



broncoscopia

L'aspirina non aumenta le complicanze emorragiche dopo biopsia transbronchiale*

Felix J.F. Hearth, MD, FCCP; H.D. Becker, MD, FCCP;
Armin Ernst, MD, FCCP

Obiettivi dello studio: Questo studio è stato eseguito per determinare se il rischio di emorragia dopo biopsia polmonare transbronchiale sia aumentato in pazienti che assumono aspirina.

Disegno: Studio prospettico di coorte.

Pazienti e interventi: Dopo aver escluso i pazienti con altri problemi di coagulazione, sono stati inclusi in questo studio 1.217 pazienti che sono stati sottoposti a biopsia polmonare transbronchiale durante un periodo di studio prospettico di 1,5 anni. L'uso dell'aspirina non era stato interrotto prima della procedura. Duecento ottantacinque pazienti (23%) avevano assunto l'aspirina entro le 24 ore dalla procedura e la maggior parte di loro (82%) usava l'aspirina quotidianamente. Sono state eseguite le biopsie transbronchiali e l'incidenza dell'emorragia è stata confrontata tra i gruppi.

Risultati: Un totale di 57 pazienti (4.7%) ha manifestato un'emorragia correlata alla procedura. Una lieve emorragia si è verificata in 5 dei 285 pazienti (1.8%) che assumevano l'aspirina ed in 27 dei 932 pazienti di controllo (2.9%; non significativo). Un'emorragia moderata è stata riscontrata in 3 dei 285 pazienti (1.1%) nel gruppo aspirina ed in 13 dei 932 pazienti (1.4%) nel gruppo di controllo (non significativo). Un'emorragia maggiore si è verificata solo in 9 pazienti, 2 dei 285 (0.9%) nel gruppo aspirina ed in 7 dei 932 (0.8%) nel gruppo di controllo (non significativo). Tutte le emorragie sono state controllate con le misure endoscopiche e non vi sono stati eventi fatali e nessuna necessità di trasfusioni di sangue.

Conclusioni: Il rischio di severe emorragie dopo biopsie polmonari transbronchiali è lieve (ie, < 1%) e che l'uso dell'aspirina non è associato con alcun incremento del rischio di emorragia.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:61-64)

Parole chiave: aspirina; emorragia; broncoscopia; biopsia transbronchiale

Abbreviazione: TBBX=biopsia transbronchiale

L'aspirina è ampiamente usata nel trattamento di comuni disturbi come ad esempio cefalea, mialgie, artralgie e varie patologie reumatologiche. Inoltre, l'aspirina è stata raccomandata per la prevenzione primaria dell'infarto del miocardio,¹ la prevenzione dell'occlusione dopo innesto di by-pass dell'ar-

teria coronarica² e la prevenzione degli incidenti vascolari cerebrali nei pazienti con malattia vascolare arteriosclerotica.³ È stato attualmente stimato che > 25% della popolazione generale adulta assume su base regolare aspirina od altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.^{4,5}

È noto che l'aspirina determina delle alterazioni del metabolismo emostatico piastrinico tramite una inibizione diretta dell'attività della ciclo-ossigenasi e della biosintesi delle prostaglandine.^{6,7}

Tali effetti determinano una perdita delle proprietà adesive delle piastrine. È stato osservato un prolungamento del tempo di emorragia dopo l'uso di aspirina.⁸⁻¹¹ La perdita dell'adesione piastrinica pone il rischio teorico per una maggiore frequenza di emorragia dopo interventi chirurgici ed altre procedure invasive.

*Dal Department of Interdisciplinary Endoscopy (Drs. Herth and Becker), Thoraxklinik, Heidelberg, Germany; Division of Pulmonary and Critical Care (Dr. Ernst), Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA.

Manoscritto ricevuto il 18 Dicembre 2001; revisione accettata il 3 Aprile 2002.

Corrispondenza: Armin Ernst, MD, FCCP, Director Interventional Pulmonology, Pulmonary and Critical Care Division, Beth Israel Deaconess Medical Centre, Harvard Medical School, One Deaconess Rd, Boston, MA 02115; e-mail: aernst@caregroup.harvard.edu

(CHEST 2002; 122:1461-1464)

La biopsia transbronchiale (TBBX) tramite broncoscopia è una procedura comunemente eseguita nei pazienti con anomalie parenchimali.¹² Viene frequentemente raccomandata l'interruzione dell'uso dell'aspirina, o di altri agenti non steroidei, molti giorni prima della procedura per il timore che il rischio di emorragia possa altrimenti aumentare. Questa pratica non è mai stata convalidata e potenzialmente porta alla temporanea sospensione di un farmaco che ha dimostrato dei benefici, ed inoltre ritarda le procedure programmate.

Questo studio è stato condotto per verificare il ruolo dell'aspirina nel rischio di emorragia associata con TBBX.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Sono stati valutati tutti pazienti > 40 anni di età, sottoposti a broncoscopia con TBBX durante un periodo di 1,5 anni dal luglio 1999 sino a gennaio 2001. Sono stati esclusi dall'arruolamento dello studio i pazienti se esisteva una delle seguenti condizioni: (1) il paziente aveva ricevuto terapia con warfarin o eparina entro le 2 settimane precedenti la procedura endoscopica; (2) il paziente aveva una storia conosciuta di disturbi emorragici; o (3) il paziente aveva una trombocitopenia con una conta piastrinica < 80.000 cellule/ μ L. Il gruppo di pazienti che assumeva l'aspirina è stato confrontato con i pazienti che rispondevano a tutti i criteri di arruolamento senza assumere l'aspirina. Il disegno dello studio era prospettico.

Uso dell'aspirina

Durante il periodo dello studio, ai pazienti non è stato consigliato di interrompere l'assunzione dell'aspirina prima della loro broncoscopia programmata con TBBX. Proprio prima della procedura, i pazienti sono stati interrogati sull'uso personale di aspirina (ie, indicazioni e frequenza). La procedura è stata quindi intrapresa e sono state eseguite tutte le necessarie biopsie. Gli operatori non erano a conoscenza dell'uso dell'aspirina prima della procedura.

Biopsia polmonare transbronchiale

La fluoroscopia è stata usata per tutte le TBBX. Almeno tre prelievi sono stati effettuati con un pinza standard (FB-20C; Olympus; Tokyo, Giappone). L'intensità dell'emorragia è stata documentata dall'endoscopista. L'emorragia è stata giudicata clinicamente dalla necessità di un intervento clinico. *Nessuna emorragia* era definita come tracce di sangue dopo aver terminato le biopsie senza la necessità di una continua aspirazione. *Lieve emorragia* era definita come la necessità di una continua aspirazione di sangue dalle vie aeree dopo la procedura, e *moderata emorragia* era definita come la richiesta di intubare il segmento biopsiato con il broncoscopio flessibile in posizione incuneata. *Severo sanguinamento* era definito con la necessità di interventi addizionali come il posizionamento di un temporaneo bloccante bronchiale, l'applicazione di un collante fibrinoso, il ricovero in una unità di cure intensive o la necessità di emoderivati.

Tabella 1—Indicazioni per l'uso di aspirina nella popolazione di pazienti (n = 285)*

Indicazione	No. (%)
Prevenzione di MCC	145 (51)
Prevenzione dell'occlusione post-IBPC	37 (13)
Prevenzione dell'infarto	51 (18)
Artriti	33 (12)
Recente cefalea	19 (6)

*MCC = malattia cardiaca coronarica; by-pass arterioso coronarico; IBPC = innesto by-pass coronarico.

Statistiche

Tutti i valori sono stati indicati come media \pm ES. Le differenze statisticamente significative tra gruppi di pazienti sono state determinate usando U test di Mann-Whitney.

RISULTATI

Un totale di 1.217 pazienti che sono stati sottoposti a broncoscopia con TBBX hanno soddisfatto i criteri di arruolamento ed erano consenzienti a partecipare a questo studio. Di questi pazienti, 285 (23%) avevano assunto aspirina entro le 24 ore precedenti la procedura endoscopica e l'82% di questi pazienti stavano assumendo l'aspirina su base quotidiana ed hanno continuato a farlo dopo essere stati sottoposti alla procedura endoscopica. Il motivo principale dell'assunzione dell'aspirina era la prevenzione primaria e secondaria della patologia coronarica cardiaca e prevenzione dell'occlusione dell'innesto dopo by-pass arterio coronarico (Tabella 1).

L'età media della popolazione dei pazienti era di 56.2 anni (range da 40 a 82 anni), 66% dei pazienti erano uomini ed il 34% erano donne. Ottocento cinquantaquattro pazienti (70%) erano fumatori. Solo l'incidenza del fumo era differente tra i due gruppi (ie, aspirina vs no aspirina), tuttavia non vi era una significatività statistica (Tabella 2).

Le indicazioni per TBBX erano masse polmonari o noduli (932 pazienti; 76.5%), presunta malattia interstiziale polmonare (168 pazienti; 13,8%) e la

Tabella 2—Caratteristiche della popolazione in studio (n = 1.217)*

Caratteristiche	Gruppo Aspirina	Gruppo Controllo	p value
	(n = 285) No. (%)	(n = 932) No. (%)	
Maschi	192 (67)	607 (65)	NS
Femmine	93 (33)	325 (35)	NS
Età media, anni	54.2	57.2	NS
Fumatori	216 (75)	637 (68)	< 0.05

*NS = non significativo.

Tabella 3—Incidenza di emorragia dopo TBBX*

Emorragia	Gruppo Aspirina	Gruppo Controllo	p
	(n = 285) No. (%)	(n = 932) No. (%)	
Lieve	5 (1.8)	27 (1.9)	NS
Moderata	3 (1.1)	13 (1.4)	NS
Severa	2 (0.9)	7 (0.8)	NS
Totale	10 (3.5)	47 (5)	NS

*NS = non significativo.

presenza di infiltrati di etiologia sconosciuta (118 pazienti; 9,7%). Il numero medio di prelievi biotici (\pm DS) ottenuti per paziente era $5,1 \pm 2,4$ (range da 3 a 12 prelievi). Non vi erano differenze tra i gruppi nel numero di biopsie e nell'indicazione per la procedura.

L'emorragia dopo TBBX è stata riscontrata in 57 pazienti (4,7%). Tra questi pazienti, l'emorragia è stata classificata come lieve in 32 pazienti (2,6%), moderata in 16 pazienti (1,3%) e severa in 9 pazienti (0,7%). Non vi è stata alcuna differenza nella frequenza di emorragia tra coloro che usavano aspirina (10 di 285 pazienti; 3,5%) vs coloro che non usavano l'aspirina (47 di 932 pazienti; 5%) [Tabella 3]. Una emorragia maggiore si è verificata solo in 9 pazienti (0,7%) e non c'è stata alcuna significativa differenza tra i gruppi (Tabella 3). Tutti i nove pazienti con una severa emorragia hanno risposto al trattamento topico endoscopico e nessuno ha richiesto l'intubazione o il ricovero in reparti di cure intensive. Nessuna trasfusione di emoderivati è stata richiesta.

Ventisei pazienti (2,1%) hanno sviluppato pneumotorace dopo essere sottoposti a TBBX. Quattordici di questi sono stati trattati con drenaggio toracico ed in 12 paziente è stata sufficiente solo l'osservazione. Non c'è stata alcuna differenza statistica tra coloro che usavano aspirina ed i soggetti di controllo. Nessun'altra significativa complicazione si è verificata con TBBX e non vi sono stati decessi.

DISCUSSIONE

L'uso dell'aspirina è indicato per molte patologie ed è stata verificato che può essere di beneficio in molte malattie cardiovascolari. Sovente, l'uso prescritto di questo farmaco è interrotto per giorni se il paziente è programmato per una elettiva TBBX, come è stato raccomandato da alcuni medici.¹³

Solo pochissimi studi hanno affrontato il problema dei difetti di coagulazione e la loro influenza sulle complicanze dopo le procedure endoscopiche.¹⁴ Interessante lo studio di Brickey e Lawlor¹⁵ nei maiali trattati con warfarin, che non ha dimostrato alcuna relazione tra qualsiasi prolungamento del

normale rapporto internazionale e l'emorragia dopo TBBX. Attualmente, non vi è alcuna valida evidenza in letteratura che confermi la pratica di sospendere l'aspirina prima di essere sottoposti ad una biopsia polmonare con endoscopia transbronchiale.

Il nostro studio ha indirizzato specificamente l'incidenza di emorragia con l'uso di aspirina nei soggetti umani. Nella nostra popolazione di pazienti, l'uso dell'aspirina era frequente e la maggior parte di questi la assumeva quotidianamente, principalmente per malattie cardiovascolari o prevenzione. Per escludere l'influenza di altri problemi di coagulazione, abbiamo escluso pazienti con trombocitopenia o coloro che recentemente avevano usato altri farmaci anticoagulanti.

Il grado di emorragia è stato descritto in modo dipendente dalla necessità di particolari interventi piuttosto che dalla quantità assoluta, poiché questa può essere difficile da giudicare. Inoltre, la necessità di un intervento clinico sembra essere un approccio più rilevante per l'endoscopista ed il paziente.

Non possiamo dimostrare alcuna differenza nel rischio di emorragia o di pneumotorace tra i due gruppi di pazienti. Non c'è stata alcuna differenza nel grado di emorragia, anche nei pazienti con una severa emorragia, come ci si poteva aspettare una più severa emorragia nel gruppo dei pazienti con una disfunzione piastrinica. Infatti, il rischio di una severa emorragia nella nostra ampia popolazione in studio > 1.200 pazienti è stato < 1%.

Riassumendo, non emerge alcuna evidenza clinica che faccia ritenere l'aspirina come fattore che possa far aumentare il rischio di emorragia. L'aspirina è frequentemente usata per importanti indicazioni cardiovascolari e la sua interruzione per una TBBX endoscopica non sembra essere giustificata.

BIBLIOGRAFIA

- Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403
- Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operation. *N Engl J Med* 1984; 310:209-214
- Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299:53-59
- Greene JM, Winickoff RN. Cost-conscious prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs for adults with arthritis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1995-2002
- Roth SH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastropathy, deaths and medical practice. *Ann Intern Med* 1988; 109:353-354
- Fitzgerald GA, Oates JA, Hawinger J, et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71:6776-6788

- 7 Fuster V, Chesebro JH. Antithrombotic therapy: role of platelet inhibitor drugs. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:102–112
- 8 Carrick DG. Salicylates and posttonsillectomy haemorrhage. *J Laryngol Otol* 1984; 98:803–805
- 9 Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, et al. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:71–74
- 10 Kitchen L, Erichson RB, Sideropoulos H. Effect of drug induced platelet dysfunction on surgical bleeding. *Ann Surg* 1982; 143:215–217
- 11 Sethi GK, Copeland JG, Goldman S. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:15–20
- 12 Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117:1049–1054
- 13 Radke JR, Conway WA, Eyster WR, et al. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. *Chest* 1979; 76:176–179
- 14 Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:458–462
- 15 Brickey DA, Lawlor DP. Transbronchial biopsy in the presence of profound elevation of the international normalized ratio. *Chest* 1999; 115:1492–1493