



# Antiagregación plaquetaria y riesgo hemorrágico en hemodiálisis

M. C. Sánchez Perales, E. Vázquez\*, M. J. García Cortés, F. J. Borrego, J. Borrego, P. Pérez del Barrio, A. Liébana, J. M. Gil, G. Viedma y V. Pérez Bañasco

Servicios de Nefrología y \*Cardiología. Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén. Jaén.

## RESUMEN

La alta morbi-mortalidad cardiovascular de los pacientes en hemodiálisis condiciona una gran utilización del tratamiento antiagregante plaquetario, en ocasiones de forma empírica y con fines para los que su eficacia no ha sido suficientemente documentada. No está definido el riesgo hemorrágico que esta práctica conlleva. Nuestro objetivo ha sido valorar el riesgo hemorrágico que presentan los pacientes en hemodiálisis que son sometidos a tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Analizamos las complicaciones hemorrágicas sufridas por 190 pacientes en hemodiálisis desde mayo de 1998 a agosto 2000. Consideramos complicación hemorrágica la que motivó hospitalización y/o transfusión. Comparamos el riesgo hemorrágico de los pacientes en tratamiento con antiagregantes con el de los no tratados y realizamos análisis uni y multivariante de factores demográficos (sexo, edad, tiempo de diálisis), relacionados con la diátesis hemorrágica urémica (anemia, hiperparatiroidismo, toxinas urémicas), con la técnica (dializador, anticoagulación del circuito), presencia de diabetes e hipertensión arterial y uso de eritropoyetina e inhibidores de la secreción ácida gástrica.

**Resultados:** Ochenta y uno (42,6%) seguían tratamiento antiagregante. De los 190 pacientes, 28 (14,7%) presentaron 36 complicaciones hemorrágicas (10,3 episodios/100 p-año). Treinta y uno fueron digestivas, 4 intracraneales y 1 pulmonar. 24,7% de los pacientes antiagregados presentaron 16,2 episodios/100 p-año y 7,3% de los que no lo estaban presentaron 6 episodios/100 p-año ( $p < 0,01$ ). En el análisis multivariante la antiagregación se comportó como el mayor predictor de probabilidad de sangrado (OR 3,8; IC 95%: 1,52-9,76,  $p = 0,004$ ). Mayor edad (OR 1,03; IC 95%: 1-1,06,  $p = 0,043$ ), anemia (OR 0,91; IC 95%: 0,84-0,99,  $p = 0,027$ ) e hipertensión arterial (OR 2,99; IC 95%: 1,05-8,48,  $p = 0,039$ ) se asociaron, así mismo, de forma independiente con el riesgo hemorrágico. El 88,2% de los pacientes antiagregados que sufrieron hemorragias digestivas seguían tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica.

**Conclusiones:** 1) el uso de los antiagregantes plaquetarios en la población en hemodiálisis ha incrementado más de tres veces la aparición de complicación hemorrágica; 2) la eficacia reconocida de la antiagregación plaquetaria como terapia antitrombótica debe confrontarse al riesgo hemorrágico que conlleva, y 3)

Recibido: 30-I-2002.

En versión definitiva: 3-VI-2002.

Aceptado: 17-VI-2002.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>ª</sup> Carmen Sánchez Perales  
Navas de Tolosa, 4 y 6. Portal 1 - 6.º D  
23003 Jaén  
E-mail: mcsanchezp@senefro.org

cuando se estime adecuada su indicación, debe optimizarse la corrección de la anemia y considerar mayor edad e hipertensión arterial como factores de riesgo hemorrágico añadidos.

**Palabras clave:** *Antiagregantes plaquetarios. Complicación hemorrágica. Hemodiálisis.*

## ANTIPLATELET THERAPY AND RISK OF BLEEDING IN HEMODIALYSIS PATIENTS

### SUMMARY

Although the efficacy of antiplatelet therapy in the prevention of cardiovascular disease in chronic renal failure is not clearly defined, the improvement in cardiovascular disease outcomes in the general population has resulted in its use in dialysis patients. The hemorrhagic risk of hemodialysis patients treated with antiplatelet agents has not been clarified. Our aim was to evaluate the risk of bleeding in hemodialysis patients treated with antiplatelet agents. We assessed haemorrhagic complications (HC) in 190 haemodialysis patients from May 1998 to August 2000. HC was defined an event that required hospitalization and/or blood product transfusion. We evaluated the bleeding events in the haemodialysis patients treated with antiplatelet agents and compare them to those not receiving this therapy to establish the relative risk of bleeding. Uni- and multivariate analyses were conducted to establish the relationships between the haemorrhagic event and the following variables: age, gender, time on dialysis, dialysis membrane (synthetic or cellulosic), systemic anticoagulation during haemodialysis, anaemia (haematocrit), PTH, urea, dialysis efficacy (Kt/V), hypertension, diabetes, use of erythropoietin and antisecretory gastric agents.

**Results:** 81 (42.6%) were treated with antiplatelet agents. Of the 190 patients, 28 (14.7%) had 36 haemorrhagic events (10.3 episodes/100 patient-years); 31 digestive-tract haemorrhages, 4 intracranials and 1 pulmonary. Twenty (24.7%) of patients treated with antiplatelet agents had 16.2 episodes/100 patient-years and 8 (7.3%) without this therapy had 6 episodes/100 patient-years ( $p < 0.01$ ). In the multivariate analysis the antiplatelet therapy remained associated with higher probability of having a haemorrhagic complication (OR 3.8; CI 95%: 1.52-9.76,  $p = 0.004$ ). Older age (OR 1.03; CI 95%: 1-1.06,  $p = 0.043$ ), anaemia (OR 0.91; CI 95%: 0.84-0.9,  $p = 0.027$ ) and hypertension (OR 2.99; CI 95%: 1.05-8.48,  $p = 0.039$ ) remained associated with the risk of bleeding. 88.2% of patients that had a digestive-tract haemorrhage with antiplatelet therapy were receiving an antisecretory agent (histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist or a proton-pump inhibitor).

**Conclusions:** 1) dialysis patients with antiplatelet therapy had a higher haemorrhagic risk. The relative risk of bleeding was more than three times that of the dialysis population without antiplatelet therapy, and 2) older age and hypertension were associated with the haemorrhagic risk. Optimal correction of anaemia was associated with less probability of bleeding.

**Key words:** *Antiplatelet agents. Haemorrhagic complications. Haemodialysis.*

### INTRODUCCIÓN

La eficacia de la antiagregación plaquetaria en la prevención y tratamiento de las enfermedades car-

diovasculares es un hecho establecido y comprobado en numerosos estudios<sup>1</sup>. No obstante, su utilidad no está documentada de forma similar en las distintas formas de presentación clínica de la enferme-

dad cardiovascular. La validez de la terapia antiagregante está bien documentada en prevención secundaria, tanto en la enfermedad coronaria como en la isquémica cerebrovascular y, aunque con menor grado de evidencia, la enfermedad vascular periférica es también una indicación de antiagregación habitualmente aceptada<sup>2</sup>.

El uso de la antiagregación plaquetaria no está recomendado como prevención primaria en la población general, al no haberse demostrado claramente su eficacia y al riesgo de sangrado que comporta. Sí está recomendado en prevención primaria en grupos de elevado riesgo cardiovascular como los pacientes diabéticos<sup>3</sup>.

La utilidad de esta terapia en la insuficiencia renal en diálisis no está definida, debido a que éstos pacientes son sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos de dicha terapia<sup>4</sup> y a la ausencia de estudios especialmente dirigidos a ésta población.

En los pacientes bajo tratamiento renal sustitutivo, el área susceptible de aplicación del tratamiento antiagregante puede situarse tanto en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular como en prevención primaria, dada la gran prevalencia de enfermedad cardiovascular y la coexistencia en ésta población de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, comunes a la población general, y propios de la uremia, que la convierten en un grupo de alto riesgo cardiovascular, superior a la población diabética. La profilaxis antitrombótica del acceso vascular podría ser otra aplicación de la terapia antiagregante.

Por tanto la antiagregación plaquetaria puede constituirse en un tratamiento de uso justificado en los pacientes en diálisis. Pero no debe despreciarse el riesgo de sangrado, inherente a ésta terapia, y valorado en estudios de población general.

Nuestro objetivo ha sido valorar el riesgo hemorrágico que presentan los pacientes en hemodiálisis bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

## MÉTODOS

Incluimos la totalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica que habían seguido tratamiento con hemodiálisis, durante más de un mes, en nuestro hospital y centro satélite dependiente del mismo y estudiamos las complicaciones hemorrágicas presentadas desde mayo de 1998 a agosto de 2000. Se excluyeron los que estaban bajo tratamiento anticoagulante con dicumarínicos y aquellos con seguimiento inferior a un mes.

Consideramos complicación hemorrágica la que requirió hospitalización y/o transfusión de hemoderivados para la estabilización del paciente.

La información fue obtenida de la historia clínica de los pacientes y de los datos del banco de sangre, analizando los ingresos hospitalarios y las transfusiones efectuadas durante el tiempo considerado.

Examinamos aquellas variables que podrían estar asociadas al riesgo de presentar hemorragia. Factores demográficos: sexo, edad, tiempo en diálisis y relacionados con la técnica como el uso de membranas sintéticas o derivadas celulósicas y el tipo de anticoagulación del circuito: heparina sódica o de bajo peso molecular. Valoramos factores imputados en la diátesis hemorrágica de la uremia: anemia, hiperparatiroidismo y toxinas urémicas y otros causantes de mayor morbilidad como la presencia de diabetes e hipertensión arterial. Analizamos el uso de eritropoyetina, antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la secreción ácida gástrica.

Consideramos que un paciente se dializaba con una determinada membrana y un tipo de anticoagulación cuando eran los predominantes en el seguimiento y en caso de sangrado, el que estuviese recibiendo en ese momento. Para valorar el grado de anemia, analizamos las determinaciones de hematocrito, utilizando la media de las obtenidas cada 6 meses, no considerando aquellos valores cercanos a un episodio hemorrágico cuando se hubiese producido éste. El nivel de toxinas urémicas y el grado de hiperparatiroidismo, se objetivaron según Kt/V junto a urea prediálisis y PTH intacta, media de los valores obtenidos cada 6 meses. Los valores de hematocrito y urea son determinados por autoanalizador y Kt/V según método de Sargent y Gotch. La PTH intacta se determinó por inmunoquimioluminiscencia, Ciba-Corning, Medfield, MA (VN: < 65 pg/ml).

Consideramos hipertenso, a aquel paciente que durante el período de estudio tenía indicado medicación hipotensora para conseguir cifras de tensión arterial prediálisis iguales o inferiores a 140/90 y diabético al que en cualquier momento de su evolución hubiese sido diagnosticado de diabetes, independientemente de que en el momento del estudio estuviese o no recibiendo medicación para controlar sus cifras de glucosa.

Consideramos que un paciente estaba tomando antiagregantes si el tiempo de exposición al tratamiento era superior a un mes y ante un episodio hemorrágico, si los estaba recibiendo durante al menos el mes precedente al mismo. Igual criterio se aplicó para el uso de eritropoyetina e inhibidores de la secreción ácida gástrica.

**Análisis estadístico**

Se realizó análisis univariante mediante el test de la *t* de Student para variables cuantitativas no pareadas y el test de la  $\chi^2$  para variables cualitativas. Para el estudio multivariante se utilizó un análisis de regresión logística de forma exploratoria y con el método de inclusión de variables paso a paso. Se calcularon las *odds ratio* y los intervalos de confianza del 95%. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis fueron efectuados con el paquete estadístico SPSS 9.0.

**RESULTADOS**

De los 200 pacientes inicialmente considerados, se excluyeron 10. Siete por estar bajo tratamiento con dicumarínicos y 3 por seguimiento inferior a un mes (2 trasplantes y 1 exitus). Tras las exclusiones el grupo quedó constituido por 190 pacientes. Edad:  $60,5 \pm 17$  años, 103 pacientes (54%) mayores de 65 años, 35 (19,5%) mayores de 75 años. Sexo: 55,8% hombres, tiempo en diálisis:  $57,9 \pm 55,3$  meses. Nefropatías de base: glomerulonefritis primitiva: 38 (20%); nefropatía intersticial: 49 (25,8%); nefroangioesclerosis: 12 (6,3%); poliquistosis: 17 (8,9%); diabetes: 14 (7,4%); nefropatía familiar: 12 (6,3%); enfermedad sistémica: 9 (4,7%); no filiada: 36 (18,9%). Los pacientes se dializaban en tres sesiones semanales de 210 a 240 minutos de duración. Ochenta y un pacientes (42,6%) se dializaban con membranas de PAN o polisulfona y el resto con membranas celulosicas. Ciento setenta y uno (90%) recibía heparina sódica como anticoagulante durante diálisis. Ciento treinta y ocho pacientes (72,6%) eran tratados con eritropoyetina de forma habitual. Según las definiciones antes mencionadas 22 (11,6%) pacientes eran diabéticos y 62 (32,6%) eran hipertensos.

Los pacientes que siguieron tratamiento con antiagregantes plaquetarios fueron 81 (42,6%) y el tiempo de tratamiento  $22 \pm 8,8$  meses (rango: 1-28), lo que implica un seguimiento de 147 pacientes-año. En la figura 1 se detallan las indicaciones para su uso. Los antiagregantes utilizados fueron: ticlopidina 39 (48%) pacientes, dosis de 250 mg/24 h; aspirina 29 (35,8%): 200-300 mg/24 h; triflusal 10 (12,3%): 300-600 mg/24 h; dipiridamol 2 (2,5%): 300 mg/24 h y clopidogrel 1 paciente (1,2%): 75 mg/24/h.

En el tiempo de estudio considerado, 28 pacientes (14,7%) presentaron 36 complicaciones hemorrágicas lo que supone una incidencia de 10,3 episodios/100 pacientes-año. El número de pacientes

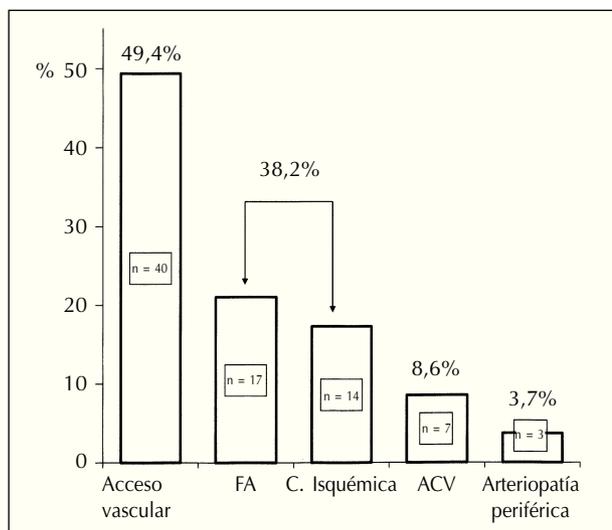


Fig. 1.—Indicaciones para el uso de antiagregantes.

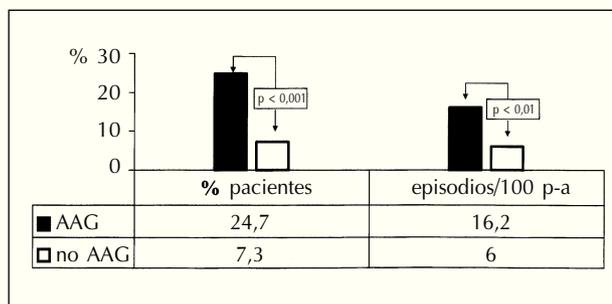


Fig. 2.—Porcentaje de pacientes que sangraron y episodios hemorrágicos. AAG: antiagregantes; FA: fibrilación auricular; ACV: accidente cerebrovascular.

que sangraron y el de episodios hemorrágicos fueron mayores entre los que estaban bajo tratamiento antiagregante (fig. 2).

Las hemorragias fueron 31 del tracto digestivo, dos de ellas mortales, 4 intracraneales y 1 pulmonar. En la tabla I se especifican la distribución de los eventos hemorrágicos en los pacientes antiagregados.

Los pacientes con sangrado digestivo fueron 24, con una incidencia de 8,8 episodios/100 pacientes-año y una mortalidad global de 1%. En los no antiagregados la incidencia fue 7 pacientes y 4,9 episodios/100 pacientes año aumentando a 17 pacientes y 14 episodios en los que habían recibido tratamiento antiagregante ( $p < 0,01$ ). Ningún evento fue fatal en los pacientes bajo esta terapia. La etiología de las hemorragias digestivas fue en los pacientes bajo tratamiento antiagregante:

**Tabla I.** Distribución eventos hemorrágicos

	AAG	no AAG
Pacientes con CH	20	8
Digestivas	21	10
Intracraneales	2	2
Pulmonares	1	-

AAG: Antiagregantes.  
CH: Complicación hemorrágica.

síndrome de Mallory-Weiss: 1 episodio, gastritis erosiva: 4, úlcus gástrico: 3, erosiones antrales y duodenales: 2, úlcus duodenal: 2, angiodisplasia: 1 prepilórica y duodenal y 2 de colon, neo de colon: 1, pólipo en colon: 1, úlcera rectal: 1, no filiada: 3. En los no antiagregados: poliposis gástrica: 4, erosiones astrales: 1, úlcus duodenal: 2, neo de colon: 1, no filiada: 2. De los 17 pacientes antiagregados que presentaron hemorragia digestiva, 15 (88,2%) seguían tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica (9 con antagonistas de los receptores H2 y 6 con inhibidores de la bomba de protones).

Cuatro pacientes presentaron sangrado intracra-neal, dos en cada grupo (1 hematoma subdural en los pacientes antiagregados, 1 hemorragia subaracnoidea en los que no lo estaban y 1 hemorragia parenquimatosa en cada grupo), con una incidencia de 1,1 episodios/100 pacientes año, siendo 0,98 episodios/100 pacientes año en los pacientes no antiagregados y 1,3 en los que estaban bajo tratamiento (NS). Todas las hemorragias intracraneales fueron fatales.

No hubo diferencias entre la presentación de un episodio hemorrágico y el tipo de antiagregante utilizado.

En el análisis univariante el estar sometido a tratamiento antiagregante, mayor edad, hipertensión arterial y mayor nivel de anemia, se asociaron de forma estadísticamente significativa a la presencia de sangrado. El resto de las variables investigadas, no fueron estadísticamente diferentes (tabla II).

En el análisis multivariante la antiagregación se comportó como el mayor predictor de probabilidad de sangrado ( $p = 0,004$ ). Mayor edad e hipertensión arterial se asociaron, asimismo, de forma independiente con el riesgo de presentar un evento hemorrágico. Menor grado de anemia se asoció con menor probabilidad de presentar hemorragias (tabla III).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra un considerable incremento de episodios hemorrágicos en los pacientes

**Tabla II.** Análisis univariante

	CH (n = 28)	no CH (n = 162)	p
Sexo (hombres)	50%	56,8%	0,50
T. Diálisis (m)	54,4 ± 61	58,4 ± 54	0,72
Edad (años)	68 ± 0,9	59 ± 15	0,01
M. Biocompatible	39,3%	43,2%	0,69
Heparina sódica	82,1%	91,4%	0,13
Hematocrito	31,7 ± 6,2	34,14 ± 5,4	0,034
Urea (mg/dl)	156 ± 38	150 ± 33	0,39
Kt/V	1,17 ± 0,21	1,26 ± 0,29	0,16
PTH (pg/ml)	419 ± 450	396 ± 492	0,82
EPO	82,1%	71,6%	0,24
Diabetes	14,3%	9,9%	0,48
HTA	50%	29,63%	0,045
Inhibidores ácidos	85,7%	69,8%	0,08
AAG	71,4%	37,7%	0,001

CH: Complicación hemorrágica; T: Tiempo en diálisis (meses); M: Membrana del dializador; HTA: Hipertensión arterial; AAG: Antiagregantes plaquetarios.

**Tabla III.** Análisis multivariante

	Odds ratio	95% IC	p
AAG	3,85	1,52-9,76	0,004
HTA	2,99	1,05-8,48	0,039
Edad	1,03	1-1,06	0,043
Anemia	0,91	0,84-0,99	0,027

AAG: Antiagregantes plaquetarios; HTA: Hipertensión arterial.

en hemodiálisis cuando han sido tratados con antiagregantes plaquetarios.

Las complicaciones hemorrágicas han sido principalmente del tracto digestivo, triplicando el tratamiento antiagregante la presentación de sangrado de esta localización. No obstante, ningún evento ha sido fatal o condicionante de secuelas. La incidencia de hemorragias intracraneales no se ha visto incrementada con el uso de la antiagregación plaquetaria.

El riesgo de sangrado digestivo de la totalidad del grupo estudiado es similar al referido en otros estudios de nuestro medio, aunque de metodología y diseño diferentes, en pacientes en hemodiálisis no seleccionados<sup>5</sup>. Otros estudios efectuados en pacientes con insuficiencia renal en situación de prediálisis y bajo tratamiento sustitutivo han evidenciado una incidencia de sangrado gastrointestinal subclínico similar al encontrado por nosotros y cuatro veces mayor al detectado en la población con función renal normal<sup>6</sup>.

La presentación de hemorragias intracraneales ha sido elevada y similar a otras series publicadas, en las que se ha comprobado una incidencia diez veces mayor que la presentada en la población general<sup>7</sup>.

El incremento del riesgo hemorrágico que han pre-

sentado nuestros pacientes en hemodiálisis bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios, es similar al que presenta la población general sometida a ésta terapia. Aunque en ensayos clínicos de prevención primaria es bajo, < 1% anual, lo que dificulta el poder determinar el riesgo relativo, en estudios de casos y controles la aspirina aumenta entre 2,3 y 3,9 veces la probabilidad de sangrado, dependiendo de la dosis<sup>8,9</sup> e independientemente de la presentación galénica<sup>10</sup>. Otros antiagregantes muestran un riesgo similar al de la aspirina<sup>4</sup>. Hasta la fecha no existen estudios del riesgo hemorrágico de la antiagregación en los pacientes con insuficiencia renal crónica bajo tratamiento sustitutivo, aunque un mayor requerimiento de hierro intravenoso, en probable relación con sangrado subclínico, ha sido asociado al uso del tratamiento antiagregante en hemodiálisis<sup>11</sup>.

Pero estos resultados, además de ser considerados en relación al riesgo hemorrágico de la población en hemodiálisis no sometida a tratamiento con antiagregantes, deben ser valorados en relación al riesgo trombótico que se pretende prevenir.

Sin duda, los pacientes en diálisis tienen un elevado riesgo de accidentes vasculares trombóticos. Es conocida la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular, cuya mortalidad por esta causa supone el 50% de todas las causas de muerte de ésta población, independientemente del área geográfica considerada<sup>12,13</sup>. La creciente incorporación al tratamiento sustitutivo de pacientes de edad avanzada y el aumento de las nefropatías vascular y diabética como causas de enfermedad renal terminal<sup>12,14</sup>, hacen previsible que la prevalencia de enfermedad cardiovascular no disminuya en un futuro próximo. Es necesario por tanto adoptar medidas, como puede ser el uso de terapias de probado beneficio en la población general<sup>15</sup>. La eficacia documentada del tratamiento antiagregante como prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, ha hecho aconsejable la extrapolación de éstos resultados y su recomendación de uso en la insuficiencia renal, aún sin estudios específicamente dirigidos a ésta población<sup>16</sup>.

En nuestros pacientes, la indicación de antiagregación fue en el 38% de los casos por patología cardíaca, en 21% de los casos por fibrilación auricular, una arritmia de presentación asociada a mayor edad, y por consiguiente de creciente prevalencia en los pacientes en diálisis, que ha demostrado gran capacidad trombogénica en ésta población, como hemos podido comprobar recientemente<sup>17</sup>. Aunque el beneficio de la anticoagulación oral en los pacientes en fibrilación auricular con función renal no alterada está bien documentado<sup>18</sup>, la falta actual de esta evidencia en los pacientes en diálisis y el riesgo de sangrado que

se le supone, condiciona que el tratamiento dirigido a la prevención de tromboembolismos se base en decisiones individuales<sup>19</sup>.

Pero junto a la gran prevalencia de enfermedad cardiovascular establecida, en la población en diálisis coexisten factores de riesgo tradicionales, comunes a la población general, y otros propios de la insuficiencia renal<sup>20</sup>; la uremia *per se* es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis<sup>21</sup>. Todo esto otorga al paciente en diálisis un perfil de elevado riesgo cardiovascular, superior al del paciente diabético, y podría constituir indicación de anti-agregación como prevención primaria.

Otro aspecto a considerar es el uso de la anti-agregación como profilaxis antitrombótica del acceso vascular, dada la implicación patogénica de las plaquetas en la trombosis de la fístula<sup>22,23</sup> y la efectividad de la antiagregación en la prevención de su trombosis precoz<sup>24-26</sup>. No existen estudios recientes y controlados que avalen la eficacia de ésta terapia en la prevención de la trombosis del acceso a largo plazo. Incluso en las guías DOQI para el acceso vascular, no existen referencias al uso de terapia preventiva anti-trombótica<sup>27</sup>. En nuestro estudio, la indicación del tratamiento antiagregante fue en el 49% de los casos como profilaxis antitrombótica del acceso vascular, basado más en la necesidad de un tratamiento preventivo, dada la gran morbilidad que el acceso vascular conlleva<sup>28,29</sup>, que en evidencias bien documentadas.

Por tanto, es necesario promover estudios controlados y a largo plazo que documenten la eficacia de la antiagregación como prevención primaria en los pacientes con insuficiencia renal en diálisis. Es preciso, asimismo, desarrollar estrategias que disminuyan el riesgo de sangrado e identificar el tipo de paciente que más se va a beneficiar de ésta terapia con el menor riesgo. En nuestro estudio, mayor edad, estar bajo tratamiento hipotensor y mayor anemia se asociaron de forma independiente con el riesgo de presentar un evento hemorrágico. Si bien la influencia de la anemia en la diátesis hemorrágica urémica está bien documentada<sup>30</sup>, no podemos descartar que en nuestro estudio estuviese condicionada por pérdidas ocultas, aún cuando los valores de hematocrito cercanos a un episodio hemorrágico no fueron considerados, el porcentaje de pacientes con complicación hemorrágica tratados con EPO no fue estadísticamente diferente de los que no presentaron hemorragias (tabla II) y el hematocrito fue similar en los sometidos a terapia antiagregante y en los no antiagregados (33,7% ± 7 vs 33,5% ± 5). Otras variables investigadas como la presencia de diabetes y las características y eficacia de la diálisis no mostraron asociación con los accidentes hemorrágicos.

Nuestro estudio es observacional, y tanto las dosis

como el tipo de antiagregante utilizado son los habituales en la población con función renal no alterada. Desconocemos si en la insuficiencia renal el uso de dosis menores puede disminuir el riesgo de sangrado sin disminuir su eficacia. Es necesario, así mismo, investigar el perfil de seguridad y eficacia de los diferentes antiagregantes en los pacientes en diálisis. En nuestro estudio el pequeño número de pacientes asignados a cada antiagregante nos impide extraer conclusiones sobre la seguridad de los mismos.

En resumen, nuestros resultados muestran un alto riesgo hemorrágico en los pacientes en hemodiálisis bajo tratamiento antiagregante. La mayor parte de los eventos han sido hemorragias digestivas, sin resultados fatales. No ha habido incremento de las hemorragias intracraneales. Mayor edad e hipertensión arterial son factores independientes que aumentan la probabilidad de sangrado. Menor anemia se muestra como factor protector. La eficacia reconocida de la antiagregación en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la población general, hace necesario investigar la idoneidad de ésta terapia en la población urémica y adaptarla a sus particulares características.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308: 81-106, 1994.
2. Sixth ACCP: Consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 119: 228S-252S, 2001.
3. ADA position statement: Aspirin therapy in *Diabetes. Diabetes Care* 24: 62-65. (Supl.) 2001.
4. CAPRIE steering committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339, 1996.
5. Roca-Tey R, Ramírez de Arellano M, Segarra A, Fort J, Camps J, Bartolomé J, Rodríguez Hernández J, Olmos AS, Píera L: Hemorragia digestiva en pacientes en hemodiálisis periódica. *Nefrología* XIII 3: 235-239, 1993.
6. Akmal M, Sawelson S, Karubian F, Gadallah M: The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure (CRF), or receiving dialytic therapy. *Clinical Nephrology* 42 (3): 198-202, 1994.
7. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K: Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44: 1086-1090, 1993.
8. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M, Wainwright P: Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 310: 827-30, 1995.
9. Lanás A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, Sanz M, Montoro M, Sáinz R: Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 343: 834-9, 2000.
10. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, Sheehan J, Koff RS, Saphiro S: Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 348: 1413-6, 1996.
11. Goicoechea M, Caramelo C, Ochando A, Andrea C, García R, Ortiz A: Antiplatelet therapy alters iron requirements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36: 80-87, 2000.
12. Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología*. XXI, 3: 246-252, 2001.
13. Foley R, Parfrey P, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32, 5 (Supl. 3): 112-119, 1998.
14. Sánchez Perales MC, García Cortés MJ, Borrego Utiel FJ, Borrego Hinojosa J, Liébana A, Pérez del Barrio P, Pérez Bañasco V: Hemodiálisis en pacientes mayores de 65 años. *Nefrología* XV 5: 504 (abstract). 1995.
15. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kiberd BA: Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency 37: 484-489, 2001.
16. Levey A, Beto J, Coronado B, Eknayan G, Foley It, Kasiske B, Klag MJ, Mailoux L, Manske CL, Meyer K, Parfrey P, Pfeiffer MA, Wenger NK, Wilson P, Wright J: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know?, what do we need to learn? where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 32: 853-906, 1998.
17. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, García Cortés MJ, Lozano C, Guzmán Gil JM, Borrego MJ, Pérez Balasco V: Influence of atrial fibrillation on the morbidity and mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 140: 886-890, 2000.
18. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
19. Vázquez E, Sánchez Perales C, García Cortés MJ, Borrego F, Lozano C, Guzmán M, Gil JM, Liébana A, Pérez P, Borrego J, Pérez V: Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol* (en prensa).
20. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS: The Hemodialysis (HEMO) study. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58 (1) 353-362, 2000.
21. Kennedy R, Case C, Fathi R, Jonson D, Isbel N, Marwick TH: Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease? *Am J Med* 110 (3): 198-204, 2001.
22. Swedberg S, Brown B, Sigley R, Wright T, Gordon D: Intimal fibromuscular hyperplasia at the venous anastomosis of PTFE grafts in hemodialysis patients. *Circulation* 80: 1726-1736, 1989.
23. Windus SW, Santoro S, Royal HD: The effect of hemodialysis on platelet deposition in prosthetic graft fistulas. *Am J Kidney Dis* 26: 614-621, 1995.
24. Antiplatelet Trialist' collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 308: 159-168, 1994.
25. Janicki K, Dmoszynska A, Janicka L, Stettner S, Jesipowicz J: Influence of antiplatelet drugs on occlusion of arteriovenous fistulas in uraemic patients. *Int Urol Nephrol* 24: 83-89, 1992.
26. Grontoft K, Mulec H, Gutiérrez A, Olander R: Thromboprophylactic effect of ticlopidine in arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 19: 55-157, 1985.
27. NKF-DOQI Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 30: S150-S191, 1997.
28. El acceso vascular en España: análisis de su distribución, morbilidad y sistemas de monitorización. Rodríguez Hernández JA, López Pedret J, Píera L: Grupo de trabajo para el estudio del acceso vascular. *Nefrología* XXI, 1: 45-51, 2001.
29. Ifudu O, Mayers JD, Cohen LS, Paul H, Breznsnyak WF, Avram MM, Herman AI, Friedman EA: Correlates of vascular access and nonvascular access-related hospitalizations in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 16: 118-123, 1996.
30. Cases A, Escolar G: Diátesis hemorrágica en la uremia. *Ne-*