mundo, puesto que no solo es prescrito por profesionales del área de salud, sino que también es un fármaco de venta libre, tanto que para el 2019 el consumo mundial diario de pastillas de aspirina era de alrededor de doscientos millones, por tanto, es inevitable que la gran mayoría de pacientes que se someten a una cirugía de bypass coronario estén tomando aspirina de previo.

Dado a este alto número de pacientes, es necesario conocer y tener presente los aspectos tanto positivos como negativos de la ingesta de este medicamento en el contexto de revascularización coronaria abierta. Con el presente trabajo se pretende esclarecer un poco más los beneficios de mantener el tratamiento con aspirina hasta el momento de la cirugía versus las posibles complicaciones que se podrían tener secundarias al uso del medicamento, y definiendo la escala de posibles riesgos y beneficios, con el fin de tener un criterio mas adecuado y tal vez certero para aplicarlo en el día a día de la cirugía de bypass coronario en nuestro país.

OBJETIVOS:

Objetivo general:

- Analizar la incidencia de sangrado y morbimortalidad perioperatorios asociados al uso de aspirina en cirugía de bypass coronario de acuerdo a revisión de artículos y reportes retrospectivos.

Objetivos específicos:

- Identificar si la aspirina por si sola aumenta realmente el riesgo de sangrado perioperatorio y a su vez la morbimortalidad perioperatoria.
- Demostrar si la presencia de patologías específicas de fondo y/o tratamiento de base están relacionados al sangrado perioperatorio en conjunto con la aspirina, lo que nos obligaría a individualizar cada caso en la toma de decisiones.
- Justificar la suspensión de aspirina prequirúrgica en aras de disminuir el sangrado perioperatorio, a expensas del riesgo aumentado de eventos coronarios y trombosis de puentes coronarios.

ANTECEDENTES

Historia

Tanto los orígenes como los primeros usos de la aspirina, o de su precursor la salicina (glucósido perteneciente a la familia Salicácea, género salix, derivado, entre otros, del árbol de sauce) se remontan a hace miles de años.

Dado el hallazgo arqueológico de pastillas de arcilla, que datan de entre 3500-2000 a.C., se presume que el árbol de sauce fue usado inicialmente por los Asirios y los Sumerios para fines, probablemente, antiinflamatorios. Posterior a esto alrededor de los 1500 a. C. en el antiguo Egipto según referencias encontradas en el Papiro de Ebers, papiro medico mas antiguo que consta de mas de 700 páginas y de alrededor de 110 recetas medicas, se utilizo también el árbol de sauce para tratar dolores abdominales, dorsales y síntomas inflamatorios.

Los usos del sauce han sido documentados en múltiples ocasiones a lo largo de la historia, en 460-377 a.C. Hipócrates lo utilizó para alivio del dolor de parto. Dioscórides, 40-90 a.C. lo uso para cólico, gota y otalgia. Pliny entre 23-79 a.C. le adjudicó propiedades antipiréticas. Así mismo, Celsius en el año 1 a.C. al utilizar las hojas de sauce para fines antiinflamatorios, se cree es el autor de los signos de inflamación que aun en la actualidad se utilizan "eritema, edema, calor, dolor". (Bowen, Mahdi, Mahdi, 2006).

Cabe destacar, el sauce no es la única planta que contiene salicilatos, ya que también existen varias otras, como la cinchona y la reina de los prados que se popularizaron y comercializaron conforme el mundo se conectaba más entre sí. Para mediados del siglo XIII, como consecuencia del aumento del comercio y con esto de la utilización y venta de plantas que

contenían salicilatos utilizables para fines medicinales, estas comenzaron a escasear y a encarecerse.

En 1763 el vicario inglés, Edmund Stone, en su búsqueda por una alternativa al árbol de cinchona, que en ese momento era el más utilizado para tratar la fiebre y, por ende, el más difícil de conseguir, encontró que en los pantanos alrededor de las zonas donde había más personas con malaria, crecía un árbol en similares condiciones y cuya corteza consideró tenía un sabor similarmente amargo al del árbol de cinchona, por lo que llevo a cabo, sin saberlo en ese momento, el primer estudio clínico en pacientes, administrándole una determinada dosis de extracto de corteza de sauce a 50 personas con malaria y logrando obtener resultados positivos en cuanto a mejoría de los síntomas y así redescubriendo el uso del árbol. Al finalizar dicho estudio, se refirió a su hallazgo como "dentro de los muchos descubrimientos útiles que esta era ha hecho, hay muy pocos q merecen tanto la atención del publico como el que voy a exponer su majestad". (Fuster, Sweeny, 2011).

Durante el siglo XIX continuó el interés por los salicilatos y sus propiedades medicinales hasta ese momento no muy ampliamente conocidas, a pesar de su constante uso. A inicios del siglo, en el año 1828 el farmacéutico alemán Joseph Buchner logró extraer cristales de salicina a partir del árbol de sauce; una década más tarde, Raffaele Piria, en Italia, logra extraer cristales más puros al separar la molécula de glucosa del grupo OH de la salicina, a lo cual denominó Acido Salicílico. A mediados del mismo siglo, el químico francés y profesor universitario Charles Gerhardt descubre, sin saberlo, la estructura química del ácido salicílico y 3 años más tarde en Italia se describe por primera vez la ototoxicidad reversible secundaria al uso de altas dosis de salicilatos por Cesare Bertagnini, al realizar experimentos sobre sí mismo; en 1859 en Alemania, en la búsqueda por una molécula con menos efectos adversos que el ácido salicílico hasta ese

momento utilizado, se descubre la reacción Kolbe – Schmitt, por los químicos del mismo nombre, con la que lograron determinar y reproducir la estructura del anillo de benceno, necesaria para la síntesis del ácido salicílico, y con esto dar inicio a la síntesis química y comercialización de ácido salicílico puro. A finales del siglo, para el año 1874 se comercializaba el ácido salicílico en forma global como analgésico y antipirético, a expensas de sus efectos secundarios gastrointestinales. En 1876 el físico escocés Thomas McLagan realizó lo que se conoce como el primer estudio clínico propiamente dicho, el cual publicó posteriormente, en pacientes con fiebre reumática administrándoles dosis fijas de salicina a intervalos de tiempo establecido para manejo del dolor, con lo cual concluyó que "el método más efectivo hasta el momento para curar el dolor articular agudo por reumatismo e inclusive podría demostrarse como específico para esta enfermedad". (De Caterina, Minello, Montinari, 2018)

A fin del siglo, Friedrich Bayer y Johann Freidrich Weskott fundaron la empresa Friedrich Bayer & Company, una empresa alemana dedicada a la producción de tintes a base de carbón, y quienes, motivados por ciertos experimentos que se habían realizado para la producción de tintes orgánicos sumado a la crisis económica del momento secundaria a la guerra, decidieron incursionar en la industria farmacéutica. Para estos fines se creó un grupo conformado por el químico Arthur Eichengrün, nombrado jefe del grupo y Heinrich Dreser quien fue asignado a realizar pruebas correspondientes a cada fármaco. En 1894 la empresa Bayer contrata al químico Felix Hoffman con el propósito de buscar un salicilato que tenga menos efectos adversos y sea mejor tolerado por el cuerpo, este, bajo la supervisión de Arthur Eichengrün e impulsado por el deseo de ayudar a su propio padre quien padecía dolores por artritis y quien no toleraba el ácido salicílico dado sus efectos gastrointestinales, logra la acetilación del grupo fenol del ácido salicílico en 1897, obteniendo así ácido acetil salicílico. En 1899, a pesar de desacuerdos entre

Arthur Eichengrün y Heinrich Dreser en cuanto a la seguridad del fármaco por probables efectos secundarios cardiovasculares que posteriormente descartaron, Bayer registro oficialmente el compuesto bajo el nombre de Aspirina.

Como dato adicional sobre la aspirina, unos días posterior al descubrimiento de esta, buscando una alternativa menos adictiva a la morfina, Hoffman descubre la heroína.

Durante el siglo XX, con la invención del gastroscopio en 1932 se evidenció la gastritis como efecto secundaria al uso de la aspirina y, a mediados del siglo XX con el descubrimiento del acetaminofén y del ibuprofeno comenzó a decaer su uso, sin embargo, el interés por la aspirina continuó y se orientó hacia determinar su mecanismo de acción el cual hasta entonces se desconocía y a la invención de otras alternativas mejores. Sumado a esto, en 1953 el médico Lawrence Craven, en California, observa un aumento del sangrado posoperatorio en pacientes que se realizaban tonsilectomía utilizando aspirina, por lo que condujo un estudio en alrededor de 8000 pacientes masculinos, con sobrepeso, sedentarios y de edades entre 45 y 65 años e infirió que ninguno ellos había sufrido eventos coronarios mientras utilizaban el fármaco, lo que podría significar que la aspirina podría usarse además para la prevención de infartos (De Caterina, Minelli, Montinari, 2018); esto despertó el interés de la FDA por el nuevo potencial uso de la aspirina en el ámbito de enfermedad coronaria.

En 1960 el farmacéutico Henry Collier por medio de sus estudios *in vivo* determina que, así como la morfina tiene un mecanismo de acción central, la aspirina tiene mecanismo de acción periférico sin embargo el “cómo” era aún un misterio. En 1971, John Vane quien luego ganaría el premio Nobel de medicina en 1982, en colaboración con Priscilla Piper publican un estudio realizado *in vitro* en conejos, en el cual lograron precisar la liberación de prostaglandinas, hasta ese momento pensadas como mediadores de procesos fisiológicos, durante los procesos

inflamatorios (anafilaxia) y además la inhibición dosis dependiente de la producción de estas con el uso de la aspirina y demás antiinflamatorios no esteroideos. Simultáneamente, en 1970 Bengt Samuelsson, colaborador de John Vane, se interesó por otra sustancia que habían evidenciado Vane y Piper durante su estudio la cual inducía la contracción de la arteria aorta de los conejos durante la anafilaxia y que en su momento no lograron identificar; este logró detallarla como un potente vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria, el cual llamó Tromboxano A₂ y que además era inhibido por la aspirina, dándole a esta un efecto antitrombótico además de antiinflamatorio.

Como resultado de estos descubrimientos, el interés se orientó hacia la síntesis e inhibición de las prostaglandinas. En 1976 Hemler y sus colaboradores logran aislar la prostaglandina endoperoxido sintasa (COX); COX es una glicoproteína de membrana presente en 3 isoformas, la aspirina acetila selectivamente el grupo hidroxilo de un residuo de serina localizado a 70 aminoácidos del extremo C de la enzima lo cual inhibe de manera efectiva el sitio de acción del ácido araquidónico, generando la inhibición irreversible de la isoforma 1 de la COX (Sweeny, Fuster, 2011).

En 1991 Dan Simmons y su equipo descubren la isoforma 2 de la COX, asociada a procesos más fisiopatológicos que la isoforma 1 como mitosis, factores de crecimiento, inflamación, y que además era inhibida con dosis más altas de aspirina, lo cual llevó a entender las propiedades distintas de los antiinflamatorios no esteroideos más hacia la inhibición de una isoforma u otra (Sweeny, Fuster, 2011); posteriormente, a finales de los años 90 y principio de los años 2000 se planteó el uso de la aspirina a dosis altas como profilaxis de procesos neoplásicos por sus efectos principalmente sobre la isoforma 2 de la prostaglandina endoperoxido sintasa, sin embargo, a pesar

de haber obtenido ciertos resultados positivos en este ámbito dado los efectos secundarios observados a estas dosis, principalmente gastrointestinales, se abandonó la idea.

Ha sido un largo recorrido, desde los primeros usos registrados de la corteza de sauce como método paliativo, hasta la información con la que hoy en día se cuenta sobre la aspirina. No obstante, aún hay mucho que se ignora sobre esta, por lo que los estudios e investigaciones continúan desarrollándose.

Biología Plaquetaria

Identificadas por primera vez en 1865, se trata de células discoides, anucleadas, con diámetro promedio de 2-4 μ m y una vida media de 7-10 días. El conteo normal es de 150-400x10³ de plaquetas por μ L de sangre y se aproxima que 1/3 de las plaquetas se almacenan en el bazo mientras 2/3 circulan en el torrente sanguíneo (Ghoshal, Bhattacharrya, 2014). Se forman a través del proceso conocido como trombopoyesis, mediante el cual hay una diferenciación de la célula madre hematopoyética a megacariocitos poliploides, estos migran desde los osteoblastos hacia nichos vasculares en la medula ósea, sin embargo, también se cree que podrían estar cerca de capilares sinusoidales desde un inicio y no migrar durante el proceso, posteriormente generan múltiples extensiones citoplasmáticas llamadas proplaquetas que se liberaran luego como plaquetas (Heemskerk, Van der Meijden, 2019).

Son eliminadas a través del hígado y el bazo mediante fagocitosis; se reconocen al menos dos métodos de señalización celular para la eliminación plaquetaria: la exposición de fosfatidilserina en la membrana externa de la plaqueta lo cual es una señal para los fagocitos o bien

la pérdida de ácido sialico cargado negativamente en la superficie de las plaquetas por medio de sialidasas, producidas por las plaquetas mismas con lo cual son reconocidas por los fagocitos en el sinusoides hepático. Así mismo, pueden ser eliminadas de la circulación por consumo, depósito o activación durante la hemostasia (Heemskerk, Van der Meijden, 2019).

Se han desarrollado teorías, no completamente comprobadas, que plantean causas genéticas para la heterogeneidad observada en las plaquetas e incluso en los megacariocitos, esto en cuanto a tamaño, organelas (transmitidas o heredadas durante la división celular desde el megacariocito), vida media, grado de activación ante uno u otro estímulo e incluso de los diferentes receptores de membrana que podrían variar de una célula a otra; también así, se han planteado cambios en el ARN de la plaqueta a lo largo de su vida que podrían estar implicados en las señales para muerte celular. En esencia, la membrana plasmática de la plaqueta está compuesta por una doble capa de fosfolípidos la cual expresa múltiples receptores de membrana que se encargan de señalización y transporte intracelular, la capa interna es asimétrica y se encarga de dar estabilidad a la membrana durante la inactividad plaquetaria, el sistema de canalículos (abiertos) en la membrana funcionan además como túneles para el paso de sustancias al interior de la célula y para la salida o exocitosis de los gránulos plaquetarios, el sistema de túbulos densos es una red de residuos de retículo endoplásmico que se encargan principalmente de la captación de calcio a través de señalizaciones que involucran proteínas G; el citoesqueleto de la plaqueta es lo que les da su forma discoide y evita su destrucción en el torrente sanguíneo, se compone principalmente de espectrina, actina y un espiral de microtúbulos.

Autores han afirmado que:

Las plaquetas secretan dos tipos de gránulos: gránulos alfa, que contienen partículas biológicamente activas, GPIIb/IIIa, fibrinógeno, factor vonWillebrand entre otros, que se

encargan de iniciar la cascada de coagulación y reclutamiento de neutrófilos durante procesos inflamatorios y los gránulos densos que contienen moléculas hemostáticamente activas que se secretan durante la activación plaquetaria; que incluyen catecolaminas, serotonina, calcio, ADP, ATP. (Bhattacharrya, Ghoshal, 2014).

En situaciones de ruptura endotelial, se exponen receptores endoteliales y compuestos subendoteliales que ligan su receptor correspondiente en la superficie plaquetaria, desencadenando la liberación de gránulos plaquetarios y culminando con la agregación plaquetaria y formación del trombo inicial o el llamado “trombo blanco”. Posteriormente, debido al influjo de calcio al interior de la plaqueta se produce un cambio en su forma, durante el cual se exponen y se activan receptores de fibrinógeno (GPIIb/IIIa) en su superficie los cuales favorecen la agregación o unión plaqueta-plaqueta. Hasta este punto, el coágulo se considera inestable y no es hasta que se continúa la cascada de la coagulación y con la adhesión de trombina y formación de fibrina que este se considera estable o irreversible y es el llamado “trombo rojo” (Bhattacharrya, Ghoshal, 2014).

El endotelio vascular por su parte cuenta con mecanismos antiplaquetarios dentro de los cuales se mencionan las ectonucleasas, que se encargan de degradar ADP y ATP, trombomodulina, que inactiva la trombina, prostaciclina, formada por las células endoteliales a partir del ácido araquidónico mediante la acción de la COX1 y 2 y la prostaciclina sintetasa, el óxido nítrico, siendo los últimos dos los más importantes y se cree están de alguna manera suprimidos en condiciones de aterosclerosis y/o inflamación vascular (Heemskerk, Van der Meijden, 2019). Adicional a esto, farmacológicamente, la aspirina ejerce su función antiplaquetaria al inhibir irreversiblemente la COX, bloqueando así la vía del tromboxano A₂ en la activación plaquetaria y por su parte el clopidogrel inhibe el receptor P₂Y₁₂ de ADP de la membrana plaquetaria, el cual genera

activación plaquetaria a través de una serie de reacciones intracelulares que culminan con la activación del receptor GPIIb/IIIa.

Estudios de carácter *ex vivo* indican que:

Colágenos tipo I y III, presentes en la íntima y media vasculares, así como en placas ateroscleróticas, están dentro de los activadores plaquetarios más potentes, explicando así el porqué las lesiones vasculares más profundas o disrupción de placas ateroscleróticas causan la formación de trombos oclusivos. La cascada de reacciones inducidas por el colágeno y el complejo factor tisular – trombina son considerados, en parte, común en hemostasia y trombosis arterial. (Heemskerk, Van der Meijden, 2019).

Las plaquetas se han implicado, además de como mediadores de hemostasia, en procesos inflamatorios, mitóticos, de cicatrización, angiogénesis; también se les relaciona con actividad procoagulante al promover la cascada de la coagulación mediante colágeno y FvW.

Diversos componentes del torrente sanguíneo se han identificado por tener efectos activadores o inhibitorios sobre las plaquetas de una forma indirecta (a través de otras moléculas o reacciones), dentro de las que se han señalado por tener un efecto positivo o estimulante de plaquetas se encuentran la adrenalina, colesterol, prostaglandina E2, tromboxano y el FvW, y por otro lado dentro de las que se han mencionado como inhibitorias están la adenosina, insulina, óxido nítrico, prostaciclina. Un desbalance entre estos factores en condiciones patológicas podría ser un condicionante para generar estados más o menos trombogénicos.

Dentro de los fenómenos fisiopatológicos que se han logrado precisar en cuanto a la disfunción plaquetaria en la enfermedad cardiovascular y la diabetes se mencionan varios:

Hiperagregación plaquetaria, la cual se ha identificado en DM 1 y 2 al generarse más productos finales de la vía del tromboxano y además una acelerada agregación de la

trombina, pudiendo esto aumentar el riesgo de EAC en el paciente diabético; alteraciones en la producción de tromboxano, esta esta aumentada en el paciente diabético y su producción parece tener una relación directamente proporcional al nivel de HBA1c y de glucosa plasmática; cambios en la fluidez de la membrana plasmática, la cual se encuentra alterada en personas diabéticas y ademas se relaciona con hipersensibilidad a la trombina en plaquetas intactas; alteración en la expresión de agonistas plaquetarios, resultando en un riesgo aumentado de trombosis; cambios en el volumen plaquetario, las mismas tienden a ser mas grandes en pacientes diabéticos lo que las hace mas reactivas y pueden expresar mas receptores de membrana, lo que se ha implicado en retinopatía diabética; alteraciones en el balance del calcio intracelular, el cual esta aumentado por lo que aumenta la actividad plaquetaria; cambios en el potencial de membrana mitocondrial, la hiperglicemia estimula la producción de ATP mitocondrial pero disminuye el potencial de la mitocondria plaquetaria. (Bhattacharrya, Ghoshal, 2014).

Finalmente, en diversos estudios farmacológicos, se ha logrado demostrar el efecto positivo de algunos hipoglicemiantes como la metformina, las sulfonilureas, tiazolidinedionas en cuanto a la disfunción plaquetaria, obteniendo, entre otros, una disminución de la agregación plaquetaria, efectos antioxidantes, antifibrinoliticos, disminución de la adhesión endotelial y de neutrófilos. Comprobando una vez mas la mediación plaquetaria en procesos externos a la hemostasia y la relación directa entre la EAC, la diabetes y la disfunción plaquetaria.

Uso de la aspirina en cirugía cardiovascular

La aspirina es considerada actualmente una piedra angular en la prevención secundaria en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, el uso de aspirina en cirugía de bypass coronario es sin duda un tema que aún se encuentra en debate debido a los beneficios potenciales en prevención de eventos trombóticos los cuales podrían o no compensar el riesgo de efectos adversos como el sangrado.

Como antecedente histórico, el desarrollo de la cirugía coronaria se remonta a más de 100 años, cuando Alexis Carrel describió por primera vez, en 1910, el concepto de realizar cirugías en la circulación coronaria y logró con éxito anastomosis aórtica intratorácica en perros. En 1935 Claude Beck alivió la angina de pecho de sus pacientes colocando pedículos musculares, epiplón y grasa pericárdica dentro del pericardio para aumentar el riego sanguíneo miocárdico. Posteriormente, Arthur Vineberg mejoró aún más este concepto cuando implantó la arteria torácica interna izquierda (LITA) directamente en la pared frontal del ventrículo izquierdo. El llamado "procedimiento de Vineberg" condujo a mejoría sintomática de la angina de pecho (Thomas JL, 1999). El principal obstáculo para la evolución de la cirugía coronaria era la imposibilidad de visualizar las arterias coronarias. La solución a este problema ocurrió de forma inadvertida, en el año 1958, cuando Mason Sones inyectó medio de contraste en la arteria coronaria derecha de un joven con enfermedad cardíaca reumática en la Clínica Cleveland (Cheng, 2013). Esto condujo a la primera angiografía coronaria selectiva intencional, que llevó al nacimiento de la angiografía coronaria como tal. La primera anastomosis coronaria fue reportada por David Sabiston en 1962, cuando anastomoso un injerto de vena safena a la arteria coronaria derecha en Johns Hopkins (Sabiston, 1974). De manera similar, Edward Garret y Michael DeBakey en Houston

anastomosaron un injerto de vena safena en la arteria descendente anterior en 1964, y fue reportado en 1973, año en el que demostraron que su injerto continuaba permeable. (DeBakey, Garrett, 1973). En 1968, el Dr. George Green del Saint Luke's Hospital en la ciudad de Nueva York realizó la primera anastomosis de arteria mamaria izquierda a la arteria descendente anterior, lo que se ha considerado hasta hoy como en el estándar de oro de la cirugía de bypass coronario. El argentino Rene Favaloro realizó su primer bypass con vena safena en 1967 en la Cleveland Clinic, y para 1970 había realizado más de mil casos de revascularización coronaria con vena safena, comprobando angiográficamente tanto la patencia como el fallo de algunos, principalmente por hiperplasia y/o trombosis del injerto. Estudios posteriores han demostrado que la hiperplasia de la íntima y aterosclerosis prematura dan como resultado una menor permeabilidad de los conductos venosos en comparación con los arteriales (Cuminetti, Curello, Hoorntje, Maessen, 2017). Simultáneamente, en Inglaterra, se llevaban a cabo estudios orientados al uso de aspirina en la prevención de infartos de miocardio, lo cuales inicialmente fueron inconclusos. En 1980 Richard Peto logró finalmente demostrar en su metaanálisis, basado en los estudios realizados en los años posteriores a 1974, una disminución del 21% en reinfarto en diez mil pacientes con infarto de miocardio previo con la utilización de la aspirina comparado con la población que no recibió el medicamento. En cuanto a la prevención primaria de eventos cardiovasculares, el primer estudio aleatorizado se realizó en 1989, utilizando 325mg de aspirina por día por un periodo de 5 años en una población de más de 22000 hombres en principio sanos, logrando demostrar nuevamente una disminución en la incidencia de infarto en el grupo que tomó aspirina. En los años siguientes, los estudios de aspirina en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular se inclinaron a utilizar dosis más bajas del medicamento, utilizando una dosis de 75mg/d en los realizados a finales de la década de los 90 y posteriormente 100mg en estudios realizados en los años 2000; en todos los

casos se obtuvo una disminución en la incidencia de infarto, fatal y no fatal, y muertes por causa cardiovascular (Hall, Pereira, Rodríguez, 2015). Basado en estos últimos hechos, el interés por la aspirina creció exponencialmente en cuanto a uso en prevención primaria, secundaria y como prevención de trombosis de stents coronarios e injertos quirúrgicos en la revascularización cardíaca abierta.

En un meta análisis de 287 estudios aleatorizados realizado en 2002, se determinó que el uso de aspirina en prevención secundaria en pacientes de alto riesgo, considerados como tal dado la presencia de IAM previo, evento cerebrovascular agudo o previo, isquemia cerebral transitoria, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, disminuyó en un 33% la incidencia de infarto, 25% el riesgo de evento cerebrovascular y 17% la mortalidad por causa vascular. Así mismo, el estudio logró aclarar que no había diferencia en el uso de dosis altas o medias de aspirina (325-500mg/d) en cuanto a la efectividad a largo plazo comparado con el uso de dosis bajas (75-150mg/d), sumado a la mejoría importante en los efectos adversos gastrointestinal con el uso de dosis mas bajas (Dai, Ge, 2012).

En prevención secundaria post revascularización coronaria abierta, se ha acordó por varios estudios que el uso de aspirina en el pos operatorio disminuyó en al menos 50% la incidencia de trombosis de injertos coronarios y este beneficio era probablemente mayor con el uso crónico del medicamento posterior al procedimiento. También, en estudios clínicos iniciales en el uso de aspirina en la revascularización coronaria percutánea, se observó una disminución de la mortalidad, infarto y trombosis de stent con el uso de aspirina combinada o no con clopidogrel. (Dai, Ge, 2012).

Oficialmente, en las guías de la ACC/AHA del 2004, se recomienda el inicio de aspirina a dosis de 100-325mg/d en las 24h post bypass coronario y en sus subsecuentes del 2005 se dan recomendaciones en cuanto al uso de aspirina en revascularización coronaria percutánea.

Justificación

Dado que el problema a referirse es el sangrado perioperatorio en pacientes que toman aspirina, se debe referir a la fisiopatología y los factores que influyen de manera independiente a un mayor riesgo de sangrado trans y posoperatorio.

El sangrado trans y posoperatorio en la cirugía cardíaca es probablemente multifactorial, entre otras cosas, es la combinación de alteraciones relacionadas con la circulación extracorpórea en el sistema hemostático que pueden predisponer a los pacientes a dicho problema. Además de la hemodilución que ocurre con la bomba, hay activación, a veces excesiva, del sistema de la coagulación debido a la interacción de la sangre con las superficies extensas, no endoteliales del bypass cardiopulmonar, o también puede haber activación de la vía extrínseca secundaria a traumatismo quirúrgico o por retransfusión de sangre desde el sitio de cardiomotomía. (Kalter, Reiss, 1979). La activación de la fibrinólisis se produce simultáneamente a través de varios mecanismos. Procesos independientes relacionados con la heparina y la protamina son factores adicionales; se ha demostrado que la generación de trombina sistémica ocurre de forma escalonada y dependiente del tiempo y su activación ocurre a través de las vías del factor tisular y por contacto (Despotis, Goodnough, Joist, 1997).

La vía común, generación de factor Xa, en combinación con complejo protrombinasa, factor Va y calcio, da como resultado la generación de la molécula de trombina. Adicional a esto, el subproducto en este proceso, el fragmento de protrombina 1.2, se puede medir, y utilizarse

como un índice de generación de trombina. La trombina media la conversión de fibrinógeno en fibrina, que constituye al estructura básica del coágulo y que juega además un papel fundamental en la activación de los factores V, VIII, XI y XIII.

La trombina es también uno de los activadores plaquetarios más potentes, causa liberación del activador del plasminógeno tisular, convierte enzimáticamente el plasminógeno a plasmina. La plasmina, además de degradar la fibrina también tiene efectos significativos sobre algunos de los factores de coagulación, dentro de ellos los factores V y VIII. (Birjiniuk et al, 1995).

A su vez, la plasmina tiene efectos directos sobre la función plaquetaria, a través de la internalización o destrucción de su glicoproteína de membrana (GP) Ib o IIb.

Una respuesta inflamatoria exagerada también puede afectar el sistema hemostático.

J. Rinder describió la adhesión de leucocitos a plaquetas durante CPB, y recientemente se encontró una relación significativa entre el grado de leucocitosis y la pérdida de sangre. (Ault et al,1991). Esto podría representar una relación de causa-efecto o simplemente ser marcador de una relación entre la respuesta inflamatoria y la activación hemostática.

Las anomalías plaquetarias son un problema frecuente e importante en el mecanismo del sangrado posquirúrgico en cirugía cardíaca. Varios estudios han encontrado defectos plaquetarios significativos, incluyendo la pérdida de receptores importantes de su superficie. Alteraciones morfológicas en el tamaño y morfología de las plaquetas se han evidenciado durante la circulación extracorpórea mediante el escaneo y microscopía electrónica de transmisión y sumado a esto, se ha observado que durante una circulación extracorpórea prolongada las plaquetas parecen perder gran parte de sus gránulos alfa y sus gránulos densos; aunque estos fenómenos son difíciles de cuantificar, estudios sugieren que estos contribuyen a la disfunción plaquetaria post bomba.

Estudios publicados en 1995 demostraron el efecto rebote de la heparina en algunos casos de pérdida sanguínea y encontraron que pacientes que reciben dosis altas de heparina, se benefician del monitoreo y la reversión adecuada de la heparina con protamina, para disminuir el sangrado. Al mismo tiempo, datos muestran que la dosis excesiva de protamina tiene un impacto negativo en la hemostasia. (Aitken, Jobs, Schaffer, 1995).

Cabe destacar que la respuesta inflamatoria generada por la bomba (el circuito) usualmente es directamente proporcional al tiempo de circulación extracorpórea, por lo que, entre mayor tiempo, mayor respuesta inflamatoria y eventualmente podría asociarse a mayor coagulopatía.

Además de las circunstancias asociadas al circuito del bypass cardiopulmonar y los diferentes procesos fisiopatológicos que ocurren en la cascada de la coagulación durante la cirugía, hay que agregar aspectos, algunos ya mencionados, independientes relacionados al paciente que podrían agregar riesgo de sangrado perioperatorio, como por ejemplo superficie corporal pequeña (volumen circulante efectivo), lesión renal previa, diabetes mellitus (que parece tener una relación directa entre la glicemia y la disfunción plaquetaria), tabaquismo, fármacos anti plaquetarios, entre otros.

Independientemente de la etiología del sangrado, se ha demostrado en múltiples estudios que el sangrado posterior a cirugía cardíaca en general, coronaria, valvular, combinada, aumenta considerablemente la mortalidad operatoria, prolonga la estancia hospitalaria, estancia en cuidado intensivo y la ventilación mecánica asistida, aumenta en el riesgo de infecciones, dentro de ellas resaltan la sepsis de herida quirúrgica y/o mediastinitis. Por alguno se considera el factor no modificable de peor pronóstico posterior a cirugía cardíaca dado la cadena de eventos letales que se desencadenan posterior a la re intervención por sangrado mediastinal y por ende se hace hincapié en la prevención y modificación de los factores que sean posibles para evitarlo.

Por todo lo anterior, se considera que es un problema de importancia y se desea definir mejor si el uso de anti plaquetarios (aspirina) en el pre operatorio de cirugía coronaria es un determinante para sangrado posquirúrgico que, en la escala de riesgo-beneficio, deba suspenderse o si más bien su uso pueda ser recomendado excepto en circunstancias específicas.

Material y métodos

A través de las bases de datos Medline, PubMed, Cochrane Library se obtuvieron 50 artículos que tratan específicamente el sangrado perioperatorio en cirugía de bypass coronario con el uso o no de aspirina, en su mayoría meta análisis, retrospectivos, y algunos estudios aleatorizados prospectivos; esto, además de las últimas guías internacionales de la AHA y la STS de los años 2011, 2017 y 2021. A partir de esto se estudiaron sus estadísticas y las características de cada estudio para intentar esclarecer los aspectos relacionados al sangrado con el uso de aspirina.

En general, a nivel mundial se han manejado dos tendencias en cuanto al uso preoperatorio de aspirina en pacientes con enfermedad arterial coronaria que serán sometidos a cirugía de bypass coronario. Por un lado, hay quienes están de acuerdo en su uso pre y posquirúrgico dado que no les parece que esta aumente importantemente la morbilidad perioperatoria y, por otro lado, hay quienes están en contra de su uso debido a que consideran que el riesgo aumentado de sangrado posquirúrgico con las complicaciones y aumento de la morbilidad que este acarrea sigue pesando más que el beneficio de continuar con el medicamento.

Actualmente, de acuerdo con las guías de la STS del 2021, se recomienda que “es razonable discontinuar los anti plaquetarios de baja intensidad (aspirina) solamente en pacientes electivos que no hayan tenido síndrome coronario agudo previo a la cirugía con la expectativa de disminuir las transfusiones sanguíneas”, esto como recomendación tipo IIa, con nivel de evidencia A. Previamente, en las guías AHA del 2011 se recomendó el uso perioperatorio de aspirina (en dosis de 100-325mg/d) en todos los pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de bypass coronario, esto como recomendación clase I con nivel de evidencia tipo B.

Dentro de los estudios que sustentan la recomendación actual, se encuentra un estudio caso-control multi céntrico publicado en el año 2000, donde se controlaron 8641 pacientes que se sometieron a revascularización coronaria abierta, y se concluyó que en la población que tomó aspirina preoperatoria hubo menor mortalidad posquirúrgica sin evidenciarse un aumento significativo del sangrado posquirúrgico. Como datos destacables de este estudio, la mayoría de los pacientes que tomaron aspirina eran de género masculino, tenían fracción de eyección conservada y no se controlaron otros factores condicionantes de mortalidad. Otros dos estudios incluidos en las guías actuales concluyen que el uso de aspirina perioperatoria en cirugía de bypass coronario es seguro, no condiciona un aumento del sangrado posquirúrgico, disminuye la mortalidad posquirúrgica y los eventos cardiovasculares mayores y además podría estar en relación a una mejoría en la función renal posquirúrgica. De uno de ellos, realizado en Massachusetts en 2002, se podría destacar que dentro de las variables incluidas en el estudio se incluyó la ingesta de aspirina en las 48 horas posoperatorias, no así, el uso propiamente pre quirúrgico y en realidad al 50% de la población que tomaba aspirina se les fue suspendida a su ingreso. El otro fue un estudio cohorte realizado en el 2005 en la Clínica Mayo en Minnesota, en el cual sobresale nuevamente una población mayormente de género masculino, con fracción de eyección conservada y en este

caso todas las anastomosis coronarias en el procedimiento se realizaron por un único cirujano, lo que en este caso podría estar relacionado a tiempos cortos de bypass cardiopulmonar y clampeo de aorta ascendente (75min de CEC en todos los casos y entre 40-50min de clampeo).

Dentro de los limitados estudios prospectivos aleatorios acerca del tema, destaca el estudio ATACAS (Aspirin and Tranexanic Acid for Coronary Artery Surgery), multi céntrico, a doble ciego, realizado en Melbourne, Australia, publicado en 2016, donde se compara el uso de 100mg de AAS pre quirúrgica versus Placebo. Los resultados fueron bastante contundentes en cuanto a que la aspirina no aumentó la mortalidad posquirúrgica durante los 30 días posteriores al procedimiento, además se tuvo menos trombosis de injertos coronarios en el grupo que tomo aspirina, y no hubo aumento del sangrado ni de las re intervenciones por sangrado en este grupo comparado con el grupo placebo. Característicamente, como criterio de inclusión de los pacientes en el estudio, no podía haberse consumido aspirina al menos 4 días previo a su ingreso (el paciente únicamente recibió los 100mg de AAS en hasta 18h previas a la cirugía); pese a esto, el estudio concluyó que suspender aspirina en los días previos a la revascularización coronaria abierta podría inclusive ser perjudicial en cuanto a aumento de eventos coronarios, mas aún considerando los posibles retrasos durante el internamiento que aumentan los días de estancia previa a la cirugía; finalmente los autores contradicen los resultados de estudios aleatorios realizados hasta ese momento que habían asociado la AAS con aumento del sangrado, re intervención por sangrado y transfusiones sanguíneas en el perioperatorio de bypass coronario, argumentando que sus resultados contradicen estos hallazgos. Una actualización de este estudio realizada por el mismo grupo en el 2018 estableció que posterior a 1 año de seguimiento, aspirina preoperatoria no disminuyó la mortalidad ni los eventos trombóticos coronarios; tomando en cuenta la limitación

del estudio en cuanto a pérdida de ciertos datos en el seguimiento durante 1 año y que se considera que la población inicial estudiada fue pequeña.

En un estudio retrospectivo reciente, publicado en 2020, de 652 pacientes sometidos a bypass coronario electivo tomando dosis bajas de aspirina (75mg/d) hasta <24h previo a la cirugía se concluyó que, a estas dosis, la aspirina disminuyó considerablemente la mortalidad operatoria temprana así como los eventos cardiovasculares mayores en los 30 días posquirúrgicos en bypass coronario realizado con y sin circulación extracorpórea con una tendencia a más re intervenciones por sangrado en el primer grupo; también mencionan en su reporte que se utilizó únicamente 75mg de AAS ya que basado en reportes previos, 100mg se asoció con aumento del sangrado perioperatorio.

Común en los estudios del tema es que posibles factores de riesgo agregados que parecen aumentar la incidencia de sangrado posquirúrgico en cirugía de bypass coronario como, por ejemplo: edad mayor a 70 años, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, carácter de la cirugía (urgente, emergente), transfusiones sanguíneas, lesión renal previa, etc.

Según las guías EACTS de 2017, la continuación de la aspirina hasta el preoperatorio de cirugía de bypass coronario se establece como una recomendación IIa, con nivel de evidencia C, y se agrega que basándose en los resultados de estudios realizado hasta entonces, tomando en cuenta que se ha demostrado una disminución de infarto perioperatorio con el uso de AAS a expensas de un aumento del sangrado posquirúrgico, transfusiones y re intervención por sangrado, sin modificación en la mortalidad operatoria, se recomienda en casos en los que se reúse la transfusión sanguínea (como testigos de Jehová), en cirugía no de bypass coronario o en pacientes con alto riesgo de re intervención por sangrado (re intervenciones, insuficiencia renal avanzada, enfermedades hematológicas, deficiencias plaquetarias hereditarias) suspender la aspirina al

menos cinco días previo al procedimiento. Como parte de los cuestionamientos en esta sección de las guías, es que el estudio ATACAS no es generalizable a toda la población ya que para fines del estudio se incluyó a pacientes que no estaban tomando AAS y se les aplicó una única dosis previo a la cirugía, por lo que las conclusiones no se consideraron relevantes en este caso. Otro estudio aleatorio controlado a doble ciego que fue considerado en estas guías fue realizado en Polonia y publicado en el año 2012, donde, similar al estudio ATACAS, administraron a pacientes que no se encontraban tomando AAS como criterio de inclusión, 300mg el día previo a la cirugía, comparado con un placebo; se concluyó que la aspirina a esta dosis, aumentó el sangrado posquirúrgico sin aumentar concomitantemente la incidencia de re intervención por sangrado; así mismo disminuyó la incidencia de infarto y muerte de causa cardiovascular a largo plazo.

Inspirados por la heterogeneidad de las recomendaciones de las guías de la AHA 2011 y posteriormente de la EACTS 2017 en cuanto al uso perioperatorio de la AAS, Hassan y su grupo en Polonia desarrollaron dos meta análisis con el objetivo de determinar el riesgo de utilizar AAS en el perioperatorio de cirugía de bypass coronario y por otro lado la dosis ideal en caso de utilizarse para minimizar los riesgos de sangrado. El primero, en 2016, concluyó que la aspirina disminuye el riesgo de infarto temprano además de la mortalidad perioperatoria y de infarto a largo plazo; también, que la utilización de dosis iguales o menores a 100mg/d no aumentó el sangrado ni las transfusiones en cirugía de bypass coronario, no así si se utiliza a dosis mayores. En su segundo meta análisis, en 2017, infirieron que la aspirina a cualquier dosis disminuye la mortalidad, la incidencia de lesión renal perioperatoria y condiciona un aumento en el sangrado posquirúrgico sin aumentar directamente la incidencia de re intervención, además a dosis menores de 160mg/d no aumenta las transfusiones y más bien disminuye el riesgo de infarto perioperatorio. De otros estudios más pequeños, heterogéneos, incluidos en estos meta análisis, se puede destacar

la mención de una relación que podría ser dosis-dependiente entre la aspirina y el sangrado perioperatorio, sin ser concluyentes al respecto. Además, se establecen como factores de riesgo agregados para re intervención por sangrado: edad, género, enfermedad arterial periférica, cirugía urgente o emergente, entre otros; de las consecuencias que acarrea re intervención por sangrado, en general, se establece un aumento importante en la mortalidad posquirúrgica, evento cerebrovascular, necesidad de contra pulsación aortica, lesión renal aguda, infección de herida quirúrgica y ventilación mecánica asistida prolongada.

Adicionalmente, en el 2017 se publicaron más estudios en relación con el uso de aspirina en el perioperatorio de cirugía de revascularización coronaria, de la cual aun se observan contradicciones y diferentes conclusiones en cuanto al tema. Un estudio clínico pequeño, aleatorio, realizado en Irán en 206 pacientes, determinó que una dosis de 80mg/d de AAS en el grupo asignado de manera continua desde el preoperatorio aumentó el sangrado, la tasa de re intervención y la transfusión de glóbulos rojos en el posquirúrgico, sin una diferencia significativa en la mortalidad operatoria pero sí mayor tiempo de hospitalización posquirúrgico, tiempo más prolongado de destete de circulación extracorpórea y mayor tiempo de hemostasia previo al cierre en el grupo que tomo aspirina; por lo que recomiendan, contrario a la recomendación de las guías, discontinuar la AAS en todo paciente electivo al menos 3-5 días previos a la cirugía y continuarla solamente en urgencias o emergencias. Así mismo, un meta análisis realizado en Brasil, en busca de un consenso en cuanto a la aspirina, ultimó que su uso no genera una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad e infarto perioperatorio, pero sí un aumento en la pérdida sanguínea y el volumen de transfusiones, sin aumentar el numero de re intervenciones por sangrado. Finalmente, en un meta análisis publicado en 2017, se hizo una amplia revisión de gran parte de los estudios existentes en los últimos 20 años, y se identificó que dentro de los estudios

aleatorios que reportaron un aumento en el sangrado perioperatorio asociado al uso de la aspirina, no hubo, en general, un aumento paralelo de la mortalidad operatoria; igualmente muchos de los estudios incluidos, reportaron más sangrado con dosis mayores de aspirina o incluso tasas de sangrado modificables con técnicas de “conservación” sanguínea; el tema de la mortalidad posoperatoria sigue siendo debatible según los hallazgos, no se encuentra una diferencia marcada con el uso o no de AAS, sin embargo, sí se logró comprobar una disminución en la incidencia de infarto posquirúrgico y una mejor patencia de los injertos, principalmente venosos, con el uso de aspirina; en cirugía fuera de bomba, no hubo evidencia clínica que sugiera aumento del sangrado, transfusiones ni tasa de re intervención con el uso de aspirina; basado en esto, se recomienda por parte de los autores continuar el uso de aspirina durante el preoperatorio de bypass coronario dado los beneficios a obtener y de querer sopesar el riesgo teórico de mas sangrado posquirúrgico, recomiendan utilizar dosis mas bajas del fármaco así como minimizar las perdidas sanguíneas y buscar alternativas de conservación de sangre.

Desde el punto de vista de la cirugía fuera de bomba, en un estudio aleatorio de 2017 realizado en Seúl, Corea, se examinó la función plaquetaria de un grupo de pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario sin circulación extracorpórea, y tanto en el grupo de pacientes que utilizaron aspirina previo a la cirugía como el grupo placebo, se determinó que, a pesar de que la aspirina generó alteración en la agregación plaquetaria transoperatoria, esto no generó afectación en cuanto al sangrado posquirúrgico y tampoco se documentó alteración en la activación plaquetaria en el grupo que tomó aspirina.

Acerca del sangrado perioperatorio en contexto de cirugía de emergencia (dentro de los 5 días posteriores a la angiografía coronaria) por síndrome coronario agudo, en un estudio japonés del 2017 se evaluaron 130 pacientes con estos antecedentes, quienes se sometieron a cirugía de

revascularización coronaria, 30 de ellos se encontraban tomando AAS y habían tenido exposición a clopidogrel en los 5 días previos, el resto únicamente tomo aspirina hasta incluso el día de la cirugía. Cabe destacar que la población y el número de personas sometidas a bypass coronario con o sin bomba fue similar entre los dos grupos. Lograron concluir que la doble terapia anti agregante aumentó el sangrado posquirúrgico y el número de transfusiones principalmente de plaquetas, sin embargo, el sangrado intra operatorio y el drenaje mediastinal para las 48 horas posquirúrgicas eran similares; así bien, no hubo diferencia entre los dos grupos en cuanto a mortalidad, re infarto, angina o evento cerebrovascular en los 30 días posquirúrgicos; a pesar de ser una población pequeña y un estudio limitado, mostro resultados alentadores en cuanto al uso de anti agregantes en la cirugía emergente.

Según dos estudios realizados en Seúl en 2017 y en Polonia en 2019 (por el grupo de Hassan), se evidenció una relación directa, independiente y significativa entre el uso perioperatorio de aspirina en cirugía de bypass coronario en bomba o fuera de bomba hasta el momento de la cirugía con una disminución de la lesión renal (36% reportado por Hassan) y la necesidad de hemodiálisis posoperatoria. Hassan y su grupo, además evidenciaron una mejoría en la tasa de filtración glomerular posquirúrgica en los pacientes que recibieron aspirina en las 24h previas a la cirugía comparado con previo a la cirugía. La razón de todo esto se cree se debe al efecto anti plaquetario y antiinflamatorio de la aspirina que de cierta manera podría disminuir los efectos inflamatorios de la cirugía (más pronunciados en la cirugía con circulación extracorpórea) y específicamente a nivel renal, que conllevan a daño endotelial y disfunción de la microcirculación renal. Todo esto resultó sin evidenciar un aumento del sangrado posquirúrgico asociado al uso de la aspirina en ninguno de los dos estudios, por lo que los autores recomiendan continuar el uso de la aspirina hasta el momento de la cirugía basándose en sus hallazgos. Por otro lado, se resalta que,

en el estudio realizado en Polonia, más de la mitad de las cirugías reportadas fueron sin circulación extracorpórea. La incidencia reportada de lesión renal posquirúrgica en revascularización coronaria se aproxima al 43% y factores de riesgo no modificables podrían ser la edad, hipertensión, diabetes, uso del bypass cardiopulmonar, transfusiones sanguíneas o medicamentos.

Un tema no mencionado frecuentemente y sobre el cual hay poca evidencia, es el uso de aspirina en la cirugía combinada de bypass coronario y cirugía valvular. Las opiniones en general son bastante variables de un estudio y localización al otro. Un estudio pequeño del 2012 en la Cleveland Clinic determinó que, para ese momento, la evidencia previa era escasa en cuanto al uso de AAS en cirugía cardíaca combinada y, basado en su análisis, no obtuvieron una variación importante en mortalidad, infarto o eventos cerebrovasculares en el grupo de pacientes que tomaron aspirina comparado con los que no la tomaron; sí se identificó un aumento en el sangrado y las re intervenciones por sangrado en el grupo de pacientes que tomo aspirina por lo que se recomendó, por parte del grupo, tomar una decisión consensuada por parte del equipo y tomando en cuenta las comorbilidades de cada paciente. Kashani y su grupo, en 2016, realizaron otro análisis, más pequeño, retrospectivo y no lograron encontrar diferencias en cuanto a mortalidad, sangrado o re intervención entre un grupo y el otro, hubo una tendencia a menos reingresos hospitalarios en pacientes sometidos a cirugía de bypass único con reemplazo valvular aórtico, pero no se consideró concluyente ni se aventuraron a dar recomendaciones basadas en este estudio dada la poca información y datos al respecto. Un estudio prospectivo mas grande que los anteriores, realizado en Melbourne, Australia en 2017 comparo el uso de aspirina en cirugía combinada o únicamente valvular, infiriendo que el uso de aspirina o su suspensión en las 48h previas a la cirugía en cirugía combinada, acarreó un aumento en el sangrado, transfusiones y re

intervención por sangrado en el posquirúrgico; la suspensión de la aspirina días previos a la cirugía no pareció mejorar la mortalidad operatoria.

En años recientes, se ha mencionado la medición de la función plaquetaria previa o durante la cirugía en pacientes que toman aspirina como un posible predictor de riesgo de sangrado en determinado paciente o incluso determinar pacientes considerados como resistentes a la aspirina. En 2019, Nicola y sus colaboradores, en Australia, en un grupo de 250 pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario con o sin circulación extracorpórea, obtuvieron un 11.9% de resistencia a la aspirina (16 pacientes), definiéndola como una función plaquetaria normal a pesar de haber ingerido aspirina hasta el día antes del examen. Dentro de los métodos que se han utilizado para medir la función plaquetaria en estos casos se encuentran la agregometría de electrodos múltiple preoperatoria y la tromboelastografía viscoelástica rotacional. Ambos fueron utilizados por Nicola y demás en su estudio, con lo que lograron establecer que el efecto antiplaquetario residual fue variable de un individuo a otro, lo que refuerza la heterogeneidad en la respuesta de cada individuo a un determinado fármaco, además, el nivel del efecto anti plaquetario residual pre quirúrgico se relacionó directamente con la incidencia de sangrado y necesidad de transfusiones en el posquirúrgico. Factores adicionales de riesgo de sangrado y necesidad de transfusiones que lograron determinar en este estudio fueron el genero femenino, IMC bajo o anemia, EuroSCORE II elevado; ni la diabetes ni el IMC se relacionaron a resistencia a la aspirina en este estudio. Otro estudio sobre la utilización de estos métodos realizado en 2018 en los Países Bajos, midió la función plaquetaria no solo en el preoperatorio si no que se realizaron 4 mediciones en el transoperatorio; similarmente se concretó que la medición del efecto anti plaquetario residual se asocia a mayor sangrado en individuos de riesgo quirúrgico alto.

CONCLUSIONES

- En general, tanto los estudios en pro como en contra o en desacuerdo con el uso de aspirina preoperatoria en cirugía de bypass coronario, tienden a ser de carácter retrospectivo, cohorte, revisión de casos, no tanto así aleatorizados o prospectivos. Así mismo, muchos de ellos son pequeños o uni céntricos y se incluyen en estudios retrospectivos mas grandes posteriormente, y, por otro lado, las variables (“stand points”) a analizar casi de manera global se mantienen constantes de un estudio a otro a lo largo del tiempo.
- Las recomendaciones brindadas por las guías internacionales en cuanto al uso perioperatorio de aspirina son heterogéneas y cambiantes en cuanto a sus niveles de evidencia.
- En general, la re intervención por sangrado en cirugía cardiaca, no solamente cirugía coronaria, se podría considerar una catástrofe en cuanto al aumento exponencial en la morbimortalidad operatoria, estancia hospitalaria, complicaciones infecciosas, lesión renal.
- Existen factores de riesgo que se han identificado constantemente a través del tiempo de sangrado posquirúrgico en bypass coronario, adicionales al uso de anti plaquetarios y que son inherentes al paciente o a la cirugía como tal.

- Dado el hallazgo frecuente de estas variables en múltiples estudios, impresiona que el género masculino y el tiempo quirúrgico más corto (CEC y Clampeo cortos) están relacionados con menos sangrado y re intervención posquirúrgica.
- El uso de aspirina preoperatoria en revascularización coronaria parece disminuir el riesgo de lesión renal y hemodiálisis pos quirúrgica.
- El uso de aspirina previa en cirugía coronaria sin bomba no genera cambios en la incidencia de sangrado ni en la necesidad de transfusiones sanguíneas en el pos quirúrgico.
- En la cirugía combinada de bypass coronario, más cirugía valvular, el uso de aspirina preoperatoria no se ha estudiado lo suficiente, sin embargo, pareciera que, por la complejidad de la cirugía, tiempo quirúrgico mas prolongado y mayor EuroSCORE es mejor discontinuarla, a menos que haya una indicación de mayor peso para continuar su uso.
- El uso de aspirina en revascularización coronaria, así se inicie en el pos quirúrgico, parece disminuir independientemente la mortalidad y la incidencia de eventos cardiovasculares en el pos quirúrgico.
- La medición de la función plaquetaria transoperatoria podría constituir una alternativa futura para monitoreo y transfusión dirigida.
- En general, parece que la balanza se inclina mas hacia el uso de aspirina pre operatoria en cirugía de bypass coronario, con un riesgo teórico no significativo de sangrado, re intervención o necesidad de transfusiones. Sin embargo, considero se debe tomar en cuenta que en muchas ocasiones la población analizada en el estudio como también las variables de la cirugía como tal, no son extrapolables a nuestro medio, y que en ese caso

valdría la pena valorar los factores de riesgo de cada paciente y tomar una decisión mas individualizada; así mismo, en pacientes con alto riesgo de eventos coronarios, a menos que haya otra indicación mas fuerte, se benefician de permanecer con aspirina hasta el momento de la cirugía.

BIBLIOGRAFIA

- A. Oscarsson, et al. “To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial”. (2010) *British Journal of Anaesthesia* ;104 (3): 305–12
- Aboul-Hassan, S., Cichon, R., Peksa, M., Marczak, J., Mawotka, M., Stanislawski, R., Stankowski, T. “The Use of Preoperative Aspirin in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis”. (2017) *Journals of Cardiac Surgery*; Vol. 32. Pags:758–774.
- Agahi, P., Basha, A., Belley-Cote, E., Gupta, S., Jaffer, I., Mehta, S., Schwalm, J., Whitlock, R. Antiplatelet therapy and coronary artery bypass grafting: analysis of current evidence with a focus on acute coronary syndrome. (2019). *Canadian Journal of Cardiology*; 35, 1030-1038.
- Airaksinen, J., Biancari, F., Heikkinen, J., Juvonen, T., Lahtinen, J., Mikkola, R. Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. (2012). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*; 41, 50-55.
- Aitken, GL, Jobes., DR, Schaffer, GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. (1995). *J Thorac Cardiovasc Surg*; 110:36– 45.
- Al-Attar, N., Ammann, E., Danker, W., Etter, K., Gangoli, G., Ghosh, E., Jamous, N., Johnson, S., Mistry, S. Impact of bleeding complications on length of stay and critical care utilization in cardiac surgery patients in England. (2019). *Journal of Cardiothoracic Surgery*; 14: 64.
- Albajadejo, P., Bonhomme, Collet, J., F., Fontana, P., Godier, A., Gruel, Y., Lecompte, T., Motte, S., Resencher, N., Susen, A., Schlumberger, S., Steib, A. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis

(GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). (2018). *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*; 379-389.

Alexander, JP., Caprini, JA. Holloway, DS., Sandesara, J., Summaria, L., Vagher, JP. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. (1988). *Thromb Haemost*; 59:62–67.

Alexiou, C., Athanasiou, T., Darzi, AW., Jawald, N., Rogers, PL., Smith, AJ., Vincent, C., Warren, OJ. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. (2009). *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*; 23: 223-31.

Anderson, JL., Bittl, JA., Bridges, CR., Byrne, JG., Cigarroa, JE., DiSesa, VJ., Hillis, LD., Hiratzka, LF., Hutter, Am Jr., Jessen, ME., Keeley, EC., Lahey, SJ., Lange, RA., Lindon, MJ., Mack, MJ., Patel, MR., Puskas, JD., Sabik, JF., Selnes, O., Shahian, DM., Smith, PK., Trost, JC., Winniford MD. (2011). ACC/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. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 58, No 24.

Ault, K., Bohnert, J., Hillman, R., Mitchell, J., Rinder, CS., Rinder HM. Platelet activation and aggregation during cardiopulmonary bypass. (1991). *Anesthesiology*; 75:388–393).

Bahk, J., Kim, J., Kim, M., Kim, W., Koo, C., Lee, H., Park, S. Preoperative aspirin use and acute kidney injury after cardiac surgery: a propensity-score matched observational study. (2017). *Plos One*; 12, 5.

Bailey, C., May, A., Lemmon, W. Survival after coronary endarterectomy in man. (1957). *Journal of the American Medical Association*; 164(6):641-6.

Baker, R., Chu, D., Dickinson, T., Ferraris, V., Firestone, S., Fitzgerald, D., Huang, J., Kissoon, K., Mazer, D., Moffatt-Bruce, S., Scott, R., Shore-Lesserson, L., Stammers, A., Stone, M., Tibi,

P. (2021) STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the clinical practice guidelines on patient blood management. *Annals of Thoracic Surgery*; 112: 918-1004.

Barros, M. Stopping versus continuing acetylsalicylic acid before coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials with 4499 patients. (2017). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*; 0, 1-10.

Benharash, P., Bowles, C., Kashani, R., Ou, R., Sareh, S., Shemin, R., Toppen, W. Use of perioperative aspirin in combined coronary and valve operations. (2016). *Surgery*; 160 (6), 1612-1618.

Berndt, MC., Caen, JP., Cramer, EM., Lu, H., Soria, C., Tenza, D. Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb-IIIa after plasmin stimulation. (1991). *Blood*;77:694–699.

Birjiniuk, V., Doursounian, M., Healy, NA., Khuri, SF., Loscalzo, J., MacGregor, H., Valeri, CR., Weinstein, MJ., Zolkewitz, MA. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. (1995). *Ann Thorac Surg*;60:1008–1014).

Birkmeyer, J., Dacey, L., Johnson, E., Leavitt, B., Maloney, C., Morton, J., Muñoz, J., O'Connor, G., Olmstead, E. (2000). Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Annals of Thoracic Surgery*.

Blackstone, EH., Chenoweth, DE., Cooper, Kirklin, JW., SW., Hugli, TE., Stewart, RW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. (1981). *The New England journal of medicine*; 304: 497-503.

Boer, C., et al. 2017 EACTS/EACTS Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. (2017) *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; Vol. 32, pag 88–120.

Boodhwani, M., Chan, V., Gill, G., Hendry, P., Lam, K., Masters, R., McDonald, B., Menasa, T., Ni, X., Ruel, M. How detrimental is reexploration for bleeding after cardiac surgery. (2017). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 154, 927-935.

Bouchardy, B., Marti, MC., Vorchows, C. Aorto-coronary by-pass with autogenous saphenous vein grafts: histopathological aspects. (1971). *Arch A Pathol Pathol Anat*; 352(3):255-66.

Bowen, I. Mahdi, A. Mahdi, J. The historical analysis of aspirin Discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential. (2006). *Cell Proliferation*, 39, 147-155. doi.org/10.1111/j.1365-2184.2006.00377.x

Burger, W., Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose Aspirin for Secondary Cardiovascular Prevention: Cardiovascular Risks after its Perioperative Withdrawal versus Bleeding Risks with its Continuation review and meta-analysis. (2005) *Journal of Internal Medicine*; Vol. 257. Pags: 399 - 414.

Bussieres, J., Chan, M., Cooper, D., Forbes, A., Jayarajah, M., Kasza, J., Marasco, S., McGuiness, S., McNeil, J., Myles, P., Painter, T., Silbert, B., Smith, J., Wallace, S. Aspirin in coronary artery surgery: 1-year results of the aspirin and tranexamic acid for coronary artery surgery trial. (2018). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 1-8

Bybee, K. A. et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. (2005). *Circulation* 112, I286–I292.

Carrel, A. VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. (1910) *Annals of Surgery*; 52(1): 83-95.

Cassiano F, Menna C, Andreetti C, Ibrahim M. Major thoracic surgery in patients under antiplatelet therapy. (2016) *Transl Cancer Res* ;5(Suppl 7):S1473-S1475.

Cheng, T. First selective coronary arteriogram. (2003). *Circulation*; 107(5): E42-2;

Cho, Y., Choi, Y., Hwang, H., Jeon, Y., Jung, C., Kim, H., Kim, K., Kim, T., Koo, C., Lee, J., Park, J. Effects of preoperative aspirin on perioperative platelet activation and dysfunction in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized study. (2017). *Plos One*; 12, 7.

Cichon, R., Hassan, A., Peksa, M., Marczak, J., Nawotka, M., Stanislawski, R., Stankowski, T. Association between preoperative aspirin and acute kidney injury following coronary artery bypass grafting. (2019). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 1-9.

Cuminetti, G., Curello, S., Gelsomino, S., Hoorntje, JC., Maessen, JG., Lorusso, R., Contemporary use of arterial and venous conduits in coronary artery bypass grafting: anatomical, functional and clinical aspects. (2017). *Neth Heart J*; 25(1):4-13.

Dai, Y., Ge, J. Clinical use of aspirin in treatment and prevention of cardiovascular disease. (2012). *Thrombosis*. <https://doi.org/10.1155/2012/245037>

Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? (2016). *American Journal of Medicine*; Vol.119. Pags:198-202.

De Caterina, R. Minello, S. Montinari, M. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A consice summary. (2018) *Vascular Pharmacology*. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.008

DeBakey, M., Dennis, E., Garrett, H. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. (1973). *JAMA*; 223(7):792-4.

Deja, M., Domaradzki, W., Gocol, R., Kargul, T., Mazur, W., Pytel, A., Stacel, T., Wojakowski, Wos, S., W., Zurek, E., Zurek, P. Effects of perioperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. (2012). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

Desborough, M. Keeling, D. The aspirin story – from willow to wonder drug. (2017). *British Journal of Haematology*. DOI: 10.1111/bjh.14520

Despotis, GJ., Goodnough, LT., Joist, JH. Monitoring hemostasis with cardiac surgery: the impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. (1997). *Clin Chem*;43:1684–1696.

Doi, A., Hayward, P., Kilpin, M., Meneguzzi, J., Reid, C., Smith, J., Tran, L., Zhu, Y. Impact of discontinuation of antiplatelet therapy prior to isolated valve and combined coronary artery bypass graft and valve procedures on short and intermediate term outcomes. (2018). *Heart, Lung and Circulation*; 27, 1-7

E. Duceppe, M. Mrkobrada, S. Thomas and P.J. Devereaux. Role Of Aspirin for Prevention and Treatment Of Perioperative Cardiovascular Events. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13 (Suppl. 1): Pags: 297– 303.

Ebina, T., Hibi, K., Imoto, K., Karube, N., Kimura, K., Nagashima, Z., Tsukahara, K., Uchida, K., Umemura, S. Impact of preoperative dual antiplatelet therapy on bleeding complications in patients with acute coronary syndromes who undergo urgent coronary artery bypass grafting. (2017). *Journal of Cardiology*; 1267, 6.

Effler, DB., Groves, LK., Sones, FM., Shirey, EK. Endarterectomy in the treatment of coronary artery disease. (1964). *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*; 47():98-108).

Elbadawi, A., Nairooz, R., Saad, M. Aspirin use prior to coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review. (2017). *Current Cardiology Reports*; 19.

Favaloro, R. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. (1968). *Annals of Thoracic Surgery*; 5(4):334-9.

Ferraris, V., et al. Preoperative Aspirin Ingestion Increases Operative Blood Loss after Coronary Artery Bypass Grafting. (1988). *The Annals of Thoracic Surgery*; Vol 45, No 1.

Ferraris, V., Ferraris, S., et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Aspirin and Other Antiplatelet Agents During Operative Coronary Revascularization. (2005). *Ann Thorac Surg*; 79:1454–61.

Fuster, V. Sweeny, J. Aspirin, a historical and contemporary therapeutic overview. (2011). *Circulation*, 123: 768-778. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963843

Ghandi, Y., Kamali, A., Sharifi, M. Effect of sustained use of aspirin until the time of surgery on outcomes following coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. (2017). *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*.

Ghoshal, K., Bhattacharyya, M., Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. (2014). *The Scientific World Journal*; Vol. 2014, ID de artículo 781857, Pags: 1-16.

Goldhammer, J. E., Herman, C. R. & Sun, J. Perioperative aspirin in cardiac and noncardiac surgery. (2017) *J. Cardiovasc. Vasc. Anesth.* 31, 1060–1070.

Green, G., Reppert, E., Stertz, S. Coronary arterial bypass grafts. (1968). *Annals of Thoracic Surgery*; 5(5):443-50.

Gurbel, P., Mahla, A., Metzler, H, Tantry, U. Controversies in oral antiplatelet therapy in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. (2010). *Annals of Thoracic Surgery*; 90: 1040-51.

Hassan, A., S., Cichon, R., Peksa, M., Marczak, J., Nawotka, M., Stanislawski, R., Stankowski, T. Timing strategy of preoperative aspirin and its impact on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a propensity score matching analysis. (2020). *Journal of Surgical Research*; 246, 251-259.

Hackeng, C., Janssen, P., Kelder, J., Kloppenburg, G., Noordzij, P., Ten Berg, J., Van Dongen, E., Vlot, E., Willemsen, L. Perioperative point of care platelet function testing and postoperative blood loss in high-risk cardiac surgery patients. (2018). *Platelets*; 1-7.

Hall, J., Pereira, S., Rodriguez, M. Actualización en utilización de aspirina en prevención de enfermedad cardiovascular. (2015). *Rev Med Hondur*; vol 83, 3 y 4.

Hassan, A., Cichon, R., Marczak, J., Mawotka, M., Stankowski, T. What is the impact of preoperative aspirin administration on patients undergoing coronary artery bypass grafting? (2016). *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*; 1-6.

Hastings, S., MacIlroy, D., Myles, P. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. (2015). *British Journal of Anaesthesia*; 376-85.

Jacob, M., Smedira, N., Blackstone, E., et al. Effect of Timing of Chronic Preoperative Aspirin Discontinuation and Morbidity and Mortality in Patients Having Combined Coronary Artery Bypass Grafting and Valve Surgery. (2012) *American Journal of Cardiology*; Vol. 109. Pags: 824–830.

Kalter, RD., Reiss, RF., Saul, CM., Soriano, C., Wetstein, L. Cardiopulmonary bypass: associated hemostatic abnormalities. (1979). *J Thorac Cardiovasc Surg* ;77: 427–435.

Kim DH, Daskalakis C, Silvestry SC, et al. Aspirin and clopidogrel use in the early postoperative period following on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. (2009) *J Thorac Cardiovasc Surg*;138:1377-84.

Kolessov, V. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. (1967). *J Thorac Cardiovasc Surg*; 54(4):535-44.

Kwok, M., Nicola, H. Aspirin resistance incidence and associations between aspirin effect and outcomes in cardiac surgery. (2019). *Annals of Thoracic Surgery*; 108, 1815-21.

Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. (2003) *Journal of Cardiothoracic Vascular Anesthesiology*; Vol. 17. Pags: 90–100.

Lazar, H. (2017). The use of preoperative aspirin in cardiac surgery: the ruling on the field stands. *Journal of Cardiac Surgery*; 1-2.

Mangano, D. T. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. (2002). *N. Engl. J. Med.* 347, 1309–1317

Miller, G., Vineberg, A. Treatment of coronary insufficiency. (1951). *Canadian Medical Association Journal*; 64(3):204-10.

Miner, J., Hoffhines, A., The Discovery of Aspirin’s Antithrombotic Effects. (2007). *Texas Heart Institute Journal*. Volume 34, Num 2; Pags:179-186.

Myles, P., Smith, J., F.R.A.C.S. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. (2016). *The New England Journal of Medicine*; 374;8. Pags: 718 – 738.

Myles, P., Stopping Aspirin Before Coronary Artery Surgery: Between the Devil and the Deep Blue Sea. (2011). *Circulation*; 123:571-573.

Naesh O, Friis JT, Hindberg I, Winther K. Platelet function in surgical stress. (1985). *Thromb Haemost*; Vol. 54. Pags: 849-852.

Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. (2004). *Eur Heart J*; 25:166-81.

Priebe HJ. Triggers of Perioperative Myocardial Ischaemia and Infarction. (2004). *Brittish Journal of Anaesthesiology*; Vol. 93. Pags: 9–20.

Qian Ding, et al. Perioperative aspirin and long-term survival in patients undergoing coronary artery bypass graft. (2018). *Scientific RePortS*; 8:17051

Sabiston Jr, DC. The William F. Rienhoff, Jr. lecture. The coronary circulation. (1974). *Johns Hopkins Med J*; 134(6):314-29.

Shahian, D. M. et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). (2012). *Circulation*. 125, 1491–500.

Sneider, Walter (2000). The Discovery of aspirin: a reappraisal. *British Medical Journal*, 321, 1591-1594. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7276.1591>

Thomas, JL. The Vineberg legacy: internal mammary artery implantation from inception to obsolescence. (1999). *Tex Heart Inst J*; 26(2):107-13.

Van der Meijden, P., W. M. Heemskerk, J., Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. (2019) *Nature Reviews Cardiology*. Vol. 16. Pags: 166 – 179.

Weightman, W., et al. The Effect of Preoperative Aspirin-Free Interval on Red Blood Cell Transfusion Requirements in Cardiac Surgical Patients. (2002). *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; Vol 16, No 1, pp 54-58.

Wick, J. Aspirin: a history, a love story. (2012). *The Consultant Pharmacist*; 27, NO 5. DOI: 10.4140/TCP.n.2012.322

