



**¿DEBERÍA SUSPENDERSE LA TERAPIA  
ANTITROMBÓTICA EN LOS PACIENTES  
SOMETIDOS A BIOPSIAS? UNA  
REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

**Alumno: Jesús Pérez-Tierra Ruiz**

**Director: Jorge Vicente Romero**



**Universidad Zaragoza**



# ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>1. Introducción</b> .....	3
<u>1.1. Situación actual</u>	
<u>1.2. Riesgo trombótico</u>	
<u>1.3. Riesgo hemorrágicos</u> .....	6
<b>2. Material y métodos</b> .....	7
<b>3. Resultados</b> .....	9
<u>3.1. Pulmón</u>	
3.1.1. Antecedentes de la biopsia de pulmón en pacientes bajo tratamiento antitrombótico	
3.1.2. Aspirina en la TBLB.	
3.1.3. Clopidogrel en la TBLB. ....	10
<u>3.2. Estudios con impacto en otros procedimientos</u> .....	11
3.2.1. Aspirina y clopidogrel en biopsia de pulmón vía transtorácica.....	12
3.2.2. Aspirina en biopsias con aguja vía percutánea guiadas por imagen	
<u>3.3. Próstata</u> .....	13
3.3.1. Antecedentes de la biopsia de próstata en pacientes bajo tratamiento antitrombótico.	
3.3.2. Uso de aspirina en TRUS. ....	14
3.3.3. Revisiones sistemáticas y meta-análisis. ....	15
3.3.4. Uso de warfarina en TRUS.	
3.3.5. Biopsia transperineal de próstata. ....	16
<b>4. Discusión</b> .....	17
<u>4.1. Sobre la definición de complicaciones.</u>	
<u>4.2. Sobre los criterios de inclusión</u> .....	18
<u>4.3. Sobre la farmacología de la aspirina y el clopidogrel.</u> .....	19
<u>4.4. Sobre el manejo de los riesgos hemorrágicos en torno al procedimiento sin interrupción del tratamiento antitrombótico</u> .....	21
<b>5. Conclusiones</b> .....	22
<b>Bibliografía</b> .....	23

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El creciente uso de las terapias antitrombóticas plantea la duda acerca del riesgo a asumir cuando un paciente se enfrenta a un procedimiento invasivo, tal como las biopsias. El riesgo de sufrir un accidente trombótico en caso de suspender temporalmente la terapia o el riesgo de complicaciones hemorrágicas en caso de mantener la terapia durante el procedimiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Realizo una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed con el objetivo de esclarecer la indicación de retirar o mantener la terapia antitrombótica. Centrado principalmente en las biopsias de pulmón y próstata como dos localizaciones muy diferentes para tratar de estimar otros factores que puedan influir.

**RESULTADOS:** La terapia con aspirina no debería suspenderse ante una biopsia transbronquial de pulmón (TBLB) o transrectal de próstata (TRUS). La terapia con clopidogrel ha demostrado aumentar significativamente el riesgo hemorrágico en TBLB, aunque existen medidas eficaces para controlarlo. La terapia con warfarina no se asocia al riesgo hemorrágico en TRUS. Respecto al resto de fármacos implicados no se han encontrado estudios o estos no eran concluyentes.

**DISCUSIÓN:** Debido a la heterogeneidad de los estudios publicados conviene interpretar con precaución sus resultados atendiendo a cómo definir las complicaciones o qué criterios de inclusión utilizar. La farmacodinamia de la aspirina y el clopidogrel podría estar detrás de las diferencias entre sus riesgos hemorrágicos, aunque hay otros factores implicados como la localización anatómica o los concernientes a la técnica. Estos otros factores pueden llegar a ser controlados para minimizar riesgos hemorrágicos sin suspender la terapia antitrombótica.

**CONCLUSIÓN:** La aspirina a bajas dosis no supone un aumento del riesgo hemorrágico y puede considerarse segura de cara a la mayoría de los procedimientos invasivos. El resto de los fármacos deberían suponer una individualización de los casos, sea porque los riesgos que suponen pueden ser asumidos, sea porque la literatura publicada todavía no es concluyente.

**PALABRAS CLAVE:** Biopsia, riesgo trombótico, riesgo hemorrágico, aspirina, clopidogrel, warfarina

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Incoming use of antithrombotic therapy sets out the question about the risks when patients undergo an invasive procedure, such as biopsies. Either thrombotic accidents risk if the therapy is temporary discontinued or bleeding complications risk if the therapy is periprocedurally continued.

**MATERIALS AND METHODS:** A bibliographic revision is performed on the PubMed database with the objective of clarifying whether antithrombotic therapy should be periprocedurally discontinued or not. Mainly focused on lung and prostate biopsies, assumed like two very different localizations in order to try to estimate other factors which could be involved.

**RESULTS:** Aspirin therapy should not be discontinued before a transbronchial lung biopsy (TBLB) or a transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS). Clopidogrel therapy has shown to significantly increase bleeding risks on TBLB, nevertheless effective control measures exist. Warfarin therapy it is not associated to bleeding risks on TRUS. Concerning the rest of substances no studies were found or these were not significant.

**DISCUSSION:** Due to heterogeneity of published studies it turns out necessary to interpret carefully their results according with how they define complications or which inclusion parameters are used. Pharmacodinamy of aspirin and clopidogrel could be the reason behind their bleeding risks differences, though other factors are involved such as anatomic localization or those according to the procedural technique. These factors could be managed to minimize bleeding risks without discontinuing antithrombotic therapy.

**CONCLUSION:** Low dose Aspirine does not increase the bleeding risks and could be considered secure in most of invasive procedures. Individualizing each case is mandatory to manage the rest of substances, whether their risks can be assumed or whether the literature is not significant yet.

**KEY WORDS:** Biopsy, thrombotic risk, bleeding risk, aspirin, clopidogrel, warfarin.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Situación actual.

Las terapias antitrombóticas y anticoagulantes son hoy en día un arma a utilizar en numerosos pacientes, a menudo crónicos y pluripatológicos, que con facilidad tendrán que afrontar un procedimiento diagnóstico-terapéutico más o menos traumático a lo largo de sus vidas. Es por esto que se plantea la necesidad de poner en la balanza los riesgos y beneficios de esta terapia en torno al procedimiento en cuestión.

Las principales guías y protocolos coinciden en que los factores a considerar son el riesgo de sangrado contra el de sufrir un evento trombótico. En los casos en los que se produce un importante y claro riesgo de sangrado, en una cirugía electiva, parece obvio que la terapia debería interrumpirse o cuanto menos adaptarse al evento para ser retomada *a posteriori*, algo que se conoce como terapia puente.

Sin embargo, ¿qué hacer respecto a procedimientos menos traumáticos? ¿hasta dónde nos inclinamos por el riesgo de sangrados o por el riesgo de sufrir un evento trombótico? Con estos procedimientos menos traumáticos nos referimos a endoscopias, extracciones dentarias, radiología intervencionista, procedimientos anestésicos (si bien por lo general la eventual cirugía que les suceda será la que limite más el proceso), o las cada vez más frecuentes biopsias. Estas últimas, debido a su mayor o menor capacidad invasiva, plantean la duda sobre qué es lo más seguro acerca de su terapia farmacológica en curso en cada caso, y es lo que trataremos de revisar desde el punto de vista de los últimos estudios al respecto.

Para comprender los riesgos que manejamos a la hora de decidir interrumpir un tratamiento que afecte a la hemostasia hemos de tener en cuenta factores tales como el riesgo trombótico y hemorrágico de nuestro paciente y el riesgo asociado al procedimiento invasivo que va a realizarse.

## 1.2. Riesgo trombótico

Entre los parámetros que afectan al riesgo trombótico de la mayoría de los pacientes Baron et al. (2013) destaca:

- Fibrilación auricular: muy prevalente en nuestro medio y con un riesgo tromboembólico cinco veces superior al de la población general. Para cuantificar el riesgo de tromboembolismo en fibrilación auricular no valvular, la mayoría de las guías las de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2012), utilizan la escala de valoración CHADS2. Esta escala da una puntuación de 0 a 6 de menor a mayor riesgo de tromboembolismo. Valora los antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, la edad, diabetes mellitus e ictus o accidente isquémico transitorio (AIT)(Tabla 1). Una puntuación de  $\geq 2$  indicaría un riesgo moderado y la mayoría de las guías indican anticoagular a estos pacientes salvo contraindicación. Con una puntuación de CHADS2 < 2 la decisión no está tan clara, en la actualidad se tiende a antiagregar a estos pacientes (mediante aspirina, sola o asociada a clopidogrel) dado que no existen estudios relevantes que indiquen una superioridad del tratamiento anticoagulante en esta indicación. Para discriminar mejor el riesgo, la escala CHA2DS2-VASc nos aporta más criterios. Nos da un valor del 0 al 9 desdoblado el criterio de la edad, y añadiendo otros dos: antecedente de enfermedad vascular arterial y sexo femenino (Tabla 2). (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2012)

<b>CHASD2</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	<b>1</b>
<b>Hipertensión arterial (HTA)</b>	<b>1</b>
<b>Edad &gt; 75 años</b>	<b>1</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>1</b>
<b>Ictus/AIT</b>	<b>2</b>
<b>Máximo</b>	<b>6</b>

Tabla 1.

<b>CHA2SD2-VASc</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Insuficiencia cardiaca</b> congestiva	1
<b>Hipertensión arterial (HTA)</b>	1
<b>Edad &gt; 75 años</b>	1
<b>Diabetes Mellitus</b>	1
<b>Ictus/AIT</b>	2
<b>Enfermedad vascular:</b> -Infarto agudo de miocardio (IAM) -Patología arterial periférica -Ateromatosis aórtica.	1
<b>Edad 65-74 años</b>	1
<b>Sexo femenino</b>	1
<b>Máximo</b>	<b>9</b>

Tabla 2.

-Válvulas cardíacas protésicas: dependiendo del tipo de material, número de válvulas, su localización y la patología cardíaca asociada.

-Tromboembolismo venoso: elevado riesgo durante los 3 meses tras el diagnóstico e inicio del tratamiento anticoagulante.

-Cáncer: existe un riesgo aumentado de trombosis por la actividad protrombótica específica del cáncer y las alteraciones producidas por su abundante farmacoterapia. Así como de hemorragia también por la farmacoterapia recibida que a menudo lleva a una situación de fallo hepático y renal con sus consiguientes efectos sobre el estado de la hemostasia.

-Stents coronarios: requieren doble agregación (aspirina con una tienopiridina) durante al menos un año. El riesgo difiere de unos tipos de stents a otros. En los mecánicos el riesgo trombótico es mayor durante las 6 primeras semanas mientras que en los farmacoactivos durante los primeros 3 a 6 meses. (Baron et al. 2013)

### **1.3. Riesgo hemorrágico.**

Los factores a considerar son por un lado el tipo de procedimiento invasivo, y por otro lado los concernientes a cada paciente. Esto último es importante tenerlo en cuenta puesto que de cara a realizar investigaciones es relativamente fácil conocer el riesgo asociable al procedimiento, pero muy difícil controlar el estado hemostático de cada paciente, dando mucho peso a una adecuada selección de la muestra. Estos factores incluyen el mencionado riesgo achacable a los pacientes oncológicos, las comorbilidades, otros tratamientos farmacológicos y el tiempo transcurrido hasta la reanudación de la terapia antitrombótica previa.

Respecto al riesgo atribuible al procedimiento no hay una estandarización acerca del riesgo, algunas guías ponen el umbral de “bajo riesgo” como de una tasa de sangrado de un 1'5% o menos (Baron et al. 2013). Aquí podemos avanzar que los criterios a escoger como definición de “sangrado” pueden diferir entre estudios, de modo que es necesario ser muy cuidadosos a la hora de interpretarlos para poder extraer conclusiones de peso.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Dada la variación de riesgos en función del procedimiento, es demasiado ambicioso tratar de comparar todos y cada uno de ellos. He revisado más a fondo los estudios sobre la biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido (TRUS) y la biopsia transbronquial de pulmón (TBLB), debido a la mayor cantidad de estudios al respecto y la frecuencia con la que se practican. Además ambos difieren en algo muy importante: la repercusión que una complicación hemorrágica podría tener en cada uno de ellos.

Un sangrado de 50ml en el bronquio puede ser suficiente para causar la muerte del paciente, dándole mucha más importancia (Wahidi et al. 2005).

Sin embargo la biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido es una técnica con pocas complicaciones de riesgo pero frecuentes complicaciones menores tales como: hematuria entre 3 y 7 días tras el procedimiento, hemospermia o rectorragia. A pesar de esto no suponen riesgos graves para el paciente (Rodriguez et al. 1998).

Esto me permite considerar las diferencias entre un procedimiento que representa un claro alto riesgo (no riesgo de padecer una hemorragia, sino riesgo vital asociado a ella) con otro que representa menor riesgo.

No obstante, al dar con otros estudios al respecto (algunos de ellos muy significativos) también trabajaré sus resultados para añadir una visión lo más global posible.

Para ello he realizado las siguientes búsquedas en la base de datos PubMed (tabla 3):

<b>BÚSQUEDAS</b>	<b>NÚMERO DE RESULTADOS</b>
invasive procedure[Title] AND (aspirin[Title] OR anticoagulant[Title] OR antiplatelet[Title] OR warfarin[Title] OR heparin[Title] OR acenocoumarol[Title] OR thienopyridine[Title] OR antithrombotic[Title])	3
biopsy[Title] AND (antithrombotic[Title] OR aspirin[Title] OR clopidogrel[Title] OR anticoagulation[Title] OR antiplatelet[Title] OR anticoagulant[Title] OR heparin[Title] OR warfarin[Title])	49
biopsy[Title/Abstract] AND anticoagulant[Title/Abstract]	317
biopsy[Title] AND antiplatelet[Title]	7
biopsy[Title] AND aspirin[Title]	19
biopsy[Title] AND clopidogrel[Title]	3
biopsy[Title] AND heparin[Title]	5
biopsy[Title] AND warfarin[Title]	7
biopsy[Title] AND acenocoumarol[Title]	No hay resultados
biopsy[Title] AND prasugrel[Title]	No hay resultados
biopsy[Title] AND thienopyridine[Title]	No hay resultados

Tabla 3.

De entre estos resultados hice la selección de los artículos que se ajustaban a mi campo de trabajo y posteriormente amplí la información con documentos sobre otros temas que guardan relación. Estos temas adyacentes son principalmente las herramientas de valoración del riesgo trombótico o hemorrágico en función de ciertas comorbilidades o las guías sobre intervenciones quirúrgicas que incluyen las pautas de realización de la terapia puente cuando es necesario interrumpir la anticoagulación.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1. Pulmón**

#### **3.1.1. Antecedentes de la biopsia de pulmón en pacientes bajo tratamiento antitrombótico.**

Hasta hace diez o quince años apenas había literatura publicada acerca de la biopsia de pulmón en este tipo de pacientes, por lo que la decisión de parar un tratamiento anticoagulante o antiagregante solía quedar de mano del neumólogo, quien pondera los riesgos y beneficios en base a su experiencia personal.

En 2001 se realiza una encuesta en el congreso anual del American College of Chest Physicians. En ella la mayoría de neumólogos afirman interrumpir la anticoagulación: 98'7% para heparinas no fraccionadas, 90'5% para warfarina y el 87'3% para heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Respecto a la antiagregación tan solo unos pocos refieren interrumpirla, sin disponer de más información (Wahidi et al. 2005 b). Esto muestra cierto consenso y coincide con lo que las guías al respecto han mostrado después. Las guías sobre broncoscopia efectivamente recomendaban en 2001 la interrupción de la anticoagulación oral previa a la TBLB, dejando la antiagregación a la elección personal del especialista (Wahidi et al. 2005 a).

#### **3.1.2. Aspirina en la TBLB.**

El estudio de Herth et al. (2002) trabaja acerca del riesgo de sangrado debido a la aspirina en la TBLB. Muestran en una cohorte de 1217 pacientes que la incidencia de hemorragia severa en este procedimiento es inferior al 1%, y que el consumo de aspirina no influye en ella. Tampoco influye en el grado de sangrado, ya que el estudio también lo cuantifica (a diferencia de otros estudios que tan solo valoran la necesidad de hacer una transfusión sanguínea). El estudio obtuvo significación estadística y sus resultados coinciden con lo que otros estudios han venido mostrando.

### **3.1.3. Clopidogrel en la TBLB.**

Por otro lado el aumento del uso de la terapia de doble antiagregación con aspirina y clopidogrel (segundo antiagregante más habitual) ha hecho también necesario el estudio de los riesgos que este último puede suponer. El uso de clopidogrel presenta más complicaciones debido a que su principal indicación es la del stent farmacológico, el cual tiene un importante riesgo de trombosis y estenosis coronaria en caso de ser suspendido. Esto, junto al hecho de que además su principal periodo de administración es de tan solo seis meses a un año (a diferencia de la aspirina cuya prescripción en coronarios es de por vida), hace más difícil la decisión sobre si retirarlo o no para el procedimiento (Baron et al. 2013). Puede plantear incluso la decisión de demorar su realización hasta terminar el tratamiento, con las implicaciones que ello pueda tener en el retraso del diagnóstico.

Existen estudios sobre otros procedimientos en los que el uso de clopidogrel se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, como son: la ablación por radiofrecuencia percutánea del cáncer de pulmón, la cirugía de bypass coronario, los procedimientos de neurología intervencionista, la litotricia extracorpórea por ondas de choque y la polipectomía vía colonoscópica. Estos estudios se basan en series de casos en los que a menudo el paciente recibe otro tratamiento de manera concomitante, por ello no se dispone de evidencia acerca del riesgo del clopidogrel en particular, ni se tenía de este tipo de procedimiento (Ernst et al. 2006).

Al igual que se hiciera con la aspirina, hay dos estudios prospectivos comparando la incidencia de eventos hemorrágicos con la utilización de clopidogrel en TBLB.

Se ha realizado en primer lugar un estudio con cerdos, reproduciéndose posteriormente en humanos, con diferente resultado. En cerdos sanos la terapia con clopidogrel, solo o asociado a aspirina, no aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo el mismo estudio en humanos tratados con clopidogrel solo o asociado a aspirina tuvo que ser detenido debido a la elevada incidencia de episodios hemorrágicos: el 88% del grupo que recibe solo clopidogrel y el 100% del grupo que recibe aspirina y clopidogrel frente a un 3'4% en el grupo control. Además los episodios registrados en el grupo con clopidogrel asociado a aspirina fueron todos ellos calificados como moderados o severos. Sangrado moderado fue definido como la necesidad de realizar una aspiración continua del sangrado o un taponamiento del lugar de biopsia durante el procedimiento.

Severo lo definieron como la necesidad de clampar temporalmente el bronquio, el uso de parches de fibrina, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos o la realización de transfusiones. Si bien todos fueron controlados por medios endoscópicos, sin necesidad de transfusiones, ni hubo defunciones (Ernst et al. 2006).

Este resultado da la alarma sobre el potencial peligro de complicaciones que puede presentar el clopidogrel, sobretodo su efecto sinérgico con la aspirina. A pesar de que esta experiencia previa orienta hacia la necesidad de suspenderlo previamente, dada la ausencia de complicaciones que pusieran en riesgo la vida del paciente, aún podemos seguir individualizando cada caso. Prueba de ello es un caso publicado en el cual se hace frente a un elevado riesgo de trombosis de dos stent, por lo que tras una deliberación pluridisciplinar y con el propio paciente se decide no suspender la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. Conociendo los resultados previos, se extreman las medidas de precaución y se realiza con éxito (Harris et al. 2015).

A raíz de esta alerta sobre el clopidogrel, nuevos estudios se están realizando en otros procedimientos relacionados. Una serie de doce casos de pacientes sometidos a aspiración con aguja transbronquial ecodirigida tomando clopidogrel muestra que este no aumenta el riesgo hemorrágico ni las complicaciones de otro tipo, ni durante la prueba ni durante los 3 meses siguientes. Siete de estos pacientes tomaban además aspirina. Sin embargo, concluye que debido a que es el único estudio publicado al respecto debería seguirse investigando. Y siempre llevarse a cabo el procedimiento solo por parte de personal experimentado y las medidas de precaución necesarias (Stather et al. 2012). El resultado es esperable, debido a que se trata de una técnica menos traumática, pero debe tenerse siempre en cuenta esa necesidad de extremar las precauciones y de seguir investigando al respecto para definir mejor su seguridad.

### **3.2. Estudios con impacto en otros procedimientos.**

Considerando otras técnicas, también se dispone de dos estudios sobre biopsia percutánea con aguja guiada por imagen que muestran que no hay asociación entre el empleo de aspirina y el riesgo de eventos hemorrágicos. El primero de ellos arroja un resultado destacable sobre el uso del clopidogrel en monoterapia. Hay que analizarlos con precaución porque no tienen ambos el mismo peso estadístico.

### **3.2.1. Aspirina y clopidogrel en biopsia de pulmón vía transtorácica.**

Song et al. (2013) concluye que la antiagregación en monoterapia (tanto aspirina como clopidogrel) suspendida en menos de 10 días antes no es un factor de riesgo significativo para la incidencia total de hemoptisis ni para hemoptisis severa durante el procedimiento. Sin embargo la doble antiagregación sí presenta una asociación estadística con el riesgo de hemoptisis durante el procedimiento (odds ratio = 10.09 con IC 95%: 2.33–43.62) y con el riesgo de hemoptisis severa (OR = 13.02 con IC 95%: 1.96–86.26).

Esto choca con los resultados de Ernst et al. (2006) que apuntan a un claro riesgo asociado a clopidogrel en monoterapia. Ahora bien, el estudio cuenta con una serie de limitaciones que conviene tener en cuenta. La primera es que el procedimiento utilizado (biopsia percutánea mediante aguja) es distinto al de los estudios previos (biopsia broncoscópica). La segunda es que valoran el riesgo de retirar la antiagregación menos de 10 días antes, no de mantenerla durante todo el procedimiento. La media de tiempo de retirada del estudio es de 3'12 días antes para la doble terapia. Las recomendaciones son de 7-10 días para la aspirina y 5 días para el clopidogrel (Baron et al. 2013) por lo que podemos pensar que el procedimiento se habría realizado bajo parte de sus efectos, pero no lo podemos cuantificar con exactitud. La tercera limitación es su potencia estadística. Conviene reseñar que al tratarse de un estudio retrospectivo, se ha trabajado con odds ratio de prevalencias, lo cual tiende a sobrestimar la fuerza de asociación. Aunque, al tratarse de un suceso de baja prevalencia (hemoptisis en el 9'5% de los casos, y hemoptisis severa en un 1'6%) y provenir todos los casos de una misma población, su potencia estadística se aproximan más a la de un riesgo relativo, mejor estimador del riesgo. Su gran limitación recae en el tamaño muestral: siendo tan solo de 8 pacientes para el caso de la doble antiagregación (en otros ítems tiene más peso, pero no están relacionados con esta revisión).

### **3.2.2. Aspirina en biopsias con aguja vía percutánea guiadas por imagen.**

Atwell et al. (2010) plantean un estudio de mayor entidad. Determinan la incidencia de hemorragia en 15.181 biopsias. Estas son realizadas en el mismo centro, durante 6 años, con la misma técnica y en múltiples órganos. Buscan asociaciones estadísticas con variables como el tamaño de la aguja, el número de pasadas que realizan con ella sobre el tejido, el órgano biopsiado, el INR del paciente, su

recuento plaquetario o la utilización de aspirina en los diez días previos al procedimiento. Resulta un estudio muy completo en lo que a datos sobre la técnica se refiere. Los principales órganos considerados son el hígado, el riñón, el pulmón y el páncreas (entre otros). Concluye que la incidencia de hemorragia en los pacientes que toman aspirina en los diez días previos al procedimiento no presenta diferencias estadísticas respecto a aquellos que no toman aspirina ( $p=0'34$ ). Este resultado se refiere a todos los órganos estudiados, incluyendo el pulmón y coincidiendo con lo que otros estudios venían mostrando (Herth et al. 2002).

### **3.3. Próstata.**

#### **3.3.1. Antecedentes de la biopsia de próstata en pacientes bajo tratamiento antitrombótico.**

Al igual que en los resultados mostrados en el pulmón, comenzamos con una encuesta realizada en 1999 en 275 departamentos de urología y 275 departamentos de radiología del Reino Unido sobre sus preferencias a la hora de realizar biopsias de próstata en pacientes bajo tratamiento antiagregante (aspirina) o anticoagulante (warfarina). Sus resultados nos ponen en antecedentes sobre el estado inicial de la situación. Un 83% de los departamentos encuestados afirmaban tener un protocolo para estos casos, esto difiere de la situación de los neumólogos quienes en la misma época se valían de la experiencia personal como hemos visto.

Para el tratamiento con warfarina el 95% de los radiólogos y el 84% de los urólogos concluían el tratamiento con esta antes de realizar el procedimiento, determinando el INR previo a la intervención.

Sin embargo el tratamiento con aspirina es el que admite polémica siendo un 52% de los radiólogos y un 27% de los urólogos los que terminan el tratamiento antes de realizar la intervención (Connor et al. 1999).

Destaco que tan solo una pequeña proporción afirmaban realizar estudios de hemostasia a sus pacientes antes del procedimiento, teniendo que posponer en muchas ocasiones la intervención ante el hallazgo del tratamiento.

Desde entonces un buen número de trabajos estudian la asociación de estos tratamientos con los riesgos de desarrollar complicaciones.

### **3.3.2. Uso de aspirina en TRUS.**

Numerosos estudios han mostrado que no hay asociación entre el riesgo de complicaciones hemorrágicas y el consumo de aspirina a bajas dosis.

-Maan et al. (2003): no hay relación estadísticamente significativa entre el consumo de bajas dosis de aspirina y la incidencia de hematuria o el resto de complicaciones tras biopsia transrectal de próstata guiadas por ecografía.

-Giannarini et al. (2007): el uso de aspirina a bajas dosis prolonga la duración de la hematuria y la rectorragia pero estos son autolimitados, y no aumenta la incidencia de complicaciones hemorrágicas moderadas. Señala sin embargo que su efecto sobre las hemorragias severas no ha sido determinado.

-Halliwell et al. (2008): el consumo de aspirina aumenta tanto la incidencia como la duración de hematuria y sangrado rectal tras el procedimiento, pero no aumenta su severidad ni suponen un riesgo para el paciente. Tampoco muestra una relación estadísticamente significativa con la incidencia o duración de hematuria. Por lo que su consumo no debería ser interrumpido para el procedimiento.

-Eberli et al. (2010): centra su estudio en el caso de tomar antiagregación tras un proceso coronario (paciente sometido a angioplastia, colocación de stents... que como hemos visto es una de las causas más frecuentes de antiagregación). Para ello es exhaustivo considerando los tipos de antiagregantes y evalúa la elevación del riesgo trombótico en cada situación, lo cual siempre marca la actitud a seguir. En general también concluye que la retirada del tratamiento antiagregante supone un mayor riesgo trombótico para el paciente que las posibles complicaciones hemorrágicas que pueda sufrir en un acto quirúrgico. Por esto siempre debe mantenerse el consenso entre cardiólogo, anestesista y cirujano para individualizar en cada caso.

-Kariotis et al. (2010): el uso de aspirina a bajas dosis aumenta significativamente la duración de la hematuria y la rectorragia tras el procedimiento, pero no su incidencia ni su gravedad. Destaca que

no hay relación entre el número de muestras extraídas y la incidencia de complicaciones hemorrágicas, a diferencia de otros estudios (Chowdbury et al. 2012). Sí que muestran un aumento de la incidencia de complicaciones en pacientes jóvenes con bajo índice de masa corporal tomando aspirina. Esta relación con el índice de masa corporal coincide con lo demostrado en otros estudios (Asano et al. 2015), pero igualmente no reviste gravedad.

### **3.3.3. Revisiones sistemáticas y meta-análisis.**

Carmignani et al. (2011) realiza la primera revisión sistemática y meta-análisis sobre este tema. Muestra que la incidencia de hematuria es estadísticamente mayor en pacientes tomando aspirina que en los que no, con una odds ratio de 1.36 (1.13 – 1.64). Sin embargo las incidencias de sangrado rectal o hemospermia no tienen un incremento estadísticamente significativo. Concluye que al no aumentar significativamente el riesgo de complicaciones moderadas ni graves, la administración de aspirina no debería suspenderse.

Wang et al. (2012) estudia el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes bajo tratamiento con antiagregantes tanto en biopsia de próstata como en resección transuretral de próstata (RTU). En ninguno de los dos casos se asocia un incremento estadísticamente significativo del riesgo, por lo que no aconsejan suspender el tratamiento.

### **3.3.4. Uso de warfarina en TRUS.**

Hay dos estudios retrospectivos sobre el riesgo de complicaciones hemorrágicas asociado al uso de warfarina, en ninguno se encuentra asociación significativa.

Chowdbury et al. (2012) recoge datos sobre la incidencia de hematuria, hemospermia y rectorragia en una muestra de 902 pacientes a los diez días de ser sometidos a biopsia de ocho, nueve, o diez tomas de muestras. Las técnicas descritas varían, el standard clásico es la extracción por sextantes (tomando por tanto seis piezas), pero se está indicando cada vez más el aumento del número de extracciones (El-Hakim et al. 2010). Entre ellos un grupo tomaba warfarina, otro aspirina a bajas dosis, otro ambos medicamentos y un grupo control no tomaba medicamentos que alteraran la hemostasia. Los resultados muestran mediante análisis de regresión lineal asociación estadística entre el consumo de aspirina a bajas dosis y la incidencia de hematuria ( $p=0.013$ ), la incidencia de

sangrado rectal ( $p=0.027$ ) y la duración en días de los episodios de sangrado rectal ( $p=0.041$ ). No obstante estos episodios son autolimitados y no requieren de seguimiento médico. Destaca que no encuentra ninguna asociación entre el consumo de warfarina y las complicaciones hemorrágicas. Por esto indica que no sería necesario interrumpir los tratamientos con aspirina o warfarina.

Ihezue et al. (2005) recoge datos sobre la incidencia de hematuria, hemospermia y sangrado rectal en una muestra de 1000 pacientes a los diez días de ser sometidos a biopsia de cuatro o seis tomas de muestras. Entre ellos un grupo tomaba warfarina, otro aspirina a bajas dosis, y un grupo control no tomaba medicamentos que alteraran la hemostasia. Destaca que en este estudio la asociación se ve entre la interrupción del tratamiento con warfarina y la incidencia de hematuria ( $p=0.001$ ) y de hemospermia ( $p=0.030$ ). Sin embargo no puede descartar su asociación con la incidencia de rectorragia ( $p=0.80$ ). Por lo que también concluye que no debería interrumpirse el tratamiento con warfarina.

### **3.3.5. Biopsia transperineal de próstata.**

Por último en lo que respecta a próstata, en un estudio retrospectivo con análisis de regresión multivariante se muestra que no hay asociación entre el consumo de antiagregantes y el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas en la biopsia transperineal de próstata. Se trata de una técnica diferente a lo revisado previamente, pero ayuda a reforzar los hallazgos previos (Asano et al. 2015).

## 4. DISCUSIÓN

Para poder valorar los resultados con el mayor rigor posible y hacerlos comparables entre sí hay que ser muy consciente de sus limitaciones y hacer algunas consideraciones.

### 4.1. Sobre la definición de complicaciones.

Ejemplo de la importancia de ello es el estudio de Atwell et al. (2010), muestra significación estadística con una gran muestra, en un estudio prospectivo, con homogeneidad en la técnica y unos criterios de inclusión bien definidos; pero debemos ser críticos y recapacitar sobre sus limitaciones, que hacen que su significación clínica pueda plantear dudas. De cara a todos los estudios hay que fijarse en el criterio utilizado como definición de complicación hemorrágica: en este caso una puntuación de 3 en la escala CTCAE (Tabla 4), lo que significa necesidad de una transfusión, un procedimiento de rescate de radiología intervencionista o intervención quirúrgica. Esto, a diferencia de otros estudios, no contempla la incidencia de hemorragias de menor grado.

Grado	Tratamiento requerido
1	Síntomas mínimos; intervención invasiva no indicada
2	Aspiración o evacuación mínimamente invasiva
3	Transfusión, procedimiento de radiología intervencionista o intervención quirúrgica
4	Riesgo vital; intervención urgente
5	Muerte

Tabla 4. Common Terminology Criteria for Adverse Events: Grading of Nonspecific Hematoma (CTCAE, version 3.0)

Como hemos comentando previamente, esto puede ser relativamente banal en otras localizaciones, pero no en la vía aérea (Wahidi et al. 2005). Otro aspecto destacable en el estudio de Atwell et al. (2010) es el protocolo de cuidados tras el procedimiento. Las guías y estudios que compara recomiendan 4-6 horas de vigilancia tras la biopsia para tratar cualquier complicación aguda. En su centro sin embargo el paciente queda en observación dos horas, tras lo cual pasa la noche a menos de 30 millas del hospital, y si no sufre ninguna complicación se hace efectiva el alta y ya no vuelve. Esto supone la ventaja de ahorrar tiempos de hospitalización, algo que además puede tener gran repercusión económica para el paciente en un país con una financiación sanitaria como la de EEUU. Pero su desventaja es que se limitan las posibilidades de objetivar complicaciones, puesto que ya no se sigue al paciente salvo que decida volver por alguna complicación mayor.

En lo que respecta a la próstata, Filho (2010) critica que la mayoría de procedimientos invasivos e incluso quirúrgicos se están realizando sin hospitalización o con una de corta estancia, por lo tanto las complicaciones llegan con el paciente en su domicilio. Remarca la importancia de seguir estrechamente al paciente tras el procedimiento en cualquiera de los casos para detectar y tratar precozmente cualquier complicación. Llegados a este punto hay que hacer la distinción de si se trata del contexto clínico de la práctica habitual o de una investigación.

La hospitalización de corta estancia para procedimientos invasivos o quirúrgicos presenta grandes ventajas en la práctica clínica, tanto en recursos sanitarios como en calidad de vida del paciente, teniendo siempre en cuenta que son intervenciones cuyas complicaciones no asocian gravedad. El punto de vista de Filho (2010) es más comprensible en el seno de una investigación, donde recoger toda la información posible adquiere más importancia. Atwell et al. (2010) por lo tanto orienta su investigación con un sentido muy clínico: solo recoger la información acerca de eventos que revistan gravedad para el paciente, asumiendo que el resto no son tan relevantes. Esa relativa banalidad de las complicaciones parece justificarla con la baja incidencia total del riesgo de hemorragia severa y muerte asociados al procedimiento en su estudio (0'5% y 0'02% respectivamente), la cual coincide con los resultados del resto de la literatura (0-1'1% y 0-0'22% respectivamente). Esto refuerza la idea del bajo riesgo que supone la punción biopsica percutánea guiada por imagen, y una vez más la importancia de ponderar si realmente merece la pena detener un tratamiento antiagregante cuando habitualmente el riesgo trombótico conlleva más gravedad.

#### **4.2. Sobre los criterios de inclusión**

En su amplio estudio Atwell et al. (2010) también muestra la asociación entre el recuento plaquetario y el INR, con el riesgo de sangrado, lo que reivindica la importancia de los valores a escoger para los criterios de inclusión. En este caso los límites son 50.000 plaquetas y un INR de 1'6, mientras que Ernst et al. (2006) excluyen de su estudio valores inferiores a 80.000 plaquetas. Estos buenos estados de hemostasia previos al procedimiento predisponen a que la incidencia de complicaciones sea inferior. En este sentido, estudios con unos criterios de inclusión más ajustados a pacientes con un estado de anticoagulación de supuesto riesgo, arrojan resultados de más impacto sobre el riesgo real de la técnica a estudiar.

Es el caso de Fujita et al. (2015) cuyos pacientes se encuentran con un INR en rango de anticoagulación, si bien es un estudio realizado en Japón donde estas cifras difieren del mundo occidental. Para la práctica general de los países occidentales un paciente se encuentra anticoagulado con un INR de 2-3, mientras en Japón la prevención secundaria en mayores de 70 años se hace con un INR de 1.6-2.59. En su estudio sobre la seguridad de los antitrombóticos en biopsias digestivas endoscópicas el límite *a priori* es un INR inferior a 2.5, aunque llegaron a realizarse en pacientes con cifras superiores a 3. En cualquier caso resulta significativo que no encontraran un aumento del riesgo hemorrágico en estos pacientes, coincidiendo con lo publicado en otros estudios sobre el tema (Whitson et al. 2011).

Sin embargo, en otros procedimientos como la biopsia percutánea de hígado se ha mostrado que el estado de la coagulación y el recuento plaquetario previo del paciente no está asociado a su riesgo hemorrágico (Patel et al. 2012). Esto abre aún más el debate sobre el papel de la hemostasia para el riesgo en función de los órganos o sus técnicas.

Cuidar los criterios de inclusión por tanto es determinante tanto para alcanzar resultados con una buena significancia clínica por parte de los investigadores como para interpretarlos correctamente por nuestra parte.

### **4.3. Sobre la farmacología de la aspirina y el clopidogrel.**

Para tratar de comprender por qué el clopidogrel supone más riesgos hemorrágicos respecto al ASA (ácido acetil salicílico, principio activo de la aspirina) conviene considerar sus propiedades farmacológicas, sobretodo farmacodinámicas.

El mecanismo de acción del ASA consiste en la inactivación de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), inactivando a su vez la síntesis del tromboxano A2 y el metabolismo de las prostaglandinas. Su efecto en las células endoteliales es transitorio pues la vida media en plasma de ASA es muy corta (15-20 minutos) y las enzimas sobre las que actúa se regeneran rápido. Sin embargo en las plaquetas al no tener núcleo tampoco se da la replicación de RNA mensajero, por lo que no hay regeneración y su efecto es irreversible durante el resto de vida de la plaqueta (7 +/- 2 días). Por esta razón el efecto antiagregante del ASA sobre el organismo persiste hasta que se va compensando con la producción de nuevas plaquetas, y no es posible revertirlo. Siendo el recambio del 10% de la población de

plaquetas cada 24h, no es hasta dentro de 5-6 días cuando se recuperara un estado de hemostasia parecido al anterior, aunque esto no puede determinarse con exactitud y la recomendación es de suspender el tratamiento 7-10 días antes (en caso de estar indicado).

La aspirina inhibe también la ciclooxigenasa 2 (COX-2) la cual se encarga de la respuesta inflamatoria de los tejidos, pero su acción predominante es sobre la COX-1, por lo que las bajas dosis son suficientes para alcanzar su objetivo antiagregante. Dosis mayores solo tienen más efecto antiinflamatorio y además producen más efectos secundarios. De modo que la utilización de la aspirina deberá ser por lo general a baja dosis, las cuales hemos visto que no están asociadas al riesgo hemorrágico en estos procedimientos (Altenburg et al. 2012).

La aspirina tiene menos efecto sobre el resto de mecanismos de activación de la plaqueta por lo que esta puede seguir activándose en parte por otras vías como la de la adenosina difosfato (ADP) (Song et al. 2013).

En esto difiere el mecanismo de acción del clopidogrel. Este es un fármaco de segunda generación del grupo de las tienopiridinas, inhibe el receptor P2Y<sub>12</sub> de la plaqueta para el ADP. Por esta vía se inhibe la activación del complejo GP IIb/IIIa, el cual juega un papel más determinante en la cascada trombótica (Altenburg et al. 2012). Con esto el clopidogrel tiene un efecto más amplio y potente que la aspirina sobre la actividad protrombótica en general (Song et al. 2013). La indicación es de interrumpir el tratamiento 5 días antes de un procedimiento invasivo (Baron et al. 2013).

Esto puede fundamentar la explicación de resultados como los de Ernst et al. (2006). Sin embargo otro estudio en 2006 sobre la incidencia de hemorragias como efecto adverso entre aspirina y clopidogrel mostraba que no hay diferencias entre ambos (Altenburg et al. 2012). Por lo que la farmacodinamia puede no ser del todo la causa, y tener más peso otros factores concernientes a la técnica o la anatomía.

#### **4.4. Sobre el manejo de los riesgos hemorrágicos en torno al procedimiento sin interrupción del tratamiento antitrombótico.**

Analizadas las principales polémicas sobre el tema se deduce que la individualización sigue cobrando importancia en el manejo de estos pacientes. Dada la influencia de estos otros factores, un dominio adecuado sobre ellos podría decantar la balanza de riesgo/beneficio para el paciente y

el equipo que se enfrentan a esta situación. Para ello los avances técnicos cobran gran importancia (Patel et al. 2012).

Así lo muestra Harris et al. (2015) en la publicación de su caso. Toman unas medidas basadas en la utilización de sueros helados para provocar una vasoconstricción local momentánea en el lugar de biopsia y la posterior coagulación del lecho (con argón plasma) de manera preventiva. Junto a la disposición de medios de rescate en caso de ser necesarios (como bolsas de sangre para transfusión). En este proceso resulta crucial un consenso pluridisciplinar, con personal experimentado, y por supuesto la participación del paciente a la hora de asumir los riesgos. Actualmente, en la correspondencia que he mantenido con Kassem Harris MD (Harris et al. 2015) debido al impacto de la publicación de su caso, este nos asegura no interrumpir el tratamiento con clopidogrel ni en casos de implante reciente de stents ni para la realización de ecobroncoscopia (EBUS). Esta última parece ser segura en pacientes que toman doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. Con sus medidas son capaces de controlar situaciones que comprometan la vía aérea.

Patel et al. (2012) sugiere la necesidad de realizar más estudios sobre los constantes avances tecnológicos que pueden causar impacto en estas técnicas. Puede ejemplificarse con la relativamente reciente expansión en España del uso de la elastografía, que mediante una tecnología de ultrasonido (próxima a la utilizada en la ecografía) nos permite cuantificar el grado de fibrosis hepática evitando realizar biopsias (Carrión 2009).

El riesgo trombótico es difícilmente controlable con medidas físicas (como los filtros de vena cava inferior, que tienen unas indicaciones muy precisas y en caso de urgencia (Baron et al. 2013)), por lo que los avances tienden más a evitar el riesgo hemorrágico minimizando la agresividad de las pruebas.

## 5. CONCLUSIONES

En cuanto a la balanza del riesgo hemorrágico contra el riesgo trombótico, en la práctica habitual el riesgo trombótico solo podemos combatirlo con su tratamiento farmacológico. Sin embargo el riesgo hemorrágico tiene un sustrato multifactorial sobre el que puede actuarse, minimizando así la necesidad de interrumpir un tratamiento antitrombótico. Por ello quiero destacar la importancia del desarrollo de las técnicas y la formación de los profesionales que las llevan a cabo, algo encomiable y que no debería frenar su avance.

La heterogeneidad de los estudios no permite asumir todas las conclusiones como evidencia, teniendo que interpretarse de manera crítica. A pesar de todo parece haber consenso sobre el bajo riesgo hemorrágico del tratamiento con aspirina a bajas dosis, el cual no debería ser interrumpido para ningún procedimiento teniendo en cuenta la gravedad del riesgo trombótico. Sobre el clopidogrel y la warfarina pueden seguirse estas recomendaciones, pero en ellos ha de imperar la individualización y la valoración pluridisciplinar de cada caso.

El uso de aspirina en TBLB no aumenta riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo que la interrupción del tratamiento antiagregante con aspirina esta desaconsejada.

El uso de clopidogrel en TBLB está asociado a un aumento de complicaciones hemorrágicas, exacerbándose en su uso combinado con aspirina. A pesar de ello sigue primando la individualización y el consenso entre profesionales y paciente para ponderar los riesgos.

El uso de aspirina en TRUS aumenta las complicaciones hemorragicas menores, pero no suponen un riesgo para el paciente por lo que la interrupción del tratamiento antiagregante con aspirina esta desaconsejada.

El uso de warfarina en TRUS no esta asociado a un aumento de las complicaciones hemorrágicas, por lo que la interrupción del tratamiento anticoagulante con warfarina está desaconsejada. No obstante debido al reducido número de estudios al respecto se debe mantener la precaución y reforzar la idea de individualizar cada caso.

## BIBLIOGRAFÍA

-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Utilidad Terapéutica. 24 de septiembre de 2012. Disponible en: <http://www.seth.es/index.php/noticias/noticias/noticias-de-ministerios/397-criterios-recomendaciones-uso-nuevos-anticoagulantes.html>

-Abu-Yousef MM, Larson JH, Kuehn DM, Wu AS, Laroia AT. Safety of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of neck lesions in patients taking antithrombotic/anticoagulant medications. *Ultrasound Q.* 2011 Sep; 157-9.

-Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and Anticoagulant Drugs in Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012; 35: 30–42.

-Asano T, Kobayashi S, Yano M, Otsuka Y, Kitahara S. Continued administration of antithrombotic agents during transperineal prostate biopsy. *Int Braz J Urol.* 2015 Jan-Feb; 41(1): 116-23.

-Atwell TD, Smith RL, Hesley GK, Callstrom MR, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Incidence of Bleeding After 15,181 Percutaneous Biopsies and the Role of Aspirin. *AJR.* 2010; 194: 784–789.

-Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013; 368: 2113-24.

-Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, Negri E, Ricci C, Gaetad M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: A meta-analysis. *Transfus Apher Sci.* 2011; 45: 275–28.

-Carrion J. Utilidad del Fibroscan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32(6): 415–423.

- Chetlen AL, Kasales C, Mack J, Schetter S, Zhu J. Hematoma formation during breast core needle biopsy in women taking antithrombotic therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Jul; 201(1): 215-22.
  
- Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, Hoy A, Rutherford EE, Smart JM. Should warfarin or aspirin be stopped prior to prostate biopsy? An analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. *Clin Radiol.* 2012; 67: 64-70.
  
- Connor SE, Wingate JP. Management of Patients Treated with Aspirin or Warfarin and Evaluation of Haemostasis Prior to Prostatic Biopsy: A Survey of Current Practice Amongst Radiologists and Urologists. *Clin Radiol.* 1999; 54: 598-603.
  
- Eberli D, Chassot PG, Sulser T, Samama CM, Mantz J, Delabays A, et al. Urological Surgery and Antiplatelet Drugs After Cardiac and Cerebrovascular Accidents. *J Urol.* 2010 Jun; 183: 2128-2136.
  
- El-Hakim A, Moussa S. CUA guidelines on prostate biopsy methodology. *Can Urol Assoc J.* 2010 Apr; 4(2): 89–94.
  
- Ernst A, Eberhardt R, Wahidi MM, Becker HD, Herth FJ. Effect of Routine Clopidogrel Use on Bleeding Complications After Transbronchial Biopsy in Humans. *CHEST.* 2006; 129 (3): 734 –737.
  
- Filho RC. Re: Safety of ultrasound-guided transrectal extended prostate biopsy in patients receiving low-dose aspirin. *Int Braz J Urol.* 2010 Jul-Aug; 36(4): 497-8.
  
- Fujita M, Shiotani A, Murao T, Ishii M, Yamanaka Y, Nakato R, et al. Safety of gastrointestinal endoscopic biopsy in patients taking antithrombotics. *Dig Endosc.* 2015; 27: 25–29.
  
- Giannarini G, Mogorovich A, Selli C. Re: Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complicationsd - a reply. *Clin Radiol.* 2008; 63: 1386-1388.
  
- Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F et al. Continuing or Discontinuing Low-Dose Aspirin Before Transrectal Prostate Biopsy: Results of a Prospective

Randomized Trial. *Urology* 70. 2007; 501–505.

-Halliwell OT, Yadegafar G, Lane C, Dewbury KC. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. *Clin Radiol*. 2008; 63: 557-561.

-Harris K, Kebbe J. Endobronchial Biopsies on Aspirin and Prasugrel. *Heart Lung Circ*. 2015; 1-3.

-Henao NA, Muñoz CA, Gutiérrez JC. Hepatopatía crónica: sangrado vs. Trombosis. *Rev Col Gastroenterol*. 2011 Oct-Dec; 26(4): 285-291.

-Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin Does Not Increase Bleeding Complications After Transbronchial Biopsy. *CHEST*. 2002; 122(4): 1461–1464.

-Ihezue CU, Smart J, Dewbury KC, Metha R, Burgess L. Biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound: relation between warfarin use and incidence of bleeding complications. *Clin Radiol*. 2005 Apr; 60(4): 459-63; discussion 457-8.

-Kariotis I, Philippou P, Volanis D, Serafetinides E, Delakas D. Safety of Ultrasound-Guided Transrectal Extended Prostate Biopsy in Patients Receiving Low-Dose Aspirin. *Int Braz J Urol*. 2010 May – Jun; 36 (3): 308-316.

-Lyle MA, Dean DS. Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants. *Thyroid*. 2015 Jan; 13.

-Mackinnon B, Fraser E, Simpson K, Fox JG, Geddes C. Is it necessary to stop antiplatelet agents before a native renal biopsy?. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 3566–3570.

-Maan Z, Cutting CW, Patel U, Kerry S, Pietrzak P, Perry MJ et al. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. *BJU International*. 2003; 91: 798–800.

- Melotti MK, Berg AW. Core Needle Breast Biopsy in Patients Undergoing Anticoagulation Therapy: Preliminary Results. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jan; 174(1): 245-9.
  
- Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in Percutaneous Image-guided Interventions. *J Vasc Interv Radiol.* 2012; 23: 727–736.
  
- Ramírez M, Trassierra M, Arlandis S, Delgado F, Boronat F, Jiménez JF. Estrategias para la biopsia de próstata. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp.* 2007; 31(10): 1089-1099.
  
- Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol.* 1998 Dec; 160: 2115-2120.
  
- Scott DA, Netchvolodoff CV, Bacon BR. Delayed subcapsular hematoma after percutaneous liver biopsy as a manifestation of warfarin toxicity. *Am J Gastroenterol.* 1991 Apr; 86(4): 503-5.
  
- Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc.* 1994 Jul-Aug; 40(4): 458-62.
  
- Stather DR, MacEachern P, Chee A, Tremblay A. Safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for patients taking clopidogrel: a report of 12 consecutive cases. *Respiration.* 2012; 83(4): 330-4.
  
- Song YS, Park CM, Park KW, Kim KG, Lee HJ, Shim MS, et al. Does Antiplatelet Therapy Increase the Risk of Hemoptysis During Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy of a Pulmonary Lesion?. *Am J Roentgenol.* 2013; 200: 1014–1019.
  
- Turner B, Aslet Ph, Drudge-Coates L, Forristal H, Gruschy L, Hieronymi S, et al. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *EAU;* 2011 Mar.
  
- Wahidi MM, Garland R, Feller-Kopman D, Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Effect of Clopidogrel With

and Without Aspirin on Bleeding Following Transbronchial Lung Biopsy. CHEST. 2005; 127: 961–964.

(a)

-Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. Respiration. 2005 May-Jun; 72(3): 285-95. (b)

-Wang J, Zhang G, Tan G, Chen W, Yang B, Tan D. Risk of Bleeding Complications after Preoperative Antiplatelet Withdrawal versus Continuing Antiplatelet Drugs during Transurethral Resection of the Prostate and Prostate Puncture Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol Int. 2012; 89: 433–438.

-Whitson MJ, Dikman AE, von Althann C, Sanyal S, Desai JC, Bamji ND et al. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel?: a prospective, randomized study involving 630 biopsies. J Clin Gastroenterol. 2011 Mar; 45(3): 228-33.