

Manejo de la hemorragia perioperatoria en el paciente renal

M. Heras Benito, R. Sánchez Hernández, M. J. Fernández-Reyes y A. Isabel Díez Lobo*

Servicio de Nefrología y *Anestesiología. Hospital General de Segovia.

Nefrología 2008; 28 (6) 593-596

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) frecuentemente requieren ser sometidos a procedimientos quirúrgicos (realización de acceso vascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria...). El riesgo quirúrgico en estos pacientes, al igual que ocurre en la población general, depende del tipo de cirugía y de si el procedimiento se realiza de forma electiva o urgente. Sin embargo, aunque el riesgo quirúrgico es similar a la población general, la morbi-mortalidad en los pacientes renales es mucho mayor que en la población general¹.

Recientemente se ha establecido una clasificación de ERC en 5 estadios según el grado de FG². Con ello se pretende identificar precozmente a pacientes con nefropatía e instaurar medidas terapéuticas que permitan detener su progresión y/o que el paciente que requiera diálisis pueda llegar en buenas condiciones. Los pacientes renales que pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y por tanto presentan un elevado riesgo de sangrado son aquellos con ERC (tanto en prediálisis como aquellos en tratamiento sustitutivo), pacientes con fracaso renal agudo y trasplantados renales en fase de nefropatía crónica del injerto.

La asociación entre el sangrado y la uremia es bien conocida desde hace tiempo³. Aunque su fisiopatología no está del todo dilucidada, se admite que en ella intervienen múltiples factores: disfunción plaquetaria, anemia, y fármacos que interfieren la agregación plaquetaria y la coagulación⁴.

En condiciones fisiológicas, las plaquetas circulan por el torrente sanguíneo de forma inactiva. Una agresión en la pared vascular supone la activación plaquetaria, con la finalidad de formar un trombo provisional y lograr hemostasia.

Esta puesta en marcha plaquetaria se desarrolla en varias fases: Una vez producido el daño endotelial, las plaquetas se adhieren al subendotelio a través del factor von Willebrand (fvW). Las plaquetas adheridas, a su vez se activan, secretando el contenido de sus gránulos: ADP, serotonina. Posteriormente, a través del receptor de superficie plaquetario IIb/IIIa, y por mediación de proteínas de adhesión (fvW y fibrinógeno) las plaquetas se agregan entre sí y con las ya adheridas^{5,6} (ver fig. 1).

En la uremia existe un defecto plaquetario adquirido que justifica el elevado riesgo de sangrado en el paciente con nefropatía⁷. Además otros factores como la anemia, fármacos (antiagregantes, anticoagulantes...) contribuyen a este defecto plaquetario adquirido.

DISFUNCIÓN PLAQUETARIA

En los pacientes con nefropatía encontramos defectos en todas los mecanismos involucrados en la formación del trombo plaquetario o provisional⁴.

Defectos en la adhesión: Aunque en los pacientes urémicos los niveles de fvW son normales o ligeramente aumentados, su actividad se encuentra disminuida⁸, dificultando por tanto la adhesión de la plaqueta al subendotelio⁹. Además se ha visto que los pacientes urémicos presentan niveles más elevados de prostaciclina¹⁰ y óxido nítrico¹¹, ambos agentes potentes inhibidores de la adhesión plaquetaria.

Defectos de secreción del contenido de gránulos: Existe un defecto adquirido en el contenido de los gránulos plaquetarios y por ello un defecto en la secreción de ADP, serotonina y de tromboxano A₂^{12,13}. El calcio es necesario en los procesos de activación plaquetario presentando estos pacientes alteraciones de la movilidad del calcio intracelular¹⁴.

Defectos en la agregación: Se han encontrado defectos de actividad de los receptores de superficie IIb/IIIa¹⁵. La acumulación de determinadas sustancias como la urea, creatinina, fenoles, ácido guanidosuccínico se han relacionado con defectos en la agregación plaquetaria. El hecho de que pacientes urémicos después de ser sometidos a diálisis mejoraran la unión del fibrinógeno al receptor de superficie plaquetario IIb/IIIa se ha atribuido a la presencia en el plasma de los enfermos renales de un factor inhibidor plaquetario no identificado⁴.

ANEMIA

Uno de los principales motivos que contribuyen a la aparición de la anemia en la ERC es el déficit de producción de eritropoyetina (EPO), asociado a la disminución del FG. Además otros factores tales como la toxicidad por aluminio, las infecciones o procesos inflamatorios pueden contribuir en su aparición¹⁶. Estudios reológicos han demostrado que los hematíes circulan en el torrente sanguíneo por el centro del vaso, desplazando radialmente a las plaquetas presentando más facilidad para unirse al endotelio. Un descenso de la masa eritrocitaria supone que las plaquetas circulen más dispersas, dificultándose su unión a la pared vascular y la formación del trombo plaquetario¹⁷.

Correspondencia: Manuel Heras Benito
Hospital General de Segovia
Ctra. de Ávila, s/n
40002 Segovia, España
manuhebe@hotmail.com

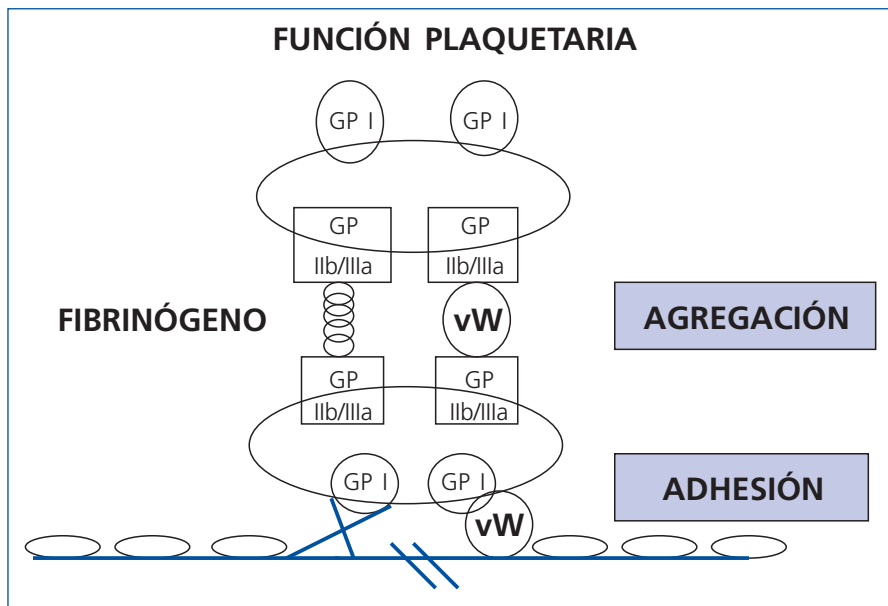


Figura 1. Funcionamiento plaquetario en condiciones normales.

FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

El uso de estos agentes en los pacientes renales conlleva una prolongación en el tiempo de sangrado respecto a la población general¹⁸. Los inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa impiden la unión de las proteínas de adhesión a los receptores de superficie plaquetario inhibiendo la agregación plaquetaria¹⁹. Dentro de los inhibidores de la GP IIb/IIIa el abciximab, un anticuerpo monoclonal de vida media corta (10-30 minutos) no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal dado que la principal vía de eliminación del complejo plaqueta-abciximab es esplénica. En cambio, otros fármacos de la familia de los inhibidores de la GP IIb/IIIa como el tirofiban o eptifibatate requieren ajuste de dosis en pacientes con ERC avanzada.

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

La heparina es necesaria en estos pacientes debido a su elevada comorbilidad y riesgo de eventos trombóticos, pudiendo coexistir en estos pacientes fenómenos hemorrágicos y trombóticos.

La heparina no fraccionada es una mezcla heterogénea de glicosaminoglicanos con peso molecular que oscila entre 3.000-30.000 Da. La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) son fragmentos de la heparina no fraccionada

de aproximadamente 5.000 Da. Ambos tipos de heparina ejercen su actividad anticoagulante uniéndose y activando la Antitrombina III, acelerando la interacción de la Antitrombina III con el factor Xa y la trombina, conduciendo a su inactivación. La heparina no fraccionada generalmente se administra por vía intravenosa para anticoagulación sistémica y se monitoriza con el TTPA. La HBPM se administra generalmente vía subcutánea¹⁹. Debido al aclaramiento fundamentalmente renal de las HBPM, recientes editoriales y revisiones recomiendan para anticoagulación el uso de heparina no fraccionada en aquellos pacientes con creatinina sérica mayor a 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min^{20,21}. En los casos donde se decida prescribir HBPM en nefrópatas, se recomienda reducir la dosis en un 50% y administrarla en una sola dosis al día, monitorizando los niveles de factor antiXa¹⁹.

OTROS FÁRMACOS

Antibióticos de la familia β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas...) se han relacionado también con prolongación del tiempo de sangrado por alterar la membrana plaquetaria²². Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) causan disfunción plaquetaria por inhibición reversible de la ciclooxigenasa (COX)²³.

CLÍNICA

La cirugía y los procedimientos invasivos que se realizan en estos pacientes son más susceptibles al sangrado¹⁷. El sangrado gastrointestinal ha sido descrito como el más frecuente en la población de diálisis (esofagitis, gastritis, duodenitis...)⁴. La hemorragia cerebral es más frecuente que en la población general. Un estudio japonés revela una incidencia de 637 casos/100.000 habitantes/año, que conlleva un riesgo de 5 veces superior a la población general²⁴, afectando a pacientes más jóvenes y con peor pronóstico respecto a la población general. Los hematomas retroperitoneales espontáneos o tras implantación de catéteres venosos merecen una mención en el paciente nefrótico¹⁷.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

No existe en la actualidad un test *screening* para evaluar la disfunción plaquetaria: Ni el tiempo de sangría ni el PFA-100 (platelet function analyzer, prototipo de una nueva generación de analizadores diseñado para *screening* de defectos de la función plaquetaria) son sensibles para identificar defectos plaquetarios en personas asintomáticas: El tiempo de sangría depende del tipo de incisión, de las características de la piel y de la colaboración del paciente y el PFA-100 puede estar prolongado en pacientes con hematocrito bajos y función plaquetaria normal. Un estudio en 148 pacientes con desórdenes plaquetarios conocidos, la sensibilidad del tiempo de sangría fue de 36% y el PFA-100 de 30%; la sensibilidad combinada fue de 48%²⁵.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DEL SANGRADO URÉMICO

Considerando que en la fisiopatología de la hemorragia en la uremia intervienen múltiples factores, en su prevención y tratamiento debe de incluirse un abordaje de todos ellos. Para su simplificación podríamos estructurarlo en medidas generales y específicas:

a) Medidas generales:

1. *Eliminar toxinas urémicas*: Las toxinas acumuladas en la uremia contri-

buyen a la disfunción plaquetaria. Su eliminación mediante tratamiento sustitutivo de la función renal, contribuye a mejorar el funcionamiento plaquetario y acortar el tiempo de sangrado⁴. Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal son igualmente efectivas en la depuración de toxinas y por tanto en prevenir la hemorragia perioperatoria. Por ello aquellos pacientes que se encuentren en fase de una ERC avanzada y el paciente requiera una intervención quirúrgica de forma programada se podría valorar iniciar diálisis antes de realizar el procedimiento quirúrgico. En los pacientes que se encuentren en programa de hemodiálisis, ésta se hará antes de la intervención^{1,26}. Para prevenir el sangrado se llevará a cabo la hemodiálisis sin heparina, realizando frecuentes lavados del sistema. En caso de que se haya realizado hemodiálisis con heparina conviene esperar un tiempo prudente antes de ir a quirófano¹⁷.

2. *Corrección de la anemia:* El empleo de EPO recombinante humana y análogos derivados permite mejorar la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica^{16,27}. Su uso requiere disponer de unos depósitos adecuados de hierro pudiendo precisar la administración de hierro oral o intravenoso¹. Con estas medidas podremos corregir la anemia asociada a la ERC y acortar el tiempo de sangrado. Desde la administración de la EPO hasta obtener una respuesta adecuada en los niveles de hematocrito puede pasar un periodo de 2-6 semanas, por lo que el uso de estos agentes debería iniciarse de forma precoz, antes de que el paciente acuda al quirófano²⁷. Las transfusiones de sangre no son recomendables de forma crónica, pues es posible la inmunización de un paciente que en un futuro pueda precisar un implante renal²⁸. Las transfusiones sanguíneas están indicadas en casos de sangrado agudo e intervenciones quirúrgicas urgentes¹.

3. *Retirada de fármacos (antiagregantes y anticoagulantes):* La retirada de los fármacos antiagregantes se debe de individualizar según el tipo de cirugía que se vaya a realizar y de la valoración del riesgo beneficio de su retirada (trombosis/sangrado)²⁹. En general se aconseja suspender los antiagregantes al menos 72 horas antes de la cirugía¹.

Igualmente se aconseja retirada de anti-coagulación oral e iniciarla con heparina y evitar el uso de fármacos frecuentemente empleados en los servicios quirúrgicos como son los AINES, los cuales inhiben reversiblemente la COX y su empleo conlleva un elevado riesgo de sangrado⁴.

b) *Medidas específicas:*

1. *Desmopresina:* Este agente es un derivado sintético de la vasopresina-ADH con un menor efecto presor. Su mecanismo de acción, en la prevención y tratamiento del sangrado urémico, se relaciona con la liberación de factor VIII y multímeros de fvW del endotelio. La desmopresina se administra a la dosis de 0,3 mcg/ kg iv/sc en 15-30 minutos. Su actividad aparece a los 30-60 minutos, con una duración de su efecto de 6-12 horas. Por ello su principal indicación está en la prevención y tratamiento del sangrado agudo y antes de realizar pruebas invasivas (biopsia)^{17,30}. En una reciente revisión sobre las recomendaciones basadas en la evidencia, para el tratamiento del sangrado urémico, el uso de la desmopresina se incluiría con un grado de recomendación I y de evidencia A, evitando la administración de una segunda dosis (taquiflaxia)³¹.

2. *Crioprecipitados:* En la descongelación del plasma se observó la presencia de un sobrenadante. El empleo de estos crioprecipitados acorta el tiempo de sangrado en la uremia. Su mecanismo de acción es aportar el contenido de estos factores. Se administran 10 U iv iniciándose su efecto en la primera hora y se mantiene entre 12-24 horas. El hecho de que sea una fuente potencial para transmitir infecciones ha limitado su uso a aquellos casos refractarios a la desmopresina y frecuentes transfusiones sanguíneas^{17,32}.

3. *Estrógenos:* La observación de que pacientes afectados de la enfermedad de von Willebrand y telangiectasia hereditaria mejoraran durante el embarazo motivo el uso de estrógenos en la prevención del sangrado. Su mecanismo de acción para prevenir el sangrado no es del todo conocido. Se cree que inhibe a la L-arginina, precursora del óxido nítrico, mejorando la agregación plaquetaria. La mayoría de

los estudios realizados con los estrógenos en la prevención del sangrado urémico han sido por vía intravenosa (0,6 mg/kg/día), aunque también se describe su uso por vía oral (50 mg/día) o transdérmica (50-100 mcg/2 veces/semana). Su efecto aparece a las 24 horas, con un pico máximo de acción a los 5-7 días, manteniendo su efecto durante 2 semanas. Este inicio de acción más lenta hace que su principal indicación sea la preparación electiva (crónica) antes de la intervención quirúrgica^{17,29,33}.

4. *Fármacos antifibrinolíticos:* La inflamación sistémica presente en la uremia está asociada con la activación del sistema fibrinolítico, por tanto el empleo de estos agentes (ácido tranexámico) podría acortar el tiempo de sangrado en la uremia³⁴.

El manejo del sangrado perioperatorio en el paciente urémico lo podríamos sintetizar:

1. Cirugía menor, extracciones dentarias, biopsias y cirugía de urgencia: medidas generales + desmopresina.
2. Cirugía mayor programada: medidas generales + estrógenos conjugados 5 días antes del procedimiento + desmopresina 1 hora antes de la intervención.

En conclusión:

Los pacientes con ERC que van a ser sometidos a Cirugía tienen alto riesgo de sangrado debido a múltiples factores (disfunción plaquetaria, anemia, fármacos...). El conocimiento de todos estos factores y su abordaje multifactorial nos permitirá llevar a cabo una Cirugía con garantías reduciendo el riesgo de sangrado tan elevado en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krishnan M. Perioperative care of patients with kidney disease. *American Family Physician* 2002; 66: 1471-1476.
2. Kidney Disease Outcome Quality Initiative: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S76-S92.
3. Rath CE, Mailliard JA, Schreiner GE. Bleeding tendency in uremia. *N Engl J Med* 1957; 257: 808-811.
4. Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleven D. Uremic bleeding: pathophysio-

CONCEPTOS CLAVE

1. La asociación entre hemorragia y uremia es bien conocida, interviniendo en su fisiopatología múltiples factores (disfunción plaquetaria adquirida, anemia, fármacos...).

2. El déficit de la actividad del factor von Willebrand, la ausencia del contenido de los gránulos plaquetarios (ADP, serotonina) y la acumulación de determinadas toxinas urémicas, son los principales responsables de la disfunción de las plaquetas en la uremia.

3. La prevención y tratamiento perioperatorio de la hemorragia en la uremia incluirá el abordaje de todos estos factores.

4. La depuración de toxinas urémicas con diálisis, la corrección de la anemia y la retirada de fármacos antiagregantes y anticoagulantes son las medidas generales para prevenir el sangrado urémico.

5. La desmopresina (una sola dosis) es el agente terapéutico de elección para prevenir y tratar un sangrado agudo. Los crioprecipitados se reservan para casos refractarios de sangrado agudo. Los estrógenos indicados para la prevención crónica del sangrado.

- logy and clinical risk factors. *Thrombosis Research* 2006; 118: 417-422.
5. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 381-392.
 6. Seegmiller A, Sarode R. Laboratory evaluation of platelet function. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 731-742.
 7. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-589.
 8. Rabolink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixta JJ. Thrombosis and hemostasis in renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 287-296.
 9. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, López J, Ordinas A. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 1986; 68: 337-342.
 10. Remuzzi G, Cavenaghi AE, Mecca G, Donati MB, De Gaetano G. Prostacyclin-like activity and bleeding in renal failure. *Lancet* 1977; 2: 1195-1197.
 11. Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M y cols. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44: 445-450.
 12. Eknayan G, Brown CH. Biochemical abnormalities of platelets in renal failure. Evidence for decreased platelet serotonin, adenosine diphosphate and Mg-dependent adenosine triphosphatase. *Am J Nephrol* 1981; 1: 17-23.
 13. Remuzzi G, Benigni A, Dodesine P, Schieppati A, Livio M, De Gaetano G y cols. Reduced platelet thromboxane formation in uremia. Evidence for a functional cyclooxygenase defect. *J Clin Invest* 1983; 71: 762-768.
 14. Ware JA, Clark BA, Smith M, Salzman EW. Abnormalities of cytoplasmic Ca²⁺ in platelets from patients with uremia. *Blood* 1989; 73: 176-176.
 15. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco, Remuzzi G y cols. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 668-676.
 16. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148.
 17. Sánchez Hernández R, Heras Benito M, Fernández-Reyes MJ, Álvarez-Ude F. Alteraciones de la hemostasia en el paciente con enfermedad renal. En: Al Díez Lobo. *Mecidina Transfusional Perioperatoria*. Ed Ergón, 2005: 217-232.
 18. Livio M, Benigni A, Viganò G, Mecca G, Remuzzi G. Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. *Lancet* 1986; 1: 414-416.
 19. Mosenkis A, Berns JS. Use of low molecular weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 411-415.
 20. Diuguid DL. Choosing a parenteral anticoagulant agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1340-1342.
 21. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 218-234.
 22. Burroughs SF, Johnson GJ. Betalactam antibiotics inhibit agonist-stimulated platelet calcium influx. *Thromb Haemost* 1993; 69: 503-508.
 23. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of ibuprofen. *Ann Intern Med* 2005; 142: 506-509.
 24. Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K y cols. Incidence of strokes and its prognosis in maintenance hemodialysis patients. *Jpn Heart J* 1986; 27: 685-691.
 25. Quiroga T, Goycoolea M, Muñoz B y cols. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhage: comparative study in 148 patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 892-898.
 26. Palesvski PM. Perioperative management of patients with chronic kidney disease or ESRD. *Best Pract Res* 2004; 18: 129-144.
 27. Eschbach JW, Kelly MR, Halley NR y cols. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158-163.
 28. Poli F, Scalomagna M, Cardillo M, Porta E, Sircchia G. An algorithm for cadaver kidney allocation based on a multivariate analysis of factors impacting on cadaver kidney graft survival and function. *Transpl Int* 2000; 13 (S1): 259-262.
 29. Hassan AA, Kroll MH. Acquired disorders of platelet function. *Hematology/American Society of Hematology. Education Program* 2005: 403-408.
 30. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F y cols. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983; 303: 8-12.
 31. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 138-153.
 32. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D. Treatment of bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 1980; 303: 1318-1322.
 33. Livio M, Mannucci PM, Viganò G, Mingardi G, Lombardi R, Mecca G, Remuzzi G. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 731-735.
 34. Downey P, Tagle R, Pereira J, Mezzano D. Tranexamic acid and uremic bleeding: evidence-based treatment recommendations. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: E2.