

---

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**  
**ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

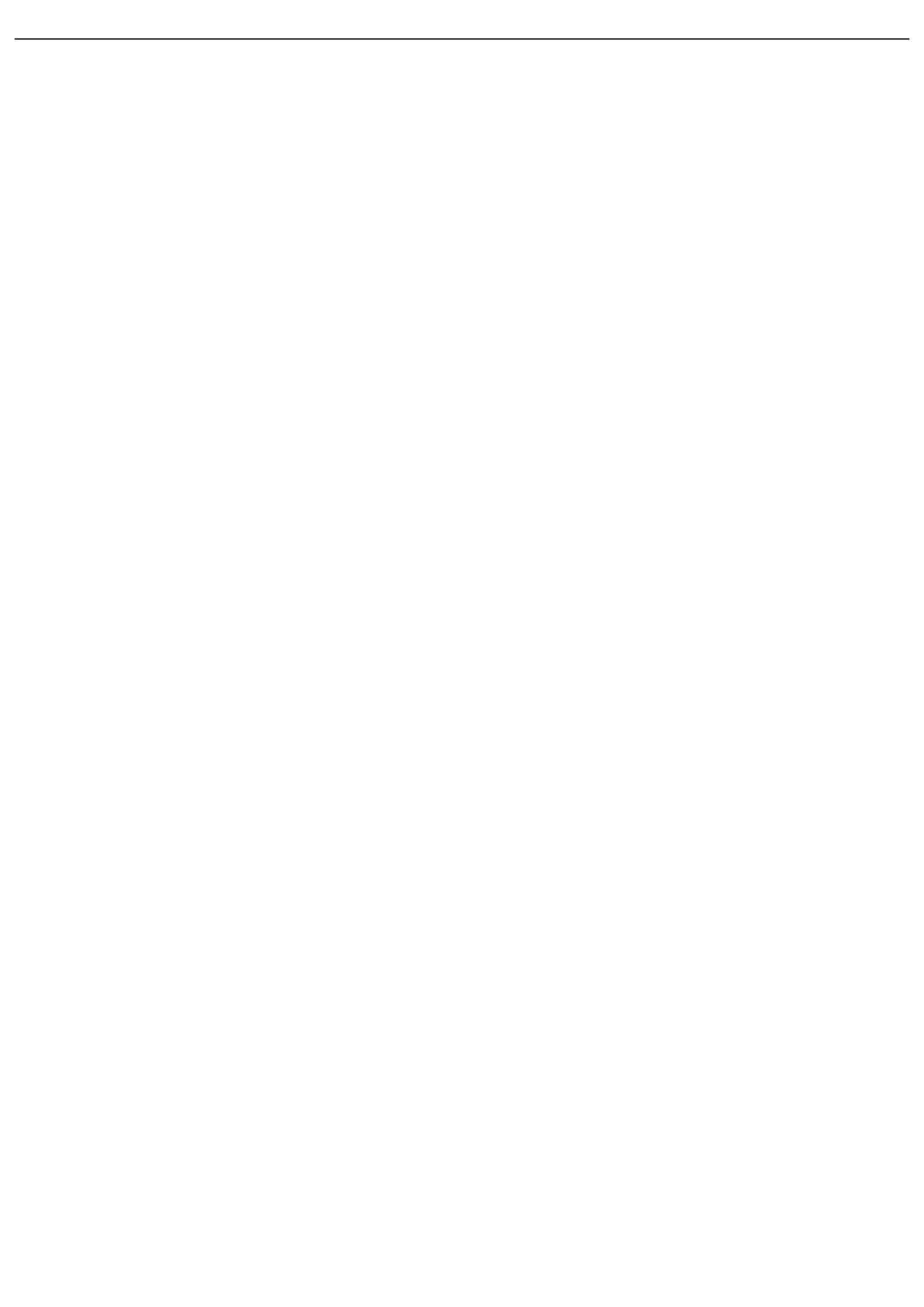
---



**TESIS DOCTORAL**

**VALORACIÓN DE LA ADHERENCIA Y  
REPERCUSIÓN CLÍNICA DE UNA ESTRATEGIA  
PARA EL MANEJO DE LA MEDICACIÓN  
ANTITROMBÓTICA EN EL PERIOPERATORIO  
DE CIRUGIA ELECTIVA NO CARDIACA**

L. MARIO VAQUERO RONCERO  
2015



---

**D. José Ramón González Porras**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Médico Adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, **D. Francisco Lozano**, Catedrático de Cirugía Vascular, Jefe del Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Salamanca y **D. Agustín Díaz**, Doctor en Medicina y Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo doctoral realizado bajo su dirección, por **D. Mario Vaquero**, titulado **“VALORACIÓN DE LA ADHERENCIA Y REPERCUSIÓN CLÍNICA DE UNA ESTRATEGIA PARA EL MANEJO DE LA MEDICACIÓN ANTITROMBÓTICA EN EL PERIOPERATORIO DE CIRUGIA ELECTIVA NO CARDIACA”** reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Cirugía por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firman la presente certificación en Salamanca, a 2 de diciembre de 2015.

---

# **AGRADECIMIENTOS**

---

*A todos aquellos que a lo largo de mi vida han hecho posible que sea quien soy*

*A Cristina y Alejandro*

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. José Ramón González Porras por haberme ayudado con su experiencia y conocimientos en la elaboración de este trabajo. Por confiar en mi desde el inicio.

Al Dr. Francisco J. Lozano Sánchez por su saber y por haberme posibilitado la realización de esta obra.

Al Dr. Agustín Díaz Álvarez por su ayuda incondicional en la realización este escrito y en otros ámbitos de mi vida profesional.

A Elisa Sánchez Barrado, Belén Sánchez Montero y Joaquín J. Valdunciel García sin cuya amistad nada de esto hubiera sido posible.

A Francisco J. Sánchez Montero mi tutor.

A Teresa Antolín García por iniciarme en este camino.

A todos los residentes de Anestesiología que durante mis años de tutor en esa especialidad tanto me han dado y que no nombro. Ellos saben quienes son.

A todos los residentes que han colaborado en la recogida de los datos de esta y otras tesis pues debe ser reconocida su labor.

Y a todos aquellos miembros del servicio de Anestesiología y Reanimación que, de una y otra manera, han colaborado para que este proyecto viera la luz.



---

# ÍNDICE

---







**ÍNDICE**

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>8</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>15</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>22</b>
IA.-Fármacos antitrombóticos .....	22
IB.-Guías de manejo de fármacos anticoagulantes/antiagregantes .....	40
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>50</b>
<b>II. Hipótesis</b> .....	<b>52</b>
<b>III. Objetivos</b> .....	<b>52</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>55</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>57</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>63</b>
<b>V. RESULTADOS</b> .....	<b>65</b>
V.1.-DATOS GENERALES .....	65
V.2.-GRUPO APP .....	68
V.3.-GRUPO AVK.....	91
<b>DISCUSIÓN GENERAL</b> .....	<b>114</b>
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	<b>116</b>
VI.1.-DATOS GENERALES .....	116
VI.2.- GRUPO APP .....	118
VI.3.-GRUPO AVK .....	134
<b>Limitaciones</b> .....	<b>148</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>150</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>152</b>
VII.1.-Para el grupo GENERAL .....	152
El grado de seguimiento en el grupo APP y en el grupo AVK es similar al encontrado en la bibliografía consultada. Si bien, el grado de cumplimiento terapéutico es superior en el grupo de AVK que en el de APP. La adherencia mejora con los años de seguimiento y las intervenciones educativas. ....	152
VII.2.-Para el grupo APP.....	152
VII.3.-Para el grupo GOAG.....	152
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>157</b>
<b>VIII.BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>159</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>182</b>
Anexo I. Documento Consenso Causa .....	184
1.- Proceso general en la gestión peri-quirúrgica de la AAP / AC.....	187
2.- Características generales de los fármacos AAP / AC .....	188
3.- Estratificación del riesgo hemorrágico según el tipo de intervención quirúrgica.....	190
4.- Estratificación del riesgo trombótico si se suspende el tratamiento AAP / AC .....	191

5.- Recomendaciones específicas del manejo perquirúrgico de los AAP.....	193
6.- Recomendaciones específicas del manejo perquirúrgico de los AC.....	194
7.- Procedimientos quirúrgicos en los que no es necesario retirar el AC.....	196
8.- Terapia puente con los nuevos anticoagulantes orales directos.....	197
9.- Recomendaciones específicas en procedimientos médicos invasivos.....	199
10.- Punción neuroaxial y tratamiento AAP / AC.....	201
11.- Bloqueos nerviosos periféricos y tratamiento AAP / AC.....	203
12.- Recomendaciones específicas en cirugía urgente no cardíaca.....	203
13.- Actuación en caso de hemorragia relacionada con AAP / AC.....	204
14.- Bibliografía.....	206
Anexo II.- VARIABLES A ESTUDIO.....	207
Anexo III.- PUBLICACIONES/COMUNICACIONES/PATENTES.....	209





---

## **ABREVIATURAS**

---





---

<b>AAS</b>	Ácido acetil salicílico
<b>AC</b>	Anticoagulantes
<b>ACOD</b>	Anticoagulantes de acción directa
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular agudo
<b>ADP</b>	Adenosinfosforilasa
<b>AIT</b>	Accidente isquémico transitorio
<b>APP</b>	Antiplaquetarios
<b>AVK</b>	Fármacos Antivitamina K.
<b>CI</b>	Cardiopatía isquémica
<b>CICOR</b>	Cirugía coronaria
<b>COX 1 y 2</b>	Ciclooxigenasa 1 y 2
<b>FA</b>	Fibrilación auricular
<b>HBPM</b>	Heparina de bajo peso molecular
<b>HF</b>	Heparina fracta
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>INR</b>	Ratio normalizado internacional
<b>PGH2</b>	Prostaglandina 2
<b>PGI</b>	Prostaciclina 1
<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>TP</b>	Trombo-embolismo pulmonar.
<b>TP</b>	Tiempo de protrombina
<b>TTPA</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activado
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>VKOR</b>	Vitamina K epóxido reductasa





---

# **INTRODUCCIÓN**

---



## I. INTRODUCCIÓN

Actualmente, el número de pacientes que deben ser sometidos a cirugía no cardíaca, de forma electiva, es cada vez mayor. Estos pacientes suelen ser de mayor edad y padecer múltiples patologías. Aquellas que generan problemas trombóticos son destacadas en varias publicaciones.

Para el tratamiento y prevención de las enfermedades que ocasionan trombosis, es habitual la utilización de fármacos, que al inhibir los mecanismos pro-coagulantes, pueden generar, como efectos deletéreos, la aparición de hemorragias. Se estima que 250.000 personas al año tienen este problema en Estados Unidos (EE.UU.)<sup>1,2,3</sup>. En el contexto quirúrgico, su utilización es muy frecuente, calculándose que en EEUU, 1 de cada 10 pacientes tiene terapia anticoagulante en el perioperatorio. El manejo de estos medicamentos en relación con la cirugía, por las implicaciones que ello conlleva, debe ser muy cuidadosa.

### IA.-Fármacos antitrombóticos

Estos fármacos que evitan la trombosis, se van a clasificar, en función de su objetivo de actuación, en fármacos inhibidores de la cascada de la coagulación, de forma más o menos directa, (anticoagulantes) y en aquellos otros cuyo mecanismo de acción será inhibir el correcto funcionamiento plaquetario (antiplaquetarios).

Así, los fármacos anticoagulantes orales, se clasificarán en:

1. Inhibidores de los metabolitos de la vitamina K o antivitamina K (AVK).
2. Inhibidores directos del factor X o de la trombina.

Los anticoagulantes que se administran por vía parenteral (intravenosa o subcutánea) se engloban dentro de las heparinas, y se diferenciarán por sus características y mecanismos de actuación:

1. Heparinas no fraccionadas (HNF).
2. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).
3. Fondaparinux
4. Inhibidores directos de la trombina por vía parenteral (lepirudina, bivalirudina y argatroban).

## IA.1-Fármacos anticoagulantes

**Los anticoagulantes que se administran por vía parenteral** son básicamente las heparinas no fraccionadas (HNF) y las de bajo peso molecular (HBPM) donde ambas producen su efecto al unirse a la antitrombina del paciente. El complejo heparina-antitrombina inactiva varios factores de la coagulación como son la trombina (factor IIa) y los factores Xa, IXa, XIa y XIIa.

Existen otros (fondaparinux y lepirudina) que inhiben de forma preferente al factor X o a la trombina.

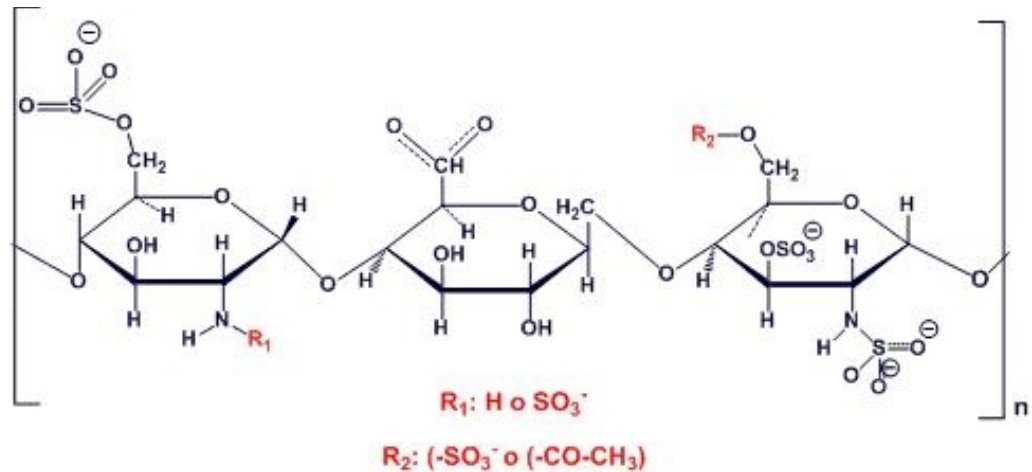
1. **Heparinas no fraccionadas:** La HNF consiste en una mezcla heterogénea de glicosaminoglicanos ramificados polianiónicos de distintos pesos moleculares, que varían entre 3.000 y 30.000 daltons (media de 15.000 daltons). Se extrae de la mucosa intestinal porcina o de pulmones bovinos. La biodisponibilidad de la HNF es baja en dosis reducidas (30% tras un bolo)<sup>4</sup>. Debido a su estructura polianiónica y a las largas cadenas de polisacáridos, la HNF se une no sólo a la antitrombina sino que también a otras proteínas y membranas de forma impredecible. Por ello un bolo inicial de HNF debe contener una dosis suficiente para saturar estas uniones a sitios inespecíficos, y después hay una respuesta casi lineal<sup>4</sup>.

La HNF es rápidamente metabolizada por un mecanismo saturable que depende del sistema retículo endotelial y de forma lenta (menos de 10%) y no saturable por vía renal<sup>5</sup>. A dosis terapéuticas, la heparina es aclarada principalmente por el mecanismo rápido, dosis dependiente y no saturable, que condiciona una concentración no lineal con un aumento de la acción de forma desproporcionada al aumentar la dosis<sup>4</sup>. Así, con una dosis bolo de 25 mg/kg la vida media de la heparina es de 30 min y con una dosis de 400 mg/kg su vida media es de 150 min, por lo que el riesgo de sangrado aumenta con la dosis<sup>6</sup>.

La estructura básica (figura 1) para su función es la presencia en su molécula de un pentasacárido (que aparece en un 33% de las HNF)<sup>7</sup>, que al unirse a la antitrombina la activan y facilitan su inhibición del factor X y de la trombina<sup>4</sup>. Para inactivar la trombina, la heparina debe formar un complejo terciario uniéndose tanto a la antitrombina como a la trombina. Este complejo sólo puede formarse por cadenas de heparinas que tengan al menos 18 unidades de sacáridos de longitud, incluyendo la secuencia de pentasacáridos, lo cual es

habitual en las HNF. Por tanto las HNF tiene una actividad equivalente contra el factor Xa y la trombina (IIa), con una relación anti-Xa/anti-IIa de 1:17.

**Figura 1.-** Estructura básica de las heparinas.



**Figura 1.-** Estructura básica de las heparinas.

El control del estado de la coagulación se lleva a cabo midiendo el TTPA.

La reversión de su efecto se lleva a cabo rápidamente por la protamina que se debe administrar a una dosis de 1 mg por cada 100 UI de heparina<sup>4</sup>.

2. **Las HBPM** son preparadas desde la HNF a través de depolimerización química o enzimática y tienen peso molecular entre 3.000 y 9.000 daltons (media de 5.000 daltons).<sup>4</sup> Tienen una biodisponibilidad cercana al 100% cuando se administran por vía subcutánea (sc.), con un nivel predecible y de escasa variabilidad interindividual y una duración de efecto mayor, con una vida media de 3 o 4 veces la de la HNF, encontrando niveles de anti-Xa a las 12 horas de su administración<sup>8</sup>. El aclaramiento de estas heparinas es prácticamente por vía renal y por tanto más lento y con acúmulo de efecto en los pacientes con insuficiencia de estos órganos<sup>9</sup>. Cuanto menor es el peso molecular de la molécula más lenta es su eliminación<sup>10</sup>.

Para su actuación son fundamentales los pentasacáridos que se encuentran en el 5 al 15% de sus moléculas<sup>7</sup>, pero menos de la mitad de las HBPM contienen los pentasacáridos de suficiente longitud (18 moléculas de sacáridos de longitud) como para unirse a la trombina, por lo que las HBPM tienen una mayor actividad anti-Xa con una razón anti-Xa/ anti-IIa entre 8:1 a 2:1<sup>4,7</sup>. En la bemiparina esta razón es 8:1, en la enoxaparina la razón es 4,1, en nadroparina y reviparina 3,5, en dalteparina 2,4 y en tinzaparina 1,9<sup>10</sup>.



El pico de acción se produce a las 3-4 horas de su administración vía sc<sup>8</sup>. No alteran los tiempos de coagulación y la medición de su efecto se puede llevar a cabo titulando la actividad anti-Xa. La protamina sólo revierte su acción anti IIa<sup>11</sup>.

Las heparinas actualmente disponibles en el mercado, con sus principales características, se expone en la siguiente tabla 1<sup>12</sup>.

<b>Tabla 1.- Características principales de las HBPM</b>				
<i>Tipo de HPBPM</i>	<i>Vida media (min)</i>	<i>Pico de acción (h)</i>	<i>Dosis profiláctica (24h)</i>	<i>Dosis terapéutica</i>
<b>Enoxaparina</b>	120-180	2-4	2000-400	100/kg/12 h
<b>Delataheparina</b>	119-139	2,8-4	2500-5000	100/kg/12 h
<b>Nadroparina</b>	132-162	2,2-4,6	3075-5700	85/kg/12 h
<b>Bemiparina</b>	>300	3-6	2500-3500	115/kg/24 h < 50 kg:5000/24h 50-70 kg:7500/24h > 70 kg:10000/24h
<b>Tinzaparina</b>	90	4-6	3500-4500	175/kg/día

- 3. Pentasacáridos:** Fondaparinux es un pentasacárido que se une a la antitrombina y que específicamente inhibe al factor Xa. Su biodisponibilidad es del 100% con un inicio de acción a los 30 min y una vida media de 14-16 horas, permitiendo su aplicación una vez al día<sup>13</sup>. Su actividad no afecta a los tiempos de coagulación ni a la función plaquetaria. La protamina no revierte su efecto. No presenta reactividad cruzada con las heparinas<sup>14,15</sup>. El factor VII activado revierte en parte su efecto al inducir la generación de trombina por las plaquetas<sup>16</sup>. Actualmente, está indicado en la profilaxis de trombosis venosa previa a cirugía ortopédica y abdominal<sup>17</sup>, o en pacientes no quirúrgicos sometidos a inmovilización, pero de alto riesgo, en el manejo del síndrome coronario agudo<sup>18</sup> y en el tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante<sup>19</sup>
- 4. Inhibidores directos de la trombina:** Estos fármacos producen un efecto anticoagulante más predecible que las heparinas al no unirse a las proteínas<sup>20</sup>.

Estos son:

- *Pepirudinas*: Actúan formando un complejo de forma irreversible con la trombina, por lo que no existe antídoto a su efecto<sup>21</sup>. Su vida media, en pacientes sanos, es de 60 min. Su metabolismo es renal y en un porcentaje mínimo hepático, por lo que se acumula en caso de insuficiencia renal<sup>21</sup>. Los valores de TTPA regresan a los basales tras 8-18 horas del cese de una perfusión de 6 horas de duración<sup>22</sup>.
- *Bivalirudina*: es metabólicamente aclarada, y sólo el 20% de su dosis es eliminado sin modificación, por la orina<sup>23</sup>. Su vida media es de 30 minutos<sup>21</sup> pero en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) se alarga a 1 hora<sup>24</sup>. Tras la suspensión de la perfusión el TTPA alcanza valores basales en 2-3 h<sup>23</sup>.
- *Argatroban*, derivado del ácido carboxílico, que se unen al sitio activo de la trombina y actúa como un inhibidor competitivo<sup>25</sup>. Su metabolismo es hepático con una vida media de 45 minutos, aunque se alarga hasta cuatro veces si el fallo hepático es moderado<sup>26</sup>. Tras el cese de la infusión a una dosis de 1-3 µg/Kg (habitualmente considerada como terapéutica), no se detectan niveles del fármaco a las 3 horas, siendo los valores normales de TTPA entre 1 y 2 horas<sup>27</sup>.

Para el control de su efecto terapéutico se utiliza el TTPA. Se considera un alargamiento de 1.5 a 3 veces su valor para estar en rango terapéutico. No existe antídoto para su efecto<sup>26</sup>.

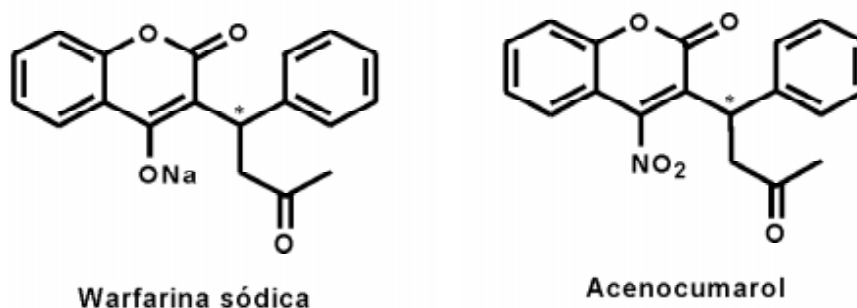
Su indicación principal es tanto la profilaxis como el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina tipo II<sup>28</sup>

**Los anticoagulantes que se administran por vía oral** se clasifican en:

1. **Antagonistas de la vitamina K (AVK)**. La vitamina K actúa como cofactor en la gamma-carboxilación postranslacional de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C, S y Z; la formación de residuos g-carboxiglutámicos (Gla) en las cadenas proteicas de estos factores de la coagulación inactivos permitirá, posteriormente, su anclaje a la superficie fosfolipídica de la plaqueta activada, a través de puentes de calcio, donde ejerce su actividad. Los AVK actúan bloqueando la vitamina K epóxido reductasa (VKOR), que transforma la vitamina K1 epóxido (inactiva)

en una forma hidroquinona (activa) en los microsomas del hígado.<sup>4,29</sup>

La estructura de los AVK la podemos observar en el figura 2.



**Figura 2.-** Estructura de los AVK.

Presentan buena absorción oral, elevada unión a proteínas plasmáticas y metabolismo hepático, excretándose por vía renal<sup>30</sup>. Existe una gran variabilidad individual en cuanto a la respuesta al tratamiento debido a múltiples factores, tanto farmacocinéticos (absorción, aclaramiento metabólico) como farmacodinámicos (diferente relación concentración/efecto), y a otros como incumplimiento terapéutico, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas, procesos intercurrentes, etc. También se han descrito casos de resistencia hereditaria o adquirida<sup>31</sup>. Como motivan la inhibición de diferentes factores con distintas vidas medias, sólo se consigue un efecto estable y completo cuando está inhibida la protrombina, factor de vida media más larga. Esto se debe considerar también para la restauración de su efecto tras su suspensión<sup>32</sup>.

En España el anticoagulante más utilizado es el acenocumarol (Sintrom® en comprimidos de 1 y 4 mg). En los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica (Aldocumar®)<sup>30</sup>. La semivida y duración de acción para el acenocumarol y para la warfarina son 5-9 horas frente a 36-48 horas y 2-3 días frente a 2-5 días, respectivamente<sup>32</sup>. El control del estado de coagulación debe llevarse a cabo de forma rigurosa cada pocos días utilizando el rango normalizado internacional INR que se afecta al inhibirse 3 o 4 factores (II, VII y X)<sup>33</sup>. Se considera que está en rango terapéutico si el INR tiene un valor entre 2 y 3<sup>32</sup>.

El test universalmente aceptado para la monitorización de los AVK es el tiempo de protrombina (TP), expresado como razón internacional normalizada

(INR). El INR resulta de elevar la razón simple del TP (TP paciente / TP normal) al ISI. El ISI es una característica intrínseca al reactivo usado para realizar el TP, y define su sensibilidad relativa frente a tromboplastinas estándar<sup>29</sup>:

$$\text{INR} = (\text{TP paciente} / \text{TP normal})^{\text{ISI}}$$

Para la normalización de la coagulación se recomienda la administración de vitamina K s.c. (1-10 mg), para conseguir valores normales en 8-10 h, aunque generalmente una segunda dosis es requerida<sup>32</sup>. Si se administra vía oral una dosis de 1 mg puede ser suficiente para corregir la coagulación en 24 h, con un INR previo de 2-3<sup>34</sup>.

2. **Inhibidores directos del factor X y de la trombina (ACOD).** Actualmente en España están comercializados el Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban y, próximamente, Edoxaban.

Las características comunes que presentan los ACOD son:

- Actúan como fármacos anti-Xa (apixaban, rivaroxaban y edoxaban) o anti-IIa (dabigatran). Entre las características que en el momento actual pueden agrupar los ACOD, destacan.<sup>35,36</sup>
- Se administran por vía oral.
- No precisan de la antitrombina para ejercer su acción.
- Si bien se puede obtener la reversión parcial de los tests de coagulación con la administración de concentrados de complejo protrombínico con alguno de los fármacos (rivaroxaban)<sup>37</sup>, en el momento actual sólo existe un antídoto específico, no comercializado aún, para la reversión del dabigatran de nombre idarucizumab<sup>38</sup>.
- Las pruebas de coagulación disponibles habitualmente (INR, tiempo parcial de tromboplastina activado [TTPA]) no se correlacionan con un nivel de riesgo hemorrágico ni es posible establecer recomendaciones para la administración de productos hemostáticos.

De forma específica el *dabigatran*, como inhibidor directo de la trombina, se administra por vía oral como pro-fármaco (etexilato), que es rápidamente convertido por las esterasas intestinales en su metabolito activo, dabigatran<sup>39</sup>. Su biodisponibilidad es del 6% y para que su absorción sea adecuada, precisa

de un medio ácido, por lo que se administra en cápsulas que contienen ácido tartárico. El pico en sangre se alcanza unas 2 h después de su administración en sujetos sanos, pero se retrasa hasta las 6 h en el período postoperatorio. La vida media es de 8 h cuando se administra una dosis única, y de 14 a 17 h después de varias dosis<sup>40</sup>. Aproximadamente el 20% del fármaco es metabolizado en el hígado y excretado por el sistema biliar, de forma independiente del sistema del citocromo P450<sup>41</sup>. El 80% se elimina por vía renal en forma inalterada, por lo que su administración está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, y con ajuste de dosis con aclaramiento de 30 a 49 ml/min. No se precisa ajuste de dosis por peso. En pacientes mayores de 75 años se debe disminuir la dosis; si insuficiencia hepática (enzimas 2 veces la normalidad), no se recomienda la administración de dabigatran, debiéndose en todos los casos hacer una medición de los mismos antes de iniciar el tratamiento<sup>40</sup>. También requiere ajuste de dosis en pacientes en tratamiento con amiodarona<sup>42,43</sup>.

Dabigatran prolonga el TTPA de forma no dosis dependiente, no modifica los resultados del INR, pero sí prolonga el tiempo de coagulación de ecarina en forma dosis-dependiente. El riesgo de hemorragia no se ha podido correlacionar con ninguno de los test de coagulación<sup>44</sup>.

Las dosis habituales son 220 mg/24 h como profilaxis y 50-150 mg/12 h como tratamiento<sup>44,45,46,47</sup>.

*Rivaroxaban* inhibe de forma directa el factor Xa. Se absorbe en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad del 80%) y no interacciona con los alimentos. Su pico de acción se alcanza entre las 2.5 h y las 4 h tras su administración, y la vida media es de 9 h (11-13 h en paciente anciano). Su metabolismo es biliar en el 66% con excreción por vía biliar/fecal de fármaco inactivo; la excreción renal de fármaco activo es del 33%<sup>48</sup>. No requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal con ClCr > 30 ml/min. Tampoco por edad, peso o sexo. En la insuficiencia hepática asociada a coagulopatía no está recomendado su uso. No se recomienda su empleo simultáneo con antimicóticos azólicos, inhibidores de las proteasas del VIH e inductores P-gp<sup>49,43</sup>.

Rivaroxaban prolonga el TTPA y el TP con Neoplastin® (tromboplastina liofilizada) de forma dosis-dependiente, aunque estas modificaciones no se han

recomendado para la valoración habitual de su efecto clínico y no presentan buena correlación con el riesgo hemorrágico; para la valoración de su actividad la monitorización del anti-Xa es la mejor prueba<sup>44</sup>.

Las dosis habituales son 10 mg/24 h como profilaxis<sup>50</sup> y 20 mg/24 h como tratamiento<sup>51</sup>. En SCA las dosis oscilan de 2.5 a 5 mg<sup>52</sup>.

*Apixaban* inhibe de forma reversible el factor Xa. Su biodisponibilidad es del 51 al 85%, con una vida media de 8-15 h. El pico de concentración plasmática se produce a las 3-4 h tras su administración<sup>36</sup>. Su eliminación sigue una excreción renal de fármaco activo en el 25%; el 75% restante sufre metabolización hepática (25%) o excreción directa en forma inactivada por vía fecal y, en una pequeña parte, biliar<sup>53</sup>. No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 15 ml/min), en diálisis o con insuficiencia hepática con coagulopatía; tampoco en pacientes en tratamiento con inhibidores del CYP3A4 e inductores P-gp, como antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol o voriconazol) y con ritonavir<sup>43</sup>. No se requiere ajuste de dosis por la edad, el peso, el sexo o en la insuficiencia renal moderada<sup>44,54</sup>.

Prolonga el TP y el TTPA de forma muy variable, por lo que no son útiles para la monitorización de su actividad; en casos seleccionados, la actividad anti-Xa puede servir de guía.<sup>44,55</sup>

Las dosis habituales son 2.5 mg/12 h como profilaxis<sup>56</sup> y 5 mg/12 h como tratamiento<sup>57</sup>.

*Edoxaban*: Es un inhibidor directo del factor X que tiene una biodisponibilidad del 62% por vía oral<sup>58</sup>. Consigue una concentración máxima en las 1 o 2 hora de su administración, con una eliminación del 50% por vía renal<sup>43</sup>. Pacientes con bajo peso, con disfunción renal moderada-severa, o con uso concomitante de inhibidores potentes de la glicoproteína-P, deben reducir la dosis al 50 %<sup>59</sup>. Las dosis habituales son de 30-60 mg una vez al día<sup>60</sup>.

Ha sido recientemente aprobado por la FDA como prevención del embolismo cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular<sup>61</sup> y para el tratamiento de las trombosis venosas profundas tratadas previamente con fármacos vía parenteral durante 5-10 días<sup>62</sup>.

Los ACODs deben considerarse en la profilaxis de la trombosis venosa profunda en el perioperatorio de cirugía protésica de rodilla<sup>50</sup> y de cadera<sup>45,56</sup> y en la prevención del ictus en la fibrilación auricular<sup>46,61</sup>.

En el síndrome coronario agudo<sup>52, 57</sup> y para el tratamiento de la enfermedad trombo-embólica venosa<sup>47,51,62, 63</sup> existen diferentes estudios al respecto.

Las características más importantes de estos fármacos se resumen en la tabla 2.

Tipo de ACOD	Mecanismo de acción	Vida media (h)	Pico de acción (h)	Excreción renal (%)
Dabigatran	Anti-IIa	14-17	1/2-2	80
Rivaroxaban	Anti-Xa	7-11	2-4	33
Apixaban	Anti-Xa	8-15	3-4	25
Edoxaban	Anti-Xa	9-11	1-2	50

### Indicaciones generales

La administración de los anticoagulantes orales o de los fármacos parenterales, tienen unas indicaciones médicas muy similares. La diferencia radica en que los de por vía parenteral tienen un efecto más rápido que los anticoagulantes orales, con un cese de actividad más inmediato. Así, las principales indicaciones serán:

*Prevención de ictus en el contexto de fibrilación auricular (FA).*

La FA asociada o no a patología valvular es la primera causa de embolismo, con una incidencia media de 6 a 8 episodios por 100 enfermos y año<sup>64</sup>, según existan o no los factores de riesgo, que se concretan en escalas de riesgo como la CHADS<sub>2</sub> y la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>65</sup>.

La fibrilación auricular de más de 48 horas de evolución que va a ser revertida eléctricamente, tiene un riesgo de trombo-embolismo asociado a la cardioversión que se estima que está entre un 5 a un 7%<sup>66</sup>.

El manejo de esta patología debe hacerse con anticoagulantes, pues han demostrado mayor beneficio que los antiagregantes, tanto en FA de origen reumático (con riesgo de trombo-embolismo tres veces superior a no reumático) como no reumático<sup>66</sup>. Los rangos de anticoagulación, medidos por el INR, deben estar entre 2 y 3<sup>67</sup>.

Previa a la cardioversión eléctrica debe iniciarse la anticoagulación a dosis terapéuticas (3 semanas antes hasta 4 semanas después)<sup>66,67</sup>.

Los ACODs estarían indicados en el tratamiento de estos pacientes, en los casos que la fibrilación auricular fuera no valvular, sin precisar controles de anticoagulación<sup>45,60</sup>.

### *Prótesis valvulares cardíacas*

En esta situación los AVK han demostrado disminuir significativamente las complicaciones trombo-embólicas en mayor cuantía que los antiagregantes por lo que son de elección<sup>68</sup>. El rango de INR debe ser menor a 4.5, pues valores superiores a este aumenta el número de complicaciones de sangrado y estará, en función de los factores de riesgo hemorrágico y trombótico entre 2.5 y 4<sup>69</sup>.

Las prótesis valvulares biológicas presentan una menor incidencia de tromboembolismo sin anticoagulación (1-3% anual), especialmente si el recambio es aórtico (0,5-1% anual), por lo que la anticoagulación de forma crónica no parece indicada<sup>69,70</sup>.

En el estudio RE-ALIG se comparó dabigatran frente a warfarina en este tipo de pacientes, evidenciándose un exceso de eventos trombóticos y sangrado en el grupo del ACO<sup>71</sup>, por lo que se terminó de forma precoz.

### *Cardiopatía isquémica (CI)*

En los casos agudos de CI las heparinas están indicadas<sup>72</sup>.

En los casos crónicos con IAM grave (CHADS<sub>2</sub> >2 o válvula mecánica o tromboembolismo venoso o estado de hipercoagulación), se recomienda el mantenimiento de la anticoagulación oral 3 meses<sup>73, 74</sup>, aunque en el mantenimiento a largo plazo son preferidos los antiagregantes por su mejor perfil en cuanto a riesgo beneficio<sup>72</sup>.

En los casos asociados a fibrilación auricular también están indicados<sup>75</sup>.

### *Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar*

Los AVK son efectivos en prevenir la trombosis venosa recurrente en pacientes con TVP o TEP<sup>76,77</sup>. Existen estudios que consideran igual o superior en eficacia y seguridad a las HBPM que a la HNF, para el tratamiento de estas patologías<sup>78</sup>.

Se recomienda mantener anticoagulación entre 3 semanas a 6 meses, en función de factores de riesgo y en los casos con coagulopatías permanentes la indicación debe ser por tiempo indefinido, con un INR entre 2 y 3<sup>79,80</sup>.

Los ACODs muestran una eficacia y seguridad similar a heparina y AVK en el tratamiento de la fase aguda y recurrencias (rivaroxaban) o de las recurrencias solamente (dabigatran)<sup>81</sup>, en la TVP.



*Profilaxis de Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar*

Estos fármacos están indicados en la profilaxis del paciente quirúrgico, eligiéndose unos u otros según la cirugía y los factores de riesgo del paciente<sup>82,83</sup>.

**IA.2- Fármacos antiagregantes**

Por otro lado los antiplaquetarios se pueden dividir, en función de su mecanismo de actuación en:

1. **Ácido Acetil Salicílico:** su efecto anti-trombótico es debido principalmente a la inhibición de forma irreversible de la ciclooxigenasa (COX1) que es responsable de la inhibición de la prostaglandina H2 (PGH2), precursor a su vez del tromboxano A2 (TXA2) y de la prostaglandina GI2 (PGI2)<sup>84</sup>. Las dosis requeridas para un efecto anti-inflamatorio debido a la inhibición de la COX2, son mucho mayores que las necesarias para producir un efecto antitrombótico (75 a 150 mg/día). Para la mayoría de los pacientes no se observa un efecto antiagregante superior con dosis mayores a 300 mg /día<sup>85</sup>. Dosis de 20 a 40 mg pueden inhibir en voluntarios sanos el TXA2 durante una semana, sin encontrar beneficios con dosis superiores a 1500 mg día<sup>86,87</sup>.

Por vía oral la absorción es rápida con un pico plasmático a los 30-40 min y una vida media de 20 min<sup>88</sup>. El efecto antitrombótico se inicia a la hora de la administración<sup>89</sup>. El efecto se mantiene durante 7 o 10 días, que es la vida media de las plaquetas, recuperando su funcionalidad un 10% por día<sup>90</sup>.

**Sus indicaciones**, como fármaco antitrombótico, son muy variadas e incluyen arteriopatía coronaria (tanto en profilaxis primaria<sup>91,92</sup> como en secundaria<sup>92</sup>), enfermedad cerebrovascular y fibrilación auricular.

*En prevención primaria:* varios estudios demuestran que dosis de AAS entre 75-325 mg/24 h muestran una reducción del 36-40 %<sup>91,92</sup> en la aparición de infarto de miocardio sin aumento en la mortalidad<sup>93</sup>. No hay datos convincentes para su utilización de forma aislada en profilaxis primaria, aunque en pacientes con alto riesgo cardiovascular podría estar indicado<sup>94,95</sup>.

*En la prevención secundaria:* En pacientes con cardiopatía isquémica tipo ángor administrar una dosis entre 75-1200 mg de AAS reduce la mortalidad a un año<sup>96</sup>. Si han sido sometidos a una intervención percutánea coronaria (PIC) y tienen colocado un stent la administración de AAS disminuye la trombosis del

mismo tanto de forma precoz como tardía<sup>91,97</sup>. Como parte de la terapia dual tras la colocación de stent, AAS a dosis entre 75 a 100 mg /día son consideradas tan eficaces como dosis mayores a la hora de prevenir eventos cardiacos mayores<sup>98</sup>. En pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario la administración de AAS disminuye la trombosis del injerto venoso<sup>99</sup>, disminuyendo la mortalidad, el número de re infartos, la frecuencia de insuficiencia renal y la tasa de accidentes cerebrales vasculares (ACV)<sup>100</sup>.

### *Enfermedades cerebrovasculares*

Si bien no es claro que la utilización de AAS tenga utilidad como profilaxis primaria en ictus,<sup>101</sup> en profilaxis secundaria disminuye un 25% la tasa de episodios isquémicos cerebrales<sup>102</sup>.

En cirugía carotídea se recomienda la administración de AAS antes del procedimiento a dosis de 81 – 325 mg de forma indefinida<sup>103</sup>.

### *Fibrilación auricular*

Aunque es menos eficaz que los anticoagulantes en la profilaxis de eventos trombóticos, puede ser considerada en pacientes de bajo riesgo<sup>104</sup>.

2. **Tienopiridinas o inhibidores de la adenosinfosforilasa (ADP):** Inhiben la agregación plaquetaria al prevenir la unión del receptor específico plaquetario con el ADP. Existen varios fármacos que utilizan esta vía como son la ticlopidina el clopidogrel, prasugrel y elticagrelor. En estudio podemos encontrar el cangrelor.

**Clopidogrel** requiere la conversión a un metabolito activo que se une de forma irreversible al receptor de adenosin-difosfato (ADP). Se recomienda en dosis inicial, vía oral, de 150-600 mg y 75 mg de mantenimiento. Consigue un pico plasmático a las 2 h de su ingestión y una inhibición plaquetaria del 40-60 % a los 3-7 días. Se elimina por heces y orina<sup>85</sup>.

**Prasugrel** es un pro-fármaco que inhibe de forma irreversible el receptor para el ADP en la superficie de las plaquetas. Su metabolito activo alcanza un pico plasmático a los 30 min, con una vida media de eliminación de 7 h<sup>85</sup>. La máxima inhibición plaquetaria (75–85%) ocurre a las 2–4 h. Prasugrel es más efectivo y rápido que clopidogrel en conseguir la inhibición plaquetaria<sup>105,106</sup>. La dosis recomendada es de 60 mg como dosis de carga y de 10 mg para mantenimiento. Ante el alto riesgo de sangrado, la FDA recomienda dosis

menores en pacientes  $\geq 75$  años de edad, con peso mayor a 60 kg, o con una historia de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT)<sup>105</sup>.

**Ticagrelor** es un fármaco antagonista del receptor ADP no reversible y que actúa de forma no competitiva. Es más rápido en su inicio de acción y más potente que los anteriores (80% de la inhibición plaquetaria a las 2 horas de ingestión)<sup>107</sup>. Ticagrelor tiene una vida media de 7-8.5 h. La dosis de carga es de 180 mg y la de mantenimiento de 90 mg/ 12 h. Es eliminado por heces y a diferencia de los anteriores es necesario su ajuste en insuficiencia hepática, no así en renal<sup>108</sup>. Este fármaco no se ve tan afectado como el clopidogrel por variantes genéticas y por tanto tiene poca variabilidad interindividual en su efecto. Por otro lado parece más seguro que el prasugrel<sup>109</sup>.

**Cangrelor** es un inhibidor reversible administrado por vía intravenosa, con una duración de efecto de 5 min. Está en desarrollo<sup>110</sup>.

**Sus indicaciones** serán las mismas que las del AAS.

#### *En cardiopatía isquémica*

La utilización de estos fármacos en el contexto del ángor inestable, del infarto agudo de miocardio sin elevación del ST con o sin angioplastia y colocación de stent de diferentes tipos, están indicados por las diferentes sociedades<sup>111,112,113</sup>.

Su utilización en el tiempo se considera adecuado en pacientes portadores de stent fármaco junto con AAS durante al menos un año. En pacientes con stent no fármaco debe mantenerse la doble terapia al menos un mes e idealmente doce meses. Si bien las nuevas guías Europeas recomiendan 4-6 semanas de terapia dual en los stent no fármaco y 12 meses en los liberadores de fármaco, en los casos de bajo riesgo<sup>114,115</sup>.

#### *En enfermedad vascular periférica*

El clopidogrel se considera una alternativa en profilaxis secundaria de aquellos pacientes que han sido sometidos a amputación o revascularización de extremidades inferiores<sup>116</sup>.

#### *En enfermedad cerebrovascular*

Varias guías recomiendan el uso de clopidogrel en pacientes con accidentes isquémicos cerebrales cuyo origen está en arterioesclerosis basilar o carotídea<sup>117</sup>. Se recomienda su uso durante al menos 3-6 meses tras un ACV o TIA asociado a disección carotídea o vertebral como profilaxis secundaria<sup>118</sup>.

En pacientes sometidos a endarterectomía carotídea se puede utilizar AAS o clopidogrel durante largo tiempo para evitar la aparición de nuevos episodios de isquemia. Si se ha utilizado un stent carotídeo se recomienda la doble terapia (AAS + clopidogrel) durante 30 días antes y 30 después del procedimiento<sup>118</sup>.

### *En fibrilación auricular*

Está indicado su uso cuando los AVK están contraindicados<sup>119</sup>.

3. **Inhibidores del receptor de la glicoproteína IIB/IIIA:** antagonizan el funcionamiento plaquetario al inhibir la unión y subsecuentemente la agregación. Abxicimab, eptifibatide, y tirofiban están actualmente aprobados para su uso. Sólo se administran vía intravenosa (iv.).

**Abxicimab:** Cuando se administra una dosis bolo de 0.25mg/kg o una infusión de 0.125 mg/kg/min se consigue una inhibición plaquetaria del 80% de forma inmediata<sup>120</sup>. Tiene una vida media de 10 min y la funcionalidad plaquetaria se recupera a las 48 h<sup>121</sup>. Se consigue rápida reversión de su efecto por transfusión de plaquetas. Su metabolismo está vinculada a la degradación plaquetaria. Su eliminación urinaria es mínima<sup>120</sup>.

**Eptifibatide:** a una dosis de 180 mg/kg/min en dosis bolo y a una infusión a 2 mg/kg/min produce una inhibición plaquetaria inmediata (80% en 15 min). Su excreción es renal (75%)<sup>120</sup>. La transfusión de plaquetas no contrarresta su efecto pues el fármaco presente en sangre inhibe las nuevas plaquetas transfundidas. Desde el cese de la administración del fármaco hasta la recuperación de la funcionalidad plaquetaria se requieren 4 h hasta conseguir el 50% de la agregación normal<sup>122</sup>.

**Tirofiban:** su inicio de acción son 5 min tras el comienzo de la infusión. La dosis de carga son 0.4 mg/Kg durante 30 min seguido de una infusión a 0.1-0.5 mg/Kg/min. Al parar la infusión se recupera el 80% de la función plaquetaria en 4 horas. Tiene una vida media de 1.5-2 h. Se elimina por excreción renal y biliar. Los pacientes con insuficiencia renal requieren ajuste de dosis<sup>123</sup>.

### **Indicaciones:**

En los pacientes con *LAM sin elevación del ST* se recomienda su uso tanto en pacientes tratados médicamente como en aquellos que van a ser sometidos a terapia intervencionista (siempre acompañados de AAS)<sup>124</sup>.

En los pacientes con *LAM con elevación del ST* su uso se contempla en aquellos a los que se les va a realizar angioplastia<sup>125</sup>.

En ambos casos su utilización reduce el objetivo compuesto de mortalidad, la probabilidad de infarto no mortal o la necesidad de revascularización a 30 días<sup>126</sup>.

#### 4. Otros.

**Trifusal:** Medicamento relacionado químicamente con el AAS (pero con un grupo trifluorometilo en posición 4) y que inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa 1 en las plaquetas, pero deja intacto el ácido araquidónico en las células del endotelio, lo que puede permitir una mayor producción de óxido nítrico (ON), con un mejor perfil de seguridad que el AAS<sup>127</sup>. Se absorbe por vía oral en intestino delgado con una biodisponibilidad del 83 al 100%. Su vida media es de  $0.5 \pm 0.1$  h. Su eliminación es renal. La dosis recomendada es de 300 a 900 mg/ días administrados en una dosis al día de 600 mg o en dos o tres dosis de 300 mg (cada 8 horas), preferiblemente con las comidas<sup>128</sup>.

**Sus indicaciones** son las mismas, en profilaxis secundaria, que para el AAS aunque con menor evidencia en la esfera cardiológica<sup>129</sup> y suficiente en la neurológica<sup>130,131</sup>. Podría ser más seguro al disminuir la incidencia de sangrado<sup>132</sup> y por otro lado trifusal podría reducir el daño causado al sistema nervioso por diferentes noxas, como daño isquémico o citotóxico, supuestamente al disminuir el estrés oxidativo o favorecer la vía del ON<sup>133</sup>.

En profilaxis primaria no ha sido evaluado, excepto en fibrilación auricular, con indicación combinado con acenocumarol, en pacientes de alto riesgo<sup>134</sup>.

**Cilostazol:** El cilostazol es un principio activo derivado de la 2-oxiquinolona, inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora<sup>135</sup>, mayor que la aspirina<sup>136</sup>. Está indicado para mejorar la distancia máxima exenta de dolor que pueden caminar los pacientes que padecen CI, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la concentración máxima a las 3-4 horas de su administración. La vida media aparente de eliminación es de 10,5 horas. Es eliminado predominantemente por el metabolismo y la eliminación urinaria (74%) subsiguiente de metabolitos. El resto es eliminado con las heces. La dosis recomendada son 100 mg/ 12 h y debe tomarse o 30 min antes o 2 horas después de las comidas<sup>137</sup>. Las plaquetas se recuperan tras al menos 48 horas de su eliminación<sup>85</sup>.

En cuanto a **sus indicaciones** han sido evaluadas en 6 ensayos clínicos. Tanto en meta-análisis como en una revisión sistemática concluyen que su utilidad es escasa y que sólo mejora la distancia sin dolor de los pacientes con claudicación intermitente moderada-severa<sup>138,139</sup>. Es probable que disminuya el número de estenosis tras by-pass cardiacos en combinación con otros antiagregantes<sup>140</sup>.

Tabla 3.- Características generales de los antiagregantes

Grupo farmacológico	Acción	Vía	Pico de acción	Duración de efecto
<b>Inhibición de síntesis de TxA2</b>				
Ac. Acetil Salicílico (Aspirina®)	I	oral	30 min	7 días
Triflusal (Disgren®)	I	oral	88 min	8 - 9 días
<b>Bloqueo del receptor plaquetario</b>				
PY2	I	oral	3 - 7 días	10 días
Ticlopidina (Ticlid®)	I	oral	6 h (300 mg)	7 - 10 días
Clopidogrel (Plavix® Iscover®)	I	oral	1 - 2 horas	10 días
Prasugrel (Effient®)	R	oral	2 - 3 horas	5 días
Ticagrelor (Brilique®, Possia®)	R	I.V.	< 5 min	60 min
<b>Cangrelor</b>				
<b>Bloqueo activación receptor IIb/IIIa</b>				
Abciximab (Reopro®)	R	I.V.	< 10 min	24 - 48 horas
Tirofiban (Agrastat®)	R	I.V.	10 -30 min	8 - 12 horas
Epifibatide (Integrilin®)	R	I.V.	< 10 min	8 - 12 horas
<b>Incremento de AMP cíclico</b>				
<b>Inhibición de la fosfodiesterasa</b>				
Cilostazol (Pletal®)	R	oral	2 - 4 horas	2 - 4 horas

En la siguiente tabla 4<sup>141</sup> se recogen, de forma resumida, las principales indicaciones de los antiagregantes:

Tabla 4.- Principales indicaciones antiagregantes por vía oral.

Clínica	Recomendación	Nivel de evidencia
Coronariopatía estable	Aspirina 75-162 mg/día	1A
	Continuar AAS indefinidamente.	2C
Coronariopatía estable con perfil de alto riesgo para síndrome coronario agudo.	Duración larga de AAS +clopidogrel (75 mg/día).	2C
Síndrome coronario agudo sin modificación en el ST.	Aspirina 75-162 mg/día durante toda la vida.	1A
	Clopidogrel (75 mg/día) durante 12 meses.	1A/1B
Stent convencional	Clopidogrel (75 mg/día) 4 semanas.	1A
Stent fármaco activo	Clopidogrel (75 mg/día) 12 meses.	1C
Fibrilación auricular	< 65 años sin factores de riesgo: AAS 325	1B

	mg. 65-75 años sin factores de riesgo: AAS o Warfarina.	1C
Prevencción secundaria de enfermedad cerebrovascular	AAS (50-225 mg) ó AAS 25 +dipiridamol (200 mg /12 h) ó clopidogrel (si warfarina no está indicada).	1A
Endarterectomía carotídea	Aspirina 75-325 mg/día, iniciada preoperatoriamente.	1A
Enfermedad arterial periférica crónica	AAS a dosis dependientes de coronariopatía o enfermedad cerebrovascular.	1A
Prevencción primaria	Riesgo intermedio AAS 75-162 mg/24 h.	2A
<b>AAS: ácido acetil salicílico.</b>		

## **IB.-Guías de manejo de fármacos anticoagulantes/antiagregantes**

### ***IB. 1.-Guías de manejo de fármacos anticoagulantes en el perioperatorio***

El correcto ajuste de estos fármacos en una situación que va a provocar hemorragia de forma deliberada, como es la cirugía, va a ser fundamental. Debemos conseguir un balance adecuado entre el riesgo que puede suponer su retirada, a la hora de aumentar la probabilidad de un trombosis en el momento quirúrgico, y el riesgo de hemorragia que se puede derivar si sus efectos se mantienen durante la cirugía.

Para establecer unas normas de uso en este periodo se han ido publicando una serie de recomendaciones generales, tanto a nivel internacional como nacional, por distintas asociaciones y especialidades.

Cabe destacar, aquellas que engloban tanto a los fármacos anticoagulantes como a los antiplaquetarios, publicadas las últimas, a nivel internacional en el año 2012<sup>114</sup>, actualización de otras ya referidas en el año 2008<sup>142</sup> de otras anteriores en el 2003<sup>143</sup>. En ellas se clasifican a los pacientes en función de su riesgo trombótico en pacientes de alto, moderado y bajo riesgo. Esta clasificación se efectúa teniendo en cuenta las patologías con mayor riesgo de trombosis y por tanto, aquellas en las que se utilizan de forma habitual anticoagulantes para prevenir estos eventos.

Así la *fibrilación auricular*, se ha relacionado con aumento del riesgo de aparición de eventos trombóticos y su estratificación de riesgo ha sido evaluada<sup>144,145,146,147</sup>. De forma aislada y en pacientes menores de 65 años presenta un riesgo anual del 1% de aparición de trombosis (se considera de bajo riesgo y la probabilidad de presentar un evento trombótico está entre 0.02% y 0.04% durante el tiempo de suspensión<sup>143</sup>). Si está en el contexto de un AIT o ACV reciente (menor de 3 meses) el riesgo de recidiva es del 12-14%<sup>64</sup>. La presencia de cardiopatía valvular reumática sumada a la fibrilación auricular se considera de alto riesgo de eventos trombóticos. La mayoría de los pacientes se engloban entre estos dos riesgos extremos. Para una mejor estratificación se incluyen otros factores de riesgo en la escala CHADS<sub>2</sub>, donde la presencia de los mismos, de forma individualizada suma un punto. Así son: edad > 75 años (1 punto), diabetes mellitus (1 punto), disfunción ventricular (1 punto), hipertensión arterial (1 punto) o AIT previo (1 punto). Estos factores sumados sitúan a los pacientes en bajo (no debe incluir el antecedente de AIT previo con CHADS<sub>2</sub> 0-2), moderado (CHADS<sub>2</sub> -4) y alto riesgo (CHADS<sub>2</sub>>5)<sup>148,115</sup>. En los pacientes de riesgo moderado la probabilidad de tener



un evento trombótico, en el tiempo de suspensión, oscila entre 0.06% al 0.15% y para los de riesgo alto entre 0.28% y 0.38%<sup>143</sup>.

A partir del 2012<sup>149</sup> se recomienda la utilización como escala de riesgo trombótico, en pacientes con fibrilación auricular no valvular, el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en el que se incluyen otras variables como el sexo femenino, edad entre 65-75 años, y antecedentes de enfermedad vascular, en las que cada factor de riesgo suma un punto excepto la edad > 75 años que suma dos dando como resultado, en el grupo general, el aumento en 9 puntos. Con esto se consigue una clasificación mejor en pacientes de bajo riesgo y mayor discriminación en los de riesgo intermedio<sup>150,151</sup>, incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>152</sup>, por lo que en nuestro protocolo es la escala que utilizamos.

En el caso de ser *portadores de prótesis cardíacas* también aumenta la probabilidad de trombosis, estando relacionada con un 15% de mortalidad<sup>153</sup>.

La presencia de una válvula mitral mecánica antigua dos válvulas cardíacas protésicas aumenta el riesgo de trombo-embolismo<sup>154</sup>. A su vez la presencia de un válvula mecánica aórtica antigua (tipo “jaula de bolas” o con disco oscilante) se considera de alto riesgo de trombosis<sup>155,156</sup>. La presencia, en el contexto de portadores de válvulas mecánicas cardíacas, de un evento trombótico en menos de 6 meses también se considera de alto riesgo de trombosis arterial<sup>157,158</sup>. Una prótesis mecánica aórtica bivalva y uno de los siguientes factores de riesgo: fibrilación auricular, ACV o ictus previo, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, diabetes o más de 75 años, clasifican a los pacientes en riesgo moderado. Si sólo es portador de una válvula mecánica aórtica bivalva sin factores de riesgo, la probabilidad de trombo-embolismo se considera baja<sup>157,158</sup>.

Las valvas más trombogénicas son las del tipo “jaula de bolas” (e.j., Starr– Edwards), seguidas de las del tipo de una sola valva con disco oscilante (e.j., Bjork–Shiley, Medtronic-Hall) y por último las del tipo bivalvas con disco oscilante (e.j., St. Jude, Carbomedics), que son las menos trombogénicas<sup>154,159</sup>.

En los casos de *trombosis venosa* aunque es desconocida la tasa de recurrencias de la trombosis venosa si no se trata o se suspende el anticoagulante, el 72% de las recurrencias ocurren durante las tres primeras semanas del diagnóstico<sup>160</sup>. El riesgo de recurrencia es mayor en pacientes con cáncer, con anticuerpos antifosfolípido, o en enfermedades crónicas<sup>160,161</sup>. En los pacientes con tratamiento durante 6-12 semanas el

riesgo de re-trombosis venosa depende de la etiología (post-quirúrgica un 5%<sup>161,162</sup> frente a idiopática un 10-30%<sup>162</sup>). Es probable que aquellos que padecieron una trombosis postquirúrgica tengan mayor probabilidad, en las siguientes cirugías, de recidiva aunque no existen datos para estimar el riesgo<sup>143</sup>.

En función de estas escasas evidencias, con respecto al riesgo de trombo-embolismo venoso, se clasifican los pacientes en alto riesgo de trombosis (tromboembolismo venoso (TEV) – reciente – en los 3 meses anteriores- o trombofilia grave (ej, deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, anticuerpos antifosfolípido, o anomalías múltiples) medio ((TEV en los pasados 3 a 12 meses) o trombofilia no grave (ej, mutación heterocigota del factor V Leiden, mutación heterocigota G20210A del factor II) o TEV recurrente ó cáncer activo (tratado en los 6 meses previos o contratamiento paliativo) o bajo (TEV ocurrida en los últimos 12 meses, sin otros factores de riesgo).<sup>114,142</sup>

El riesgo que se motiva de la suspensión de los anticoagulantes se deriva de esos datos indirectos y se estima en cada grupo de forma conjunta. Así, en los pacientes considerados de **alto riesgo**, la probabilidad de trombo-embolismo se considera superior al 10% anual; en los de **moderado riesgo** es del 5 al 10% anual y en los de **bajo riesgo** < al 5 % anual<sup>146,114</sup>.

Dependiendo de este riesgo de evento trombótico se administrarán o no un tipo de terapia puente entre el momento de la suspensión del anticoagulante y la cirugía. Los motivos para la administración o no de terapia puente son variados y cuestionables<sup>114,164</sup> y las dosis y recomendaciones de evidencia laxa<sup>143,114,163</sup>.

Aunque en las guías del 2008 del colegio americano<sup>142</sup> se recomendaba la administración de terapia puente (profiláctica o no terapia sobre terapéutica) en pacientes de bajo riesgo, no obstante Douketis *et al.* en el 2012 recomiendan la no administración de terapia sustitutiva (puente) si el paciente va a ser intervenido quirúrgicamente y está englobado dentro de este grupo<sup>143</sup>. Si el riesgo de trombosis es alto se recomienda administración de terapia puente a dosis terapéuticas frente a no terapia<sup>142,157</sup>; y el grupo de riesgo intermedio en el 2008 recomendaban la anticoagulación a dosis terapéuticas o bajas frente a no terapia puente y mejor la dosis terapéuticas de heparina subcutánea; en 2012 la valoración individualizada, en el grupo de riesgo intermedio, debe hacerse en función del riesgo hemorrágico de la cirugía, que debe ser tenido en cuenta. No recomiendan la terapia puente si la intervención es

cirugía cardíaca o endarterectomía carotídea<sup>143</sup>. En casos de trombosis venosas previas la administración de una pauta a dosis bajas puede ser suficiente, en este grupo intermedio<sup>143</sup>. El resto de casos las recomendaciones es hacer un balance riesgo beneficio. El grado de evidencia para este grupo en ambas guías es el mismo, 2 C.

La preferencia a la hora de elegir el tipo de anticoagulante para la realización de esta terapia sustitutiva, se decanta a favor de la utilización de la HBPM, por su igual eficacia y su mayor seguridad<sup>165</sup>, dejando solamente, como de primera elección la HNF en casos en los que la HBPM no se pueda o deba utilizar<sup>166</sup>.

Las dosis a administrar como terapia puente de heparina pueden ser desde dosis profilácticas, las utilizadas para la prevención del trombo-embolismo venoso pericirugía, (ej. 30 a 40 mg enoxaparina al día, deltaheparina 5000-7000 UI al día o HNF 5000-7500 UI dos veces al día); dosis intermedias, entre las dosis terapéuticas y las profilácticas (ej.: enoxaparina 40 mg / 12 h) y las dosis terapéuticas habituales ( ej.: enoxaparina 1 mg/kg/12 h o 1.5 mg/Kg/ 24 h, deltaheparina 100 UI/Kg/12 h o 200 UI/Kg/ 24 h ó HNF vía intravenosa a dosis suficientes para conseguir un aumento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) mayor a 1.5 a 2 veces el tiempo control. Si bien no recomiendan especialmente ninguna dosis, la dosis con mayor evidencia de beneficio es la terapéutica<sup>143</sup>.

En cuanto al tipo de HBPM recomendado para la misma, sólo hay estudios con la enoxaparina y la deltaheparina.

La reintroducción de la terapia se debe considerar en las primeras 24-48 horas, valorando riesgo trombótico y hemorrágico<sup>143</sup>.

Existen trabajos que relacionan la administración de la terapia puente a dosis terapéuticas con el aumento del sangrado, sin asociarse con el riesgo previo de hemorragia<sup>167,168</sup> o sin contemplar estos riesgos<sup>169,170</sup>, sin evidenciarse un mayor riesgo de trombosis.

### **IB. 2.- Guías de manejo de fármacos antiagregantes en el perioperatorio**

Con respecto, y de forma específica a los antiplaquetarios, los protocolos de actuación internacionales de forma general se editan en el año 2004<sup>171</sup>, aunque de forma concreta en el 2009<sup>44,141</sup> y aparecen tres años más tarde en España<sup>172</sup>. Aunque algunas son recomendaciones generales<sup>141</sup> otras clasifican los pacientes según el riesgo trombótico y en función del riesgo hemorrágico de la cirugía al que van a ser sometidos se decide la estrategia a seguir.

Son clasificados para el *riesgo trombótico*, como de bajo riesgo, si han tenido un evento hace más de 6 meses del tipo de infarto agudo de miocardio, o han sido sometidos a cirugía percutánea cardíaca, cirugía cardíaca o a puentes coronarios, o tienen puesto un stent metálico, o han sufrido un ACV, en este intervalo. El tiempo que debe transcurrir desde el suceso, para considerarlos de riesgo bajo, si han sufrido alguna complicación, es de 12 meses.

Los considera de riesgo intermedio si han transcurrido de 6 a 24 semanas tras los mismos eventos o 6 a 12 meses si ha surgido alguna complicación o son pacientes considerados “*a priori*” de alto riesgo o diabéticos o tienen baja fracción de eyección. Si se les ha colocado un stent fármaco debe esperarse a que pasen 12 meses para considerarlos de riesgo intermedio.

Los de mayor riesgo son estos mismos eventos (cardíacos y cerebrales) pero en un intervalo de tiempo menor a 6 semanas de su ocurrencia. Si existió complicación en los mismos, se considerará un intervalo de 6 meses hasta disminución del riesgo a intermedio. En caso de ser portadores de un stent fármaco durante los primeros 12 meses se les considerará de alto riesgo.

No obstante en las recomendaciones del 2011 se modifican ligeramente los criterios para pertenecer a cada uno de los grupos de riesgo trombótico y así, se consideran de bajo riesgo trombótico los pacientes que toman antiagregantes como prevención primaria. De riesgo medio cuando la patología que motiva el uso del antiagregante esté estable, lo que se considera tras tres meses de un infarto agudo de miocardio, cirugía de revascularización coronaria, intervención percutánea coronaria, implante de stent convencional o ictus isquémico. Si el paciente es diabético, presenta complicaciones o tiene baja fracción de eyección deben transcurrir 6-12 meses para considerarlo de riesgo

intermedio y 12 meses tras la implantación de un stent fármaco. Considera incluidos en este grupo a los pacientes que padezcan una enfermedad vascular periférica.

Los considerados de riesgo trombotico alto son aquellos en los que han transcurrido menos de tres meses de un infarto agudo de miocardio, cirugía de revascularización coronaria, intervención percutánea coronaria, implante de stent convencional o ictus isquémico. Si han transcurrido menos de 6 semanas se considerará de muy alto riesgo de trombosis. Si aparecen complicaciones el intervalo se alarga a 6 meses.

Por otro lado las cirugías se clasifican como bajo *riesgo de sangrado* (cuando la transfusión usualmente no es requerida) que incluirían la cirugía menor plástica u ortopédica o general, biopsias, extracciones dentarias y cirugía de la cámara anterior del ojo; de riesgo intermedio (cuando la transfusión es usualmente necesaria) que incluyen cirugías cardíaca, cirugías mayor ortopédica o visceral o urológica u otorrinolaringológica, o reconstructiva; de riesgo alto (posible sangrado en cavidad cerrada) que incluyen neurocirugía, cirugía del canal espinal y del segmento posterior del ojo<sup>44</sup>. Esta clasificación de riesgo hemorrágico se mantiene sin prácticamente cambios en las recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología del 2011<sup>172</sup>.

En función de estas clasificaciones en riesgo trombotico y hemorrágico se debe establecer una pauta a la hora de la suspensión de los fármacos antiagregantes basada en que la continuación del tratamiento con aspirina aumenta el riesgo hemorrágico de forma aislada (donde sería necesario tratar a 700 pacientes para que apareciera un caso de hemorragia por aspirina)<sup>173</sup> como en el perioperatorio<sup>174,175</sup>, dosis dependiente y más importante con dosis superiores a 200 mg, relacionándose con un aumento del riesgo de sangrado de 1.5 veces mayor<sup>174</sup>. No obstante en estudios cercanos a la publicación de estas guías, no encontraban que el mantenimiento de la aspirina en el perioperatorio de pacientes de algo riesgo provocara episodios hemorrágicos mayores, de forma no ligada al azar<sup>176,177</sup>, aunque los mismos autores reconocen que su diseño no tiene suficiente potencia para encontrar estas diferencias.

Para el clopidogrel no existen estudios aleatorizados y la mayoría de resultados se desprenden de pacientes tratados con stent y sometidos a cirugía cardíaca y no cardíaca<sup>178,179</sup>, en los que se encuentra que existe mayor sangrado y transfusiones si se mantiene en los 5 días previos a la cirugía, sin aumento de la mortalidad.

Por otro lado los episodios trombóticos, en pacientes con enfermedad vascular, parecen ser más probables si se retira la medicación antiagregante, sobre todo a partir del día 7 de suspensión para los problemas cardíacos<sup>180,174</sup>, del día 10 para los vasculares cerebrales<sup>174,181</sup> y para los vasculares periféricos del día 14 al 20 en adelante<sup>182, 174</sup>.

Así se recomienda la actuación valorando siempre riesgo beneficio de forma individualizada.

Como consideraciones generales se recomienda la reducción del AAS y trifusal a la dosis mínima eficaz (100 mg/día y 300 mg/ día respectivamente).

Se recomienda la suspensión de cilostazol 5 días antes de la cirugía y la sustitución por AAS.

El clopidogrel se puede sustituir por AAS 100 mg /24h, si el riesgo hemorrágico lo recomienda y no existe contraindicación.

El reinicio de la terapia trombótica se establecerá en el postoperatorio tan pronto sea posible y una vez asegurada la hemostasia a partir de las 6 h para el AAS o 24 h para el clopidogrel. En casos de alto riesgo trombótico se debe considerar la administración de una dosis de carga (AAS 250 mg y clopidogrel 300 mg) por vía oral ( v.o.) o por sonda nasogástrica (SNG).

Para los de riesgo trombótico bajo, con menos de 3 factores, y si es de bajo riesgo hemorrágico se debe mantener el AAS o el trifusal reduciéndolo a la mínima dosis eficaz (100 mg para la aspirina). Si el riesgo hemorrágico es moderado o alto, se debe suspender AAS y trifusal 5 días y clopidogrel 7 días. Si el número de factores es superior a 3, se debe actuar como si el paciente fuera de riesgo trombótico intermedio.

Para los pacientes de riesgo trombótico intermedio y riesgo bajo moderado hemorrágico, se debe mantener AAS reduciendo la dosis a la mínima eficaz, y el clopidogrel se debe suspender 5 días antes y (si es posible) sustituir por AAS. En caso de riesgo hemorrágico alto se debe suspender AAS 3-4 días y el clopidogrel 5 días.

Para los de riesgo trombótico elevado, se debe intentar aplazar la intervención hasta que el riesgo disminuya, pero si no se puede, se debe tomar una decisión consensuada entre los diferentes facultativos que van a tomar parte de la misma, valorándose el riesgo de sangrado. Si se considera de bajo riesgo hemorrágico se pueden mantener los antiagregantes disminuyendo su dosis a la mínima eficaz. Si se considera de riesgo

moderado y han transcurrido menos de 6 semanas de un evento trombotico agudo o implante de un stent no fármaco o menos de 6 meses de un stent fármaco, se deben mantener los antiagregantes reduciendo la dosis a la mínima eficaz. Si han transcurrido más de 6 semanas de un evento arterial agudo o 6 meses tras el implante del un stent fármaco se debe actuar como si el riesgo hemorrágico fuera alto. Si el riesgo de la cirugía es considerado como alto, se puede mantener la AAS o el trifusal , reduciendo la dosis a la mínima eficaz. En casos concretos se pueden suspender 2 días. El clopidogrel de puede suspender 3-5 días.

### ***IB. 3.- Guías de manejo de medicación antitrombótica en el perioperatorio en relación a la anestesia peri medular***

Otro de los factores a tener en cuenta a la hora de la suspensión de estos fármacos en el perioperatorio es la utilización o no de una anestesia peridural.

Las técnicas anestésicas peridurales pueden ocasionar una complicación hemorrágica, en un paciente sano, con una incidencia que oscila entre 1/220000 pacientes para la anestesia raquídea a 1/150000 pacientes en la anestesia epidural<sup>183,184</sup>.

Han sido descritos hematomas y hemorragias epidurales asociados a diversos factores pero uno de los más constantes es el uso de medicación anticoagulante/antiagregante<sup>185,186</sup> durante la realización de la técnica o la movilización del catéter, en caso de técnica epidural<sup>187</sup>. Así se calcula que el riesgo de hematoma epidural tras la administración de HBPM y realización de una epidural es de 1/6600, de 1/3100 si epidural más catéter y de 1/40800 si anestesia espinal<sup>188</sup>.

Así, a través de los años diferentes sociedades han recomendado distintas consideraciones a la hora del tiempo necesario de seguridad, entre la retirada del fármaco y la realización de la técnica o retirada del catéter o la reintroducción de los fármacos tras la misma<sup>12,183, 187, 189, 190,191</sup>.

Actualmente, si bien el grado de evidencia es escaso, en España están vigentes las recomendaciones que la sociedad de Anestesiología y Reanimación ha realizado en los años 2001 al 2012<sup>12,43,189</sup> (tabla 4), en función de consideraciones teóricas farmacocinéticas y fármaco-dinámicas.

**Tabla 5.- Resumen de los intervalos mínimos de seguridad recomendados antes y después de una punción y/o retirada de catéter**

	<i>Antes de la punción / retirada del catéter</i>	<i>Después de la punción / retirada del catéter</i>
<b>Aspirina / Trifusal / AINEs</b>	No necesario	Tras retirada de catéter
<b>Clopidogrel</b>	Recomendable 7 días	Tras retirada del catéter
<b>Ticlopidina</b>	Recomendable 10 días	Tras retirada del catéter
<b>Prasugrel</b>	10 días	6 horas tras retirada del catéter
<b>Ticagrelor</b>	5 días	6 horas tras retirada del catéter
<b>Cilostazol</b>	48 - 72 h	5 horas tras retirada del catéter
<b>Eptifibatide</b>	8 h	Sin datos
<b>Tirofiban</b>	8 h	Sin datos
<b>Abciximab</b>	24 h	Sin datos
<b>HBPM (profilaxis)</b>	12 h	6 horas; si punción hemática retrasar 24 h
<b>HBPM (tratamiento)</b>	24 h	6 horas; si punción hemática retrasar 24 h
<b>HNF</b>	4 h + TTPa ratio ~ 1.5	1 h; si punción hemática retrasar 6 h
<b>Fondaparinux (2.5 mg/d)</b>	36 h	Tras punción única y atraumática 6 h Tras retirada de catéter 12 h
<b>Rivaroxaban (20 mg/d)</b> <small>Si CICr &lt; 30 ml/min no recomendado</small>	48 h mínimo, con función renal normal y < 65 años	6 h (24h si traumática) Si catéter puesto, esperar 18 h tras dosis hasta la retirada
<b>Apixaban (5 mg/12h)</b>	48 h mínimo, con función renal normal y < 65 años	4 – 6 h (24h si traumática) Si catéter puesto, esperar 24 h tras dosis hasta la retirada.
<b>Dabigatran (150 – 220 mg/12 h)</b> <small>Si CICr &lt; 30 ml/min no recomendado</small>	48 h mínimo, con función renal normal y < 65 años	4 h tras punción / 6 h tras retirada de catéter No recomendado mantener catéter si se va a utilizar dabigatran como profilaxis
<b>Cumarínicos</b>	INR < 1.4	Tras la retirada del catéter
<b>Hirudina</b>	8 – 10 h	2 – 4 h
<b>Iloprost</b>	1 h	6 h
<b>Fibrinolíticos</b>	24 – 36 h según fármaco	4 h





---

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## II. Hipótesis

Hemos de reconocer que la información disponible sobre el manejo perquirúrgico de la AGREC/ ACOG es limitada y proviene, fundamentalmente, de estudios observacionales y de recomendaciones de diversas sociedades quirúrgicas. Además, las diferentes situaciones que se pueden plantear durante la actividad quirúrgica inducen a que exista una gran variabilidad en la atención de los pacientes antiagregados/anticoagulados durante la peri-cirugía. De este modo podemos constatar la enorme disparidad de criterios que existe en el manejo de estos fármacos. Lógicamente, esta variabilidad tiene un impacto negativo en la utilización de los recursos como en los resultados obtenidos. Por ello, el control del manejo perquirúrgico de los fármacos antitrombóticos mejorará la calidad en la asistencia de este tipo de paciente.

El Comité Hospitalario de Trombosis debería garantizar este control, creando protocolos terapéuticos de consenso, responsabilizándose de auditar el manejo perquirúrgico de los agentes antitrombóticos, de educar y hacer entender a los clínicos, que participan en este proceso, que la unificación de criterios basados en la evidencia disponible conducirá sin duda a potenciar la calidad asistencial, en términos de eficacia y seguridad.

## III. Objetivos

**Principal:** Valorar el grado de seguimiento de un protocolo de manejo perquirúrgico de los fármacos antitrombóticos, consensuado en el Comité Hospitalario de Trombosis del Complejo Asistencial de Salamanca. Identificar los principales motivos de manejo inadecuado.

**Secundarios:** Evaluar el impacto clínico, en términos de complicaciones tromboticas, hemorrágicas y muerte, de la no adherencia al protocolo. Conocer en que grupos (de riesgo trombotico/hemorrágico) y que variables se relacionan con la aparición, con mayor frecuencia, de estas complicaciones.

**Terciarios:** Valorar la estancia, como marcador de eficiencia, en función del seguimiento o no del protocolo, en estos pacientes.





---

## **MATERIAL Y MÉTODOS**





## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### IV.1.-Pacientes

Los pacientes seleccionados fueron aquellos que tuvieran por criterio de inclusión: ser mayores de 18 años y estar en tratamiento activo con un anticoagulante o un antiplaquetario, al menos durante un mes previo a las cirugías elegidas. Todos ellos debían haber sido programados para cirugía dentro de las especialidades seleccionadas

Los pacientes que tuvieran ambos tratamientos, los que fueron sometidos a cirugía urgente o cardíaca fueron excluidos del trabajo.

### IV.2.-Diseño

Entre los años 2010 al 2012 elaboramos un protocolo de consenso para el manejo de los fármacos antitrombóticos en el perioperatorio, tanto para los antiagregantes (año 2011) como para los anticoagulantes (año 2012), en el que se hace especial hincapié en los tiempos de retirada o sustitución de fármacos (terapia puente) en el preoperatorio, de acuerdo a las principales guías al respecto<sup>44,115,172</sup> y en los aspectos controvertidos o dudosos en función de un comité de expertos de nuestro hospital, que incluía un anestesiólogo, un hematólogo, un cardiólogo, un neurólogo y el especialista quirúrgico correspondiente en función de la cirugía a tratar.

En los años del estudio tras la difusión hospitalaria del protocolo del manejo periquirúrgico de los anticoagulantes hicimos una intervención educativa en todos los servicios implicados del protocolo periquirúrgico de los antiagregantes/anticoagulantes.

En cuanto al protocolo de fármacos antiagregantes/anticoagulantes se detalla en el **anexo I**.

En ambos se incluyen unas recomendaciones para la clasificación de las cirugías en función de su riesgo de hemorragia y de los pacientes según su riesgo de trombosis y en virtud de las mismas se toma una decisión precisa sobre el manejo de dichos fármacos como vemos en las tablas adjuntas del anexo I.

Realizamos un estudio descriptivo transversal entre los años 2011 al 2013 en el Complejo Hospitalario de Salamanca, hospital de 933 camas, en el que fueron seleccionadas y recogidas historias de pacientes sometidos a cirugía general (que consta

de 62 camas), vascular (16 camas), urología (26 camas), traumatología (58 camas) y otorrinolaringología (con 12 camas). Estas son las especialidades quirúrgicas de mayor representación en nuestro hospital.

Los casos se seleccionaron de forma aleatoria por el número de historia utilizando el programa SPSS 21.0 para la randomización.

El análisis del protocolo se realizó de forma independiente en dos grupos: aquellos que estaban bajo tratamiento anticoagulante (Grupo AVK) y aquellos que estaban bajo tratamiento antiagregante (Grupo APP).

El cálculo del tamaño muestral lo realizamos estimando un seguimiento del protocolo para antiagregantes del 50 % con una desviación de un  $\pm 3.9\%$  y una potencia de un 90 % resultando un tamaño adecuado de 445 pacientes.

Para el grupo AVK el tamaño se calculó para una prevalencia de cumplimiento correcto (adherencia) del 65 % con una desviación de  $\pm 4.5\%$  y potencia del 90%, resultando un tamaño muestral suficiente de 304 pacientes.

El número de pacientes en el grupo AVK fue de 305 y de 446 en el de APP.

En el grupo APP los pacientes fueron recogidos durante los años 2011 y 2014. En el grupo AVK la recogida de datos fue en el año 2012.

Obtuvimos variables (**ver anexo II**) como sexo, edad, antecedentes personales, motivo por el que se había indicado la anticoagulación/antiagregación, tipo y motivo de cirugía, grupo de riesgo de sangrado (bajo/medio/alto), grupo de riesgo de trombosis (bajo/medio/alto), valores de hemograma y bioquímica previos a cirugías, estancia, grado de adecuación de estos pacientes con respecto al protocolo vigente en nuestro hospital para el manejo de antiagregantes/anticoagulantes en el perioperatorio y las variables de eficacia y seguridad, recogidas como objetivos. El seguimiento se realizó a 90 días.

La adecuación o no al protocolo se valoró en el preoperatorio en función de si seguía o no de manera rigurosa las normas de suspensión/mantenimiento de los fármacos o de la terapia puente pre-cirugía.

También se evaluó la reintroducción correcta o no de los mismos tras la cirugía, de forma independiente y no incluyéndose en la evaluación de adherencia por ser estas recomendaciones de escasa reproductibilidad y no estar incluidas en guías actuales de

una forma precisa. Se consideraron como variables independientes o agrupadas a la adherencia preoperatoria.

Para evaluar las complicaciones, tanto de forma agrupada (complicaciones trombóticas+complicaciones hemorrágicas+ muerte) como de forma independiente, se clasificaron a los pacientes como correctos/no correctos en función de si seguían o no el protocolo preoperatorio y en un segundo lugar en función de si seguían las normas de reintroducción de los fármacos antiagregantes/anticoagulantes en el postoperatorio.

Definimos complicaciones a la aparición de trombosis arterial o venosa como eventos isquémicos caracterizados por un déficit neurológico súbito en ausencia de hemorragia cerebral en neuroimagen; de un embolismo periférico o visceral caracterizado por la ocurrencia de una isquemia aguda documentada por angiografía o cirugía en ausencia de enfermedad oclusiva; y una trombosis venosa o embolismo pulmonar documentado por pruebas de imagen.

El síndrome coronario agudo fue incluido como complicación trombótica y definido según las últimas recomendaciones <sup>72,74</sup>.

La gravedad de la hemorragia fue estratificada según los criterios de la “International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)”. Sangrado mayor se consideró aquella hemorragia fatal que causa muerte o sangrado en lugares críticos (intracraneal, retroperitoneal, intraocular o intraarticular), y la clínicamente importante que se produce o en el sitio o en distinto sitio de la cirugía asociada a la caída de la hemoglobina en más de 2 puntos en 24 horas, o que requiere una transfusión no esperada de más de 2 U de hematíes o cirugía o procedimiento angiográfico. Una caída de más de 2 puntos esperada, una autotransfusión, o un hematoma que requiere sólo posponer el inicio de la terapia puente, no se considera una hemorragia mayor y si menor.

Estas recomendaciones son seguida por los artículos de mayor relevancia. <sup>167,170</sup>

### **IV.3.-Aspectos Éticos**

Todos los estudios se realizaron según las directrices de la Declaración de Helsinki y Oviedo. Así mismo, cada paciente firmó un consentimiento informado en el momento de la realización de la cirugía para llevar a cabo este tipo de estudios.

#### **VI.4.-Análisis estadístico**

Realizando previamente un análisis de casos extremos, purgamos la base de datos definitiva de los mismos. Posteriormente, tras valorar la distribución normal de las variables cuantitativas, utilizamos como medidas de tendencia central y dispersión, en caso de normalidad las medias y las desviaciones estándar. Los intervalos de confianza se utilizaron para la expresión de riesgos en los análisis multivariantes. Para las variables cualitativas utilizamos los porcentajes.

Para el estudio de las asociaciones utilizamos los estadígrafos: t de Student, Chi-cuadrado, test de Fisher ó U de Mann-Whitney. Aquellas variables cuyo valor de significación fuera menor de 0.01 en estos análisis y con relevancia clínica, e implicadas directamente en el protocolo a evaluar, se seleccionaron para los modelos de regresión logística multivariante, incluida para la regresión de Cox, eligiendo como variables dependientes aquellas que fueron constituidas como objetivo. Seleccionamos el modelo que mejor discriminaba los casos. El nivel de significación elegido fue de 0.05. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 21.0.





# **RESULTADOS**

---





## **V. RESULTADOS**

### **V.1.-DATOS GENERALES**

Los datos demográficos se muestran en la tabla 6 para los dos grupos. En el grupo APP se analizaron 446 pacientes (edad media de 75 años, 61% varones) y en el grupo de AVK fueron analizados 305 pacientes (edad media de 78 años, 61% varones). La tasa de comorbilidad fue importante en ambos grupos. El motivo más importante para la toma de antiplaquetarios fue la cardiopatía isquémica (41%), mientras que en el grupo de anticoagulantes, el motivo más frecuente fue la fibrilación auricular (56%). El riesgo trombótico en los pacientes del grupo APP fue mayoritariamente bajo (66%), mientras que en el grupo de AVK fue el riesgo trombótico intermedio (46%). El riesgo hemorrágico de la cirugía fue predominantemente intermedio en ambos grupos. La cirugía general y anestesia locorregional fueron dominantes sobre el resto de cirugías o tipo de anestesia.

**Tabla 6.- Datos clínico demográficos de la serie estudiada**

	<b>Grupo APP N = 446 (n)</b>	<b>Grupo AVK N = 305 (n)</b>
Edad (media (ds)) años	75.17 (10.74)	78.58 (9.96)
Sexo	61 % varones	61.3% varones
<b>Comorbilidad</b>		
Ninguna	15%(67)	4.6 % (14)
Cardiaca	28.3(126)	44.3%(135)
Vascular	8.5%(38)	10.2% (31)
Respiratoria	2%(9)	5% (9)
Renal	2.9%(13)	1.5% (5)
Endocrina	7.6 % (34)	3.3%(10)
Tumoral	17%(76)	7.3% (24)
Neurológica	9.9%(44)	9% (6)
Mixta	8.5% (39)	21% (66)
Índice de Charlson (media ± ds)	5.3 (1.8)	5.50(1.96)
<b>Analítica (media ± ds)</b>		
Hb pre cirugía	13.52 (2) g/dl	13.19 (1.92) g/dl
Plaquetas pre cirugía	224 (78) *10 <sup>3</sup>	212 (75.7) *10 <sup>3</sup>
Aclaramiento de creatinina	78.25 (58) ml/min/m <sup>2</sup>	72.33 (26) ml/min/m <sup>2</sup>
<b>Medicación</b>		
Acetil salicílico	88.6 % (395)	
Acetil salicílico+clopidogrel	11.4% (46)	
Acenocumarol o warfarina		99.01% (302)
ACOD		0.32% (1)
Otros		0.64% (2)
<b>Indicación antiagregante/anticoagulante</b>		
Prevención primaria	33% (147)	1.3% (4)
Cardiopatía isquémica	41% (183)	7% (2.3)
Accidente cerebrovascular	12.6% (56)	0.7% (2)
Vasculopatía periférica	9.9% (44)	56.4% (172)
Fibrilación auricular		10.2% (31)
Valvulopatía		11.5% (35)
ETV		12.1% (37)
Mixta	3.4% (15)	5.6% (17)
Otros		
<b>Riesgo trombotico</b>		
Bajo	66.8% (298)	30.9 % (93)
Intermedio	19.5% (87)	46.5 % (140)
Alto	13.5% (60)	12.4 % (68)
<b>Riesgo hemorrágico</b>		
Intermedio	74.7% (333)	83 % (253)
Alto	14.5% (65)	11.8 % (36)
Bajo	10.8% (48)	5.2 % (16)
<b>Especialidad quirúrgica</b>		
Cirugía general	26.2 % (117)	36.7% (112)
Cirugía vascular	14.7 % (63)	9.5% (29)
Traumatología	35.7 % (159)	31.5% (96)
Urología	19.1 % (85)	17% (52)
Otorrinolaringología	4.7 % (22)	5.2% (16)
<b>Tipo de anestesia</b>		
Locorregional	58.7%(262)	57.9% (176)
General	32.2%(143)	30.9%(94)
Combinada	6.7% (30)	5.3%(16)
Otras	1.8%(8)	5.9% (18)

APP: Antiagregantes; AVK: Anticoagulantes; ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

En la tabla 7 se muestran los resultados globales para los dos grupos (APP y AVK), en cuanto a adherencia al protocolo, complicaciones trombóticas, hemorrágicas, mortalidad y estancia hospitalaria. La adherencia al protocolo fue mayor en el grupo de AVK (73%) que en el grupo de APP (46.4%). La proporción de complicaciones trombóticas fue del 4.4% en el grupo de APP y del 2.3% en el grupo AVK. En la misma línea, las complicaciones hemorrágicas fueron superiores en el grupo APP que en el grupo AVK (14.8% y 13.1%, respectivamente). La estancia media hospitalaria en los pacientes antiagregados que recibieron una cirugía no cardíaca electiva fue de 7.35 días. En el grupo de AVK, la estancia media hospitalaria fue de 8.42 días.

<b>Tabla 7.- Resultados globales para los dos grupos.</b>		
	<b>Grupo APP n= 446 (n)</b>	<b>Grupo AVK n= 305 (n)</b>
Seguimiento correcto protocolo (adherencia)	46.4 % (206)	73.4 (224)
Tiempo de suspensión fármacos (días media ± ds)		
0	3.61(3.56)	4.03(3.55)
1-3	41.9% (187)	3.6% (11)
4-5	6.7% (30)	67.4 % (207)
6-7	16.7% (75)	13.4% (41)
>7	27.6% (123)	8.5%(26)
	7% (31)	6.1%(19)
Reintroducción apropiada del antiagregante/heparina		
Si		
No	54.9%(225)	74% (220)
	37.4%(220)	22% (64)
Complicaciones trombóticas y tipo	4.4% (21)	
SCA	2 % (9)	2.3% (7)
ACV/AIT	2.2%(10)	0.3% (1)
TVP/TEP	0.2%(2)	1.3% (4)
		0.6% (2)
Complicaciones hemorrágicas y tipo	14.8 % (64)	13.1 % (40)
Mayores	8.5 % (38)	12.8 % (36)
Menores	6.3 % (28)	1.3 % (4)
Mortalidad y causas	2.5 % (11)	12.9% (39)
Hemorrágica	0 (0)	7.7% (3)
Trombótica	9.1% (1)	5.12% (2)
Infecciosa	63.6% (7)	43.6% (17)
Otros	27.3%(3)	43.6% (17)
Año de seguimiento		
2011	58.3% (259)	0
2013/14	41.5% (185)	305
Estancia (media (ds)) días	7.35 (5.72)	8.42 (7.61)
2011	7.80 (6.03)	
2013/14	6.71(5.21)	

APP: Antiagregantes; AVK: Anticoagulantes; SCA: Síndrome coronario agudo; ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; TVP: Trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar.

## V.2.-GRUPO APP.

### Objetivo principal.

#### Adherencia al protocolo

La adherencia al protocolo **en el grupo de APP** se da en un 46.4% (n =206). En el año 2011 el seguimiento correcto fue del 42.1% (n=109) y en los años 2013 y 2014, tras la intervención educativa, la adherencia al protocolo mejoró de manera significativa al 52.4% (n =97) (p=0.03).

#### Causas de seguimiento incorrecto del protocolo

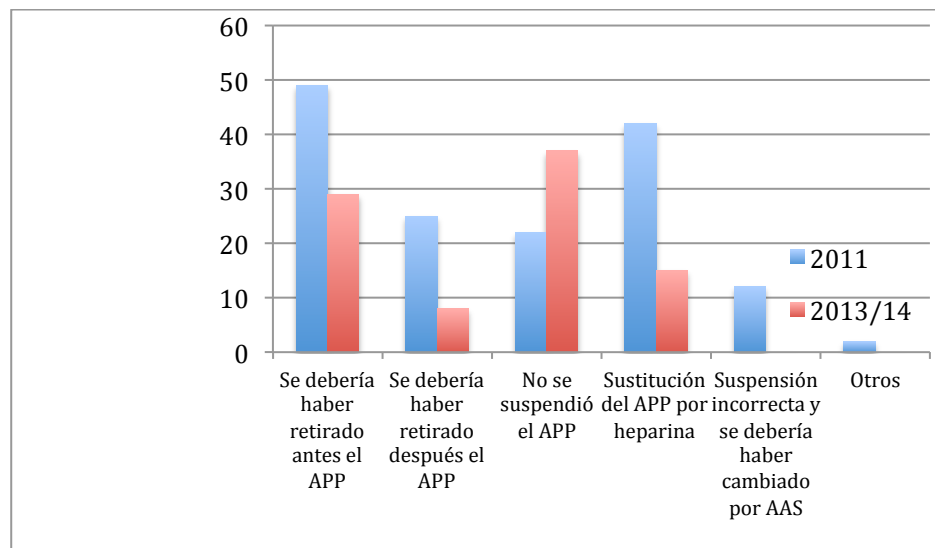
La causa más frecuente de no adherencia al protocolo en el grupo APP fue la suspensión en tiempo inadecuado, esto es “se debería haber suspendido **antes** la medicación antiagregante plaquetaria” en un 32.5% (n=78), seguida de la “no suspensión del antiagregante plaquetario” en un 23.8% (n=57) (cuando se debería haber suspendido el AAP). Otros motivos de manejo inadecuado del AAP en la peri cirugía fueron: “sustitución del antiagregante por una terapia puente con heparina” en un 23.3% (n=56), y de “se debería haber suspendido **después** el fármaco AAP” en un 13.8% (n=33). La “suspensión inadecuada y **se debería haber cambiado el fármaco a AAS**” se dio en 11 casos (4.6%). “Otros” como causa de inadecuación se dieron en 5 casos (2.1%).

En 2011 sigue siendo la primera causa de incorrección “se debería haber suspendido **antes** la medicación”, con un 32.0% (n=49) frente a un 33.3% (n=29) en el periodo 2013/14, donde pasa a la segunda causa de incumplimiento del protocolo. En el año 2013/14 la primera causa de inadecuación es que “el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido” (41.5% 2013 vs 13.7 % 2011). La “sustitución del antiagregante por heparina” se da en el año 2011 en un 27.6% (segunda causa en frecuencia de este año) frente a un 16.1% en el 2013/14. El motivo “se debería haber suspendido **después** la medicación” en el año 2011 se da en el 16.3 % y en el 2013/14 en el 9.2 %.

La causa de incorrección “suspensión inadecuada y se debería haberse cambiado el fármaco a AAS” se da en el año 2011 en un 7.2% de los casos, sin evidenciarse en el

2013/14. “Otros” como causas de fallo en la realización del protocolo se dan en el año 2011 en un 3.3 % sin encontrarse en el año 2013/14.

Estos resultados los podemos ver en la figura siguiente.



**Figura 3.- Causas de no adherencia por año de seguimiento grupo APP**

Los días de suspensión del antiagregante plaquetario en función de las causas de no adherencia al protocolo quedan reflejadas en la tabla 8.

**Tabla 8.- Días de suspensión por causa de no adherencia.**

Motivo de inadecuación	Días de suspensión del antiagregante (n)	
“Se debería haber suspendido antes el AAP”	4-5 días	58.4% (45)
	1-3 días	10.4% (8)
	7 días	8.6% (22)
	> 7 días	1.3% (1)
“Se debería haber retirado después el AAP”	1-3 días	2.1% (4)
	4-5 días	24.2% (8)
	7 días	28.6% (22)
	> 7 días	24.2% (8)
Sustitución de antiagregante por heparina	1-3 días	25.9%(14)
	4-5 días	14.8% (5)
	7 días	32.5%(19)
	>7 días	14.8% (8)

AAP: Antiagregante plaquetario

Cuando la causa de incorrección fue “se debería haber suspendido **antes** la medicación” en **el 2011** se suspendió 5 días en el 63.2%, 7 días en el 24.5% y 3 en el 8.2%. En el **2013** 50%, 35.7% y 10.7%, son los porcentajes de las suspensiones a los 5, 7 y 3 días.

Cuando la causa de suspensión incorrecta fue “se debería haber suspendido **después** la medicación” En el año **2011** los porcentajes fueron un 36 % para la suspensión en 7 días y un 24% para la suspensión 5 ó más de 7 días. En el año **2013** fueron 37 %, 25% y 25%, respectivamente.

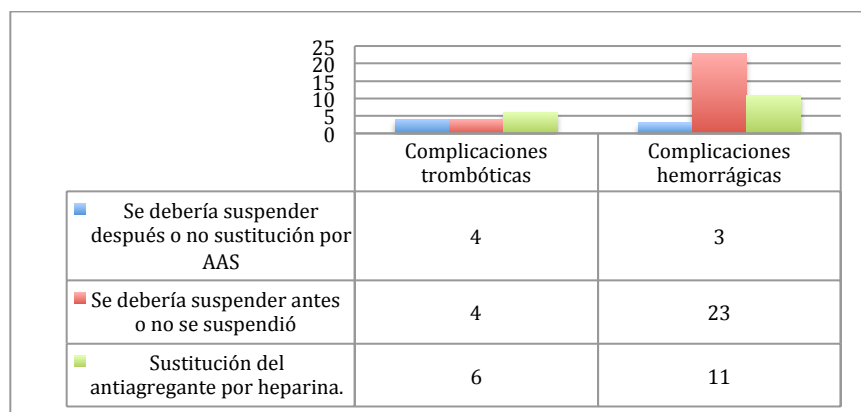
Si el motivo de inadecuación fue “sustitución del antiagregante **por heparina**” En el año **2011** estos porcentajes fueron 32.5% (7 días), 20% (3 días) y 17.5% (5 ó > 7 días) respectivamente. En el **2013** 42.9% para las suspensiones de 7 y 3 días y 7.1 % para las de 5 o > 7 días.

En el año **2011** la causa “suspensión inadecuada y se debería haberse cambiado el fármaco a AAS” suspende el antiagregante a los 5 días en 2 pacientes (22.2%), a los 7 en 5 (55.6%) y 1 (11.1 %) más de 7 días. En el 2013 esta causa no se recogió en ningún paciente.

### **Relación de causas de manejo inadecuado con complicaciones trombóticas/hemorrágicas**

La causa más habitual de manejo inadecuado del protocolo que se relaciona con la aparición de **hemorragia** es “se debería haber suspendido **antes** la medicación” o “el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido” (n= 135) donde la hemorragia aparece en un 63% (n=23), en relación a todas las causas. La comparación con las otros motivos no muestra diferencias (p=0.06), como observamos en la figura 4.

La causa de inadecuación más frecuente que se relaciona con las **complicaciones trombóticas** es “sustitución del antiagregante **por heparina**” (n=56) que se produce en 6 pacientes (42% de todas las causas) sin encontrar diferencias con el resto de motivos (p=0.24).



**Figura 4.- Complicaciones por causa de inadecuación**

### Grupos de riesgo hemorrágico/trombótico asociados al manejo inadecuado

A la hora de identificar en **que grupos de riesgo** tanto hemorrágicos como trombóticos la adherencia al protocolo es adecuada/inadecuada encontramos que para **el riesgo hemorrágico**, de forma global, en los clasificados de bajo riesgo se siguen las indicaciones adecuadamente en un 71% (n=34), pero si el riesgo es moderado o alto, la adherencia se constata en un 43.1% (n=143) o 45.3% (n=29) (p=0.00) de los pacientes, respectivamente.

En el año 2011 los porcentajes de adherencia fueron 61%, 40% y 42% (p=0.23) respectivamente para los riesgos bajo, moderado y alto; y en el año 2013/14 76%, 47.3% y 50% (p=0.01), para los mismos grupos.

Para **el riesgo trombótico** el manejo los casos englobados dentro del bajo riesgo fue adecuado en un 36.1%; para los de riesgo intermedio en un 69% y para los de alto riesgo un 63.3% (p= 0.00).

En el año 2011, 33%, 58.3% y 55.3% (p=0.00) son los porcentajes de adecuación al protocolo en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo; y en 2013/14 93%, 93% y 77.6% (p=0.00) son los porcentajes de correcto prescripción en cada grupo de riesgo.

### Causas de no adherencia por grupos de riesgo

En la tabla 9 se muestran las causas de no adherencia por grupo de riesgo hemorrágico y trombótico en orden decreciente de aparición. En todos los grupos de riesgo hemorrágica el principal motivo de no adherencia al protocolo fue “se debería haber suspendido antes el AAP ”. Sin embargo, el principal motivo de no adherencia al protocolo varía en función del riesgo trombótico.

<b>Tabla 9.- Causas de no adherencia por grupo de riesgo</b>		
<b>Riesgo hemorrágico</b>	Causas de no adherencia	% (n)
Bajo	“se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación”	28.6% (4)
	“se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación”	28.5% (4)
	“sustitución del antiagregante <b>por heparina</b> ”	28.6% (4)
	“no suspensión de antiagregantes”	14.3% (2)
Moderado	“se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación”	29.5% (56)
	“el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido”	25.8% (49)
	“sustitución del antiagregante <b>por heparina</b> ”	24.7% (47)
	“se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación”	12.6% (24)
Alto	“se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación”	50% (18)
	“el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido”	16.7% (6)
	“sustitución del antiagregante <b>por heparina</b> ”	13.9% (5)
	“se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación”	13.9% (5)
	“suspensión inadecuada y se debería haberse cambiado el fármaco a AAS”	5.8% (11)
<b>Riesgo trombotico</b>		
Bajo	“se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación”	40% (76)
	“el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido”	28.9% (55)
	“sustitución del antiagregante <b>por heparina</b> ”	21.1% (40)
	“se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación”	7.4% (14)
	“suspensión inadecuada y se debería haberse cambiado el fármaco a AAS”	1.1% (2)
Moderado	“se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación”	52% (14)
	“sustitución del antiagregante <b>por heparina</b> ”	18.5% (85)
	“suspensión inadecuada y se debería haberse cambiado el fármaco a AAS”	
	“se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación”	14.8% (5)
		7.4% (2)
Alto	“sustitución del antiagregante <b>por heparina</b> ”	47.8% (11)
	“suspensión inadecuada y se debería haberse cambiado el fármaco a AAS”	
	“se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación”	21.7% (5)
	“el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido”	21.7% (5)
		4.3% (1)

AAP: Antiagregante plaquetario

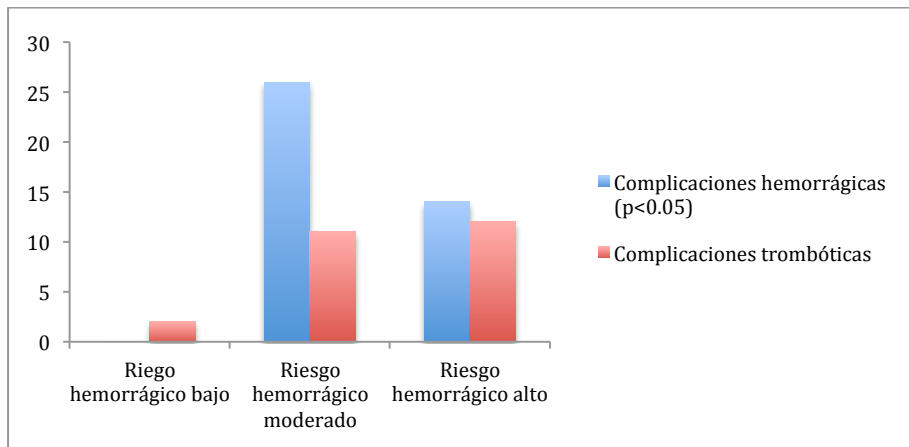
### **Complicaciones tromboticas / hemorrágicas en relación al manejo inadecuado, según grupos de riesgo trombotico/hemorrágico.**

En el grupo de no cumplimiento del protocolo, con respecto al **riesgo hemorrágico**, **las complicaciones** tromboticas se dan en el de bajo riesgo en un 100% (n=2); en el de riesgo intermedio en un 70 % (n=26) aparecen complicaciones hemorrágicas y en el de alto riesgo en un 53% (n=14).



Las diferencias entre grupos, para las complicaciones hemorrágica, no son debidas al azar ( $p=0.00$ ).

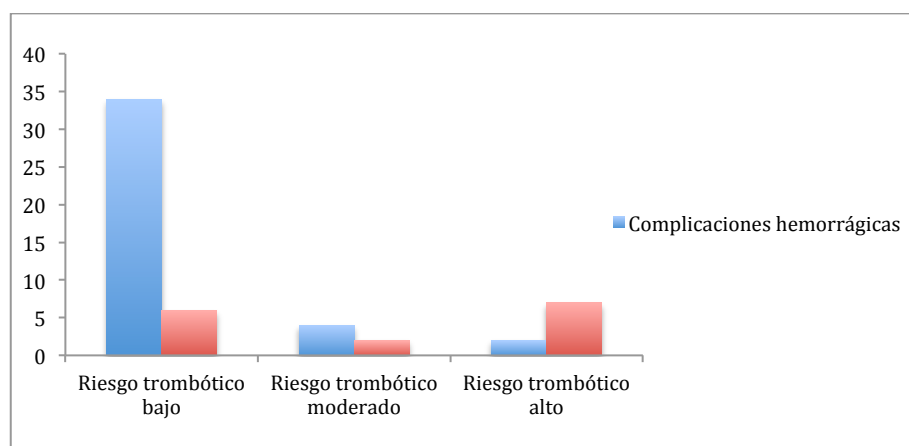
Las diferencias en las complicaciones trombóticas, según grupos de riesgo, son debidas al azar ( $p=0.48$ ).



**Figura 5.- Complicaciones trombóticas/hemorrágicas por grupos de riesgo hemorrágico**

En el grupo de no adherencia para **el riesgo de trombosis** la complicaciones hemorrágicas en el estrato de bajo riesgo se observaron en un 84% ( $n=34$ ); en el de riesgo intermedio las hemorragias aparecen en un 63% ( $n=4$ ); y en el de alto riesgo las complicaciones trombóticas 77.7% ( $n=7$ ).

Las diferencias para las complicaciones hemorrágica, según grupos de riesgo trombótico, son debidas al azar ( $p=0.35$ ) y para las complicaciones trombóticas, según grupos de riesgo, no son debidas al azar ( $p=0.00$ ).



**Figura 6.- Complicaciones trombóticas/hemorrágicas por grupos de riesgo trombótico**

### Otras variables asociadas a la falta de adherencia al protocolo

La distribución del cumplimiento terapéutico según las variables clínico-demográficas recogidas se presenta en la tabla 10. La adherencia es más frecuente en los varones (51%) y en el grupo de edad de menores de 76 años (49%). Ni la comorbilidad ni el motivo de toma de antiagregantes parecen tener relación con la adherencia. Si que se observa mejor adherencia si toma dos antiagregantes (61%) que uno (44%).

<b>Tabla 10.- Distribución de la adecuación según las variables demográficas y patología previa.</b>		
Variable	Pacientes con protocolo correcto (n)	Significación (correcto vs no correcto)
<b>Sexo</b>		p = 0.01
Varones	51.3 % (140)	
Mujeres	38.6 % (66)	
<b>Edad</b>		p = 0.04
< 76 años	49.3 % (102)	
≥ 76 años	43.9 % (104)	
<b>Comorbilidad</b>		p = 0.07
Ninguna	33.6 % (22)	
Cardiaca/Vascular	47.6 % (78)	
Respiratoria	77.8 % (7)	
Neurológica	40.9 % (18)	
Endocrina	41.2 % (14)	
Renal	53.8 % (7)	
Tumoral	50.7 % (38)	
Mixta	57.9 % (22)	
<b>Motivo de toma de antiagregantes</b>		p = 0.16
Prevención primaria	37.7 % (55)	
Cardiológica	50 % (91)	
Neurológica	50 % (28)	
Vascular venoso	52.3 % (8)	
Vascular arterial	53.3 % (23)	
<b>Tipo de antiagregación</b>		p = 0.04
Simple	44.5 % (175)	
Doble	60.9 % (289)	

En la tabla 11 observamos las variables quirúrgico/anestésicas y su relación con la adherencia, siendo esta mejor en los pacientes de cirugía vascular (60%) y cuando se realiza una técnica anestésica poco habitual (87%). El tiempo de suspensión de los fármacos antiagregantes en el grupo de manejo adecuado fue de 3.06(3.6) días y en el de inadecuado 4.08 (3.5) ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 11.-Adecuación del protocolo en función de las variables quirúrgico/anestésicas**

Variable	Pacientes con protocolo correcto (n)	Significación (correcto vs no correcto)
Tipo de cirugía		$p = 0.00$
General	43.6 % (51)	
Vascular	60.3 % (38)	
Traumatológica	34.8 % (55)	
Urológica	54.8 % (46)	
Otorrinolaringológica	72.7 % (16)	
Tipo de anestesia		$p = 0.05$
General	52.4% (75)	
Regional	43.5 % (113)	
Mixta	26.7% (8)	
Otros	87.5 % (7)	

Utilizando un **análisis multivariante**, e incluyendo las posibles variables que se relacionan con el manejo adecuado/inadecuado del protocolo para el grupo APP de forma preoperatoria obtenemos los resultados de la tabla 12.

Apreciamos que solamente hay diferencias para la adherencia al protocolo en función del tipo de especialidad quirúrgica, del grupo de riesgo al que pertenezca y del año de evaluación del protocolo, controlando por las demás variables de la ecuación.

**Tabla 12.- Factores predictores de no adherencia terapéutica**

Variable	B	Sig.	Exp (B)	IC 95 exp (B)
Sexo		0.12		
Varón				
Mujer	-0.39		0.674	0.41-1.12
Edad	-0.01	0.77	1	0.97-1.02
Tipo de cirugía		0.00		
General	-0.41	0.43	0.66	0.24-1.83
Vascular	-0.30	0.34	0.74	0.64-1.37
Trauma	0.49	0.13	1.64	0.86-3.12
Urología	1.45	0.01	4.25	1.42-12.71
ORL				
Riesgo hemorrágico		0.00		
Bajo				
Intermedio	-1.46	0.08	0.23	0.11-0.48
Alto	-0.80	0.05	0.45	0.18-1.11
Riesgo trombótico		0.00		
Bajo				
Intermedio	1.69	0.00	5.40	2.98-9.77
Alto	1.76	0.00	5.81	2.17-15.56
Antiagregación		0.39		
Simple				
Doble	-0.330	0.39	0.72	0.34-1.52
Año		0.00		
2013				
2011	-0.583	0.01	0.56	0.36-0.86
Constante	1.24	0.12	3.46	

**Objetivos secundarios. Grupo APP.**

**Valoración de la aparición de complicaciones con respecto a la adherencia al protocolo.**

Las complicaciones trombóticas/hemorrágicas/mortalidad (resultado combinado) se dan en el grupo de adherencia al protocolo en un 16.5% (n=34/206) y en el de manejo incorrecto en un 23.1 % (n=55/238) (p=0.08).

Estas mismas complicaciones vistas en el año 2011 frente a las del año 2013-14 las mostramos en la tabla 13.

<b>Tabla 13.- Complicaciones totales por año de seguimiento</b>			
Adherencia perioperatoria	Años	Complicaciones (Trombóticas/hemorrágicas/muerte)	Significación
Apropiada	2011	18 (16.5 %)	p =1
	2013/14	16 (16.5 %)	
Inapropiada	2011	31 (20.7 %)	p =0.26
	2013/14	24 (27.3 %)	
Todos las adherencias	2011	49 (18.9%)	p=0.55
	2013/14	40 (21.6%)	

Los resultados, al valorar las complicaciones trombóticas y hemorrágicas de forma independiente y por años de seguimiento, en función de la adherencia o no al protocolo, las encontramos en la tabla 14.

<b>Tabla 14.- Complicaciones trombóticas y hemorrágicas por año de seguimiento y adherencia al protocolo.</b>					
Adherencia perioperatorio	Años	Complicaciones trombóticas	Sig.	Complicaciones hemorrágicas	Sig.
Apropiada	2011 / 14	7 (3.4 %)	p=0.19	23 (11.2 %)	p=0.09
Inapropiada	2011 / 14	15 (6.3 %)		40 (16.8 %)	
Apropiada	2011	4 (57.1 %)	0=0.80	13 (56.5 %)	p=0.83
	2013/14	3 (42.9%)		10 (43.5 %)	
Inapropiada	2011	10 (66.7 %)	p=1	22 (55 %)	p=0.28
	2013/14	5 (33.3%)		18 (45 %)	

Porcentajes referidos a las complicaciones por adherencia y por años.

En cuanto al tipo de hemorragias que se producen, las menores, si el protocolo se sigue de forma adecuada, se dan en un 6.1% (n=12) de los casos y si se hace de forma incorrecta en un 7.1% (n=15) (p=0.70). Para las hemorragias mayores observamos que si el protocolo se cumple aparecen en un 5.2% (n=10) de los casos y si no se tiene adherencia al mismo en un 12.6% (n=28) (p= 0.01).

Los resultados de mortalidad global y por año de seguimiento, los mostramos en la tabla 15.

<b>Tabla 15.- Mortalidad por año de seguimiento y adecuación a protocolo</b>			
<i>Manejo perioperatorio</i>	<i>Años</i>	<i>Muerte</i>	<i>Sig.</i>
Apropiado	2011 / 14	4 (1.9 %)	p =0.56
Inapropiado	2011 / 14	7 (2.9 %)	
Apropiado	2011	1 (0.9 %)	p=0.34
	2013 / 14	3 (3.1 %)	
Inapropiado	2011	3 (2 %)	p=0.43
	2013 / 14	4 (4.5 %)	

Porcentajes referidos a la mortalidad por grupo de adherencia y años.

### **Tiempo hasta complicaciones o muerte**

El tiempo medio hasta la aparición de complicaciones trombóticas fue de 31 días (29), apareciendo el 33% de los casos en los primeros tres días. Siendo de 11 (18) para el síndrome coronario agudo y de 44 (29) para AIT/ACV.

Si la adherencia es correcta el tiempo hasta la aparición de trombosis fue de 35.33 (27.92) días frente a si no fue correcta 29 (31.51) (p=0.67)

Para las hemorrágicas, el tiempo medio fue de 5.46 días (11), con el 70% de las mismas en los tres primeros días. En caso de adherencia al protocolo el tiempo hasta la hemorragia fue de 8.91 (17.03) y de 3.54 (4.94) si no respetaban el protocolo (p=0.15)

La muerte apareció a los 22.27 días de media (22.27), falleciendo en la primera semana el 50% de los casos. En caso de adherencia ocurre a los 4.75 (3.30) días frente a 32.30 (34.73) si no la cumple (p=0.08).

### Variables que se relacionan con las complicaciones

La tabla 16 recoge la relación de las distintas variables con las complicaciones trombóticas, hemorrágicas y muerte, en la que observamos que sólo la edad se relaciona con las complicaciones hemorrágicas, siendo estas más habituales en mayores de 76 años (18.9%).

<b>Tabla 16.- Complicaciones en función de variables demográficas.</b>						
	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>p</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>p</i>	<i>Muerte</i>	<i>p</i>
Sexo		0.89		0.04		0.75
Varón	5.1 % (14)		11.7%(32)		2.2%(6)	
Mujer	4.7 % (8)		18.6% (32)		2.9%(5)	
Edad		0.46		0.00		0.19
<76 años	5.8%(12)		9.1% (19)		1.4%(3)	
≥ 76 años	4.2%(10)		18.9%( 45)		3.4%(8)	

Las complicaciones trombóticas se relacionan significativamente con el riesgo trombótico y las hemorrágicas con el riesgo hemorrágico, como vemos en la tabla 17. La muerte no se relaciona con ningún riesgo de forma significativa.

<b>Tabla 17.- Complicaciones en función del riesgo hemorrágico</b>						
	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>p</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>p</i>	<i>Muerte</i>	<i>p</i>
Riesgo hemorrágico		0.45		0.00		0.38
Bajo	6.3% (3)		0		2.1% (1)	
Medio	5.1% (17)		12.6% (42)		3% (10)	
Alto	3.1% (2)		13.8% (22)		0 (0)	
Riesgo trombótico		0.00		0.98		0.64
Bajo	2.3% (7)		14.4% (43)		2.3% (7)	
Medio	2.3% (2)		13.8% (12)		2.3% (2)	
Alto	21.7%(13)		15% (9)		2% (2)	

El tipo de anestesia utilizado no se relaciona con las complicaciones de forma significativa. Si se relacionan de forma no debida al azar, con el tipo de cirugía, observándose con más frecuencia en los procedimientos de cirugía vascular las complicaciones trombóticas (17.5%) y en traumatología las hemorrágicas (24%).

<b>Tabla 18.- Complicaciones en función del procedimiento quirúrgico/anestésico</b>						
	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>p</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>p</i>	<i>Muerte</i>	<i>p</i>
<b>Anestesia</b>		0.51		0.23		0.83
General	4.9% (7)		10.5%(15)		2.8%(4)	
Regional	5.3%(14)		13.3%(4)		2.3%(6)	
Combinada	0 (0)		16%(42)		3.3%(1)	
Otros	12.5% (1)		25%(2)		0	
<b>Especialidad quirúrgica</b>		0.00		0.00		1
General	1.7%(2)		6%(7)		5.1% (6)	
Vascular	17.5% (11)		15.9%(10)		3.2%(2)	
Traumatológica	4.4%(7)		23.9%(38)		1.9% (3)	
Urológica	0		8.2%(7)		0	
Otorrino	9.1% (2)		9.1%(2)		0	

Las complicaciones trombóticas se relacionan con la patología previa que motiva su indicación, siendo más frecuente si esta es patología arterial periférica (18%) y si toma doble antiagregación (13%).

Las complicaciones hemorrágicas se relacionan solamente con el número de antiagregantes indicados, siendo más frecuentes en los que se les administra doble terapia (28%).

La muerte no se relaciona con estas variables de forma significativa.

El resto de variables y sus relaciones las podemos apreciar en la tabla 19.

El índice de Charlson es de 7.12 (2.50) para los que fallecen y 5.29 (1.78) para los que sobreviven ( $p=0.00$ ). Para las complicaciones hemorrágicas el índice fue de 5.30 (1.83) en el grupo sin complicaciones y de 5.55 (1.73) en el que las padecieron ( $p=0.30$ ). Las complicaciones trombóticas aparecieron cuando el índice de Charlson fue de 5.50 (1.69) y no aparecieron si el índice era de 5.32 (1.83) ( $p=0.65$ ).



**Tabla 19.- Complicaciones en función de la patología y tratamiento previo**

	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>p</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>p</i>	<i>Muerte</i>	<i>p</i>
Motivo toma antiagregantes		0.00		0.56		0.49
Primario	4.1% (6)		12.2% (18)		1.4% (2)	
Cardiológico	3.8% (7)		16.9% (31)		2.7% (5)	
Cerebral	1.8% (1)		10.7% (6)		3.6% (2)	
Vascular venoso	0		6.7% (1)		0	
Vascular arterial	18.2% (8)		15.9% (7)		4.5%(2)	
Comorbilidad		0.91		0.14		0.38
Ninguna	4.5% (3)		14.9%(10)		0 (0)	
Cardiaca/Vascular	5.8% (9)		22 % (30)		1.8% (3)	
Respiratoria	0		0		0	
Neurológica	2.3% (1)		9.1% (4)		4.5% (2)	
Endocrina	8.8% (3)		11.8% (4)		5.9% (2)	
Renal	7.7% (1)		23.1%(3)		7.7% (1)	
Tumoral	0		6.6%(5)		2.6% (2)	
Mixta	13.2% (5)		21.1% (8)		2.6% (1)	
Tipo antiagregantes		0.00		0.00		0.65
Simple	6.8% (15)		12.9%(51)		2.8%(11)	
Doble	13% (6)		28.3%(13)		0(0)	
Stent fármaco		0.89		0.18		0.61
Si	5.4% (2)		26.6% (8)		0%(0)	
No	4.9% (20)		13.7% (56)		2.7% (11)	

El tiempo de suspensión de la terapia no se relaciona con las complicaciones. Sólo lo hace si se administra terapia puente con heparina de forma indebida, dónde aparecen más complicaciones hemorrágicas (25%) que si no se administra (8%). El resto de estas variables se contempla en la tabla 20.

**Tabla 20.- Complicaciones en función de días de suspensión y terapia puente utilizada**

	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>p</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>p</i>	<i>Muerte</i>	<i>p</i>
Días sin antiagregantes		0.31		0.97		0.12
0	5% (10)		14.4% (27)		3% (8)	
1-3	10% (3)		13.3% (4)		0% (0)	
4-5	4% (3)		13.3% (10)		1.3% (1)	
6-7	4.1% (5)		13.8% (17)		1.6% (2)	
>7	3.2% (1)		19.4% (6)		0% (0)	
Terapia puente con heparina		0.20		0.00		0.54
Si	6.7% (11)		24.8% (41)		3% (5)	
No	3.9% (11)		8.2% (23)		2.1% (6)	

## Discusión general

Las complicaciones trombóticas aparecieron si los antiagregantes se suspendieron a los 3.27 (3.9) días de media. No hubo complicaciones si la suspensión se realizó a los 3.63 (3.5) ( $p=0.65$ ).

Para las complicaciones hemorrágicas, los días de suspensión del antiagregante fueron 3.68 (3.7) de media y en los que nos las tuvieron 3.60 (3.5) ( $p=0.86$ ).

La muerte se produjo en aquellos que habían retirado el antiagregante a los 1.73 (3.0) días y sobrevivieron los que lo retiraron, a los 3.66 (3.5) ( $p=0.08$ ).

Las complicaciones trombóticas son más frecuentes si la terapia reintroducida se hace a dosis terapéuticas (17.6%). Las complicaciones hemorrágicas se relacionan de forma significativa con todas las variables de la tabla 21. La muerte no lo hace con ninguna.

**Tabla 21.- Complicaciones en función de la reintroducción postoperatoria de la heparina y antiagregantes.**

	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>p</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>p</i>	<i>Muerte</i>	<i>p</i>
Reintroducción heparina		0.9		0.00		0.32
Correcta	4.9% (16)		10.3% (34)		3% (10)	
Incorrecta	5.1% (6)		25.6% (30)		0.9% (1)	
Días reintroducción Heparina		0.71		0.00		0.2
Día 0	3.7% (5)		5.1% (7)		2.2% (3)	
Día 1	5.5% (8)		25.5% (37)		0.7% (1)	
Día 2	5.5% (9)		12.1% (20)		4.2% (7)	
Tipo de heparina reintroducida:		0.03		0.02		0.52
No reintroducida/No precisa	3.1% (4)		6.2% (8)		1% (2)	
Dosis profiláctica	5% (15)		17.7% (53)		3% (9)	
Dosis terapéutica	17.6% (3)		17.6% (3)		0 (0)	
Reintroducción antiagregante		0.17		0.00		0.14
Correcta	3.6% (8)		9.8% (22)		1.3% (3)	
Incorrecta	6.4% (14)		19.1% (42)		3.6% (8)	

Dos de los fallecidos (9.1%) habían presentado complicaciones trombóticas y 9 (2.1%) no ( $p=0.28$ ). La muerte se da en un paciente de los que presentan complicaciones hemorrágicas (1.6%) y en 10 (2.6%) de los que no ( $p=0.15$ ).

Las variables cuantitativas para las complicaciones y la mortalidad se describen en la tabla 22. La hemoglobina se relaciona con las complicaciones hemorrágicas y muerte.

**Tabla 22.- Influencia de la cifra de hemoglobina, plaquetas, bleed Maps score y aclaramiento de creatinina en las complicaciones periquirúrgicas**

	Hemoglobina (gr/dl) x (Ds)	Plaquetas (* 10 <sup>3</sup> /micr) x (Ds)	BleedMaps Score	Aclaramiento creatinina (ml/Kg/m <sup>2</sup> )
Complicaciones trombóticas	13.6 (1.94)	219 (79)	0.18 (0.5)	109.4(228.8)
Si	12.7 (2.05)	224 (78)	0.61 (1.06)	76.61(29.23)
No	0.06	0.79	0.62	0.16
Complicaciones hemorrágicas	12.90 (2.12)	230 (94)	0.56(1.15)	73.24 (33.12)
Si	13.63 (1.96)	223 (75)	0.59 (1.03)	79 (61.21)
No	0.01	0.49	0.83	0.46
Muerte	12.66 (1.79)	227(95)	1.15 (1.24)	86.14 (113.9)
Si	13.67 (2)	223(74)	0.49 (0.97)	76.88 (29.55)
No	p 0.00	p 0.72	p 0.16	p 0.236

La distribución de variables en relación con las complicaciones trombóticas, para el **análisis multivariante para las complicaciones trombóticas** lo observamos en la tabla 23. En ella apreciamos que el riesgo trombótico aumenta la frecuencia de sangrados y que la no adherencia al protocolo está en el límite de la significación, para estas complicaciones.

**Tabla 23.- Análisis multivariante pre para las complicaciones trombóticas**

Variables	B	Sig.	Exp (B)	IC 95 exp (B)
Hemoglobina	-0.06	0.64	0.94	0.73-1.21
Riesgo trombótico		0.00		
Bajo	-2.46	0.00	0.08	0.02-0.31
Medio	-2.69	0.09	0.10	0.02-0.56
Alto				
Especialidad quirúrgica	0.11	0.64	1.12	0.69-1.82
Indicación antiagregante	0.08	0.56	1.08	0.83-1.43
Antiagregación		0.19	2.27	0.67-7.63
Simple	-0.82			
Doble				
Adherencia al protocolo		0.05		
No	1.06		2.88	0.98-8.52
Si				
Constante	-1.04	0.60	0.35	

Las variables que se relacionan con las **complicaciones hemorrágicas** de forma independiente son la edad, los niveles preoperatorios de hemoglobina, el número de antiagregantes, el riesgo hemorrágico y la adherencia al protocolo, según podemos observar en la tabla 24.

<b>Tabla 24.- Análisis multivariante complicaciones hemorrágicas grupo APP.</b>				
<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Sexo (varón/mujer)	-0.18	0.55	0.83	0.46-1.51
Edad (<76/≥76)	-0.84	0.01	0.44	0.23-0.83
Hemoglobina	-0.18	0.02	0.83	0.71-0.97
Número antiagregantes (uno/dos)	-1.36	0.00	0.26	0.11-0.57
Riesgo hemorrágico (bajo e intermedio/alto)	-1.55	0.00	0.20	0.10-0.40
Adherencia al protocolo				
No	0.91		2.49	1.08-5.73
Si		0.03		
Constante	2.43	0.05	11.43	

Las variables que se relacionan con las **complicaciones hemorrágicas** de forma independiente son la edad, los niveles preoperatorios de hemoglobina, el número de antiagregantes, el riesgo hemorrágico y la adherencia al protocolo, según podemos observar en la tabla anterior.

El análisis multivariante que tiene como variable dependiente la mortalidad a los 90 días está detallado en la tabla 25.

La probabilidad de muerte solamente se relaciona con la comorbilidad. La adherencia al protocolo no se relaciona con la mortalidad a los 90 días.

<b>Tabla 25.-Análisis multivariante para la mortalidad a los 90 días</b>				
<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Hemoglobina	-0.26	0.11	0.77	0.55-1.06
BledMaps score	-0.45	0.87	0.95	0.53-1.69
Comorbilidad de Charlson	0.45	0.00	1.57	1.12-2.20
Complicación hemorrágica (no/si)	0.91	0.40	2.49	0.29-21
Complicación trombótica (no/si)	-1.35	0.13	0.27	0.05-1.49
Adherencia al protocolo (No/si)	2.6	0.69	1.29	0.35-4.74
Constante	-2.82	0.29	0.06	

**Objetivos terciarios. Grupo APP**

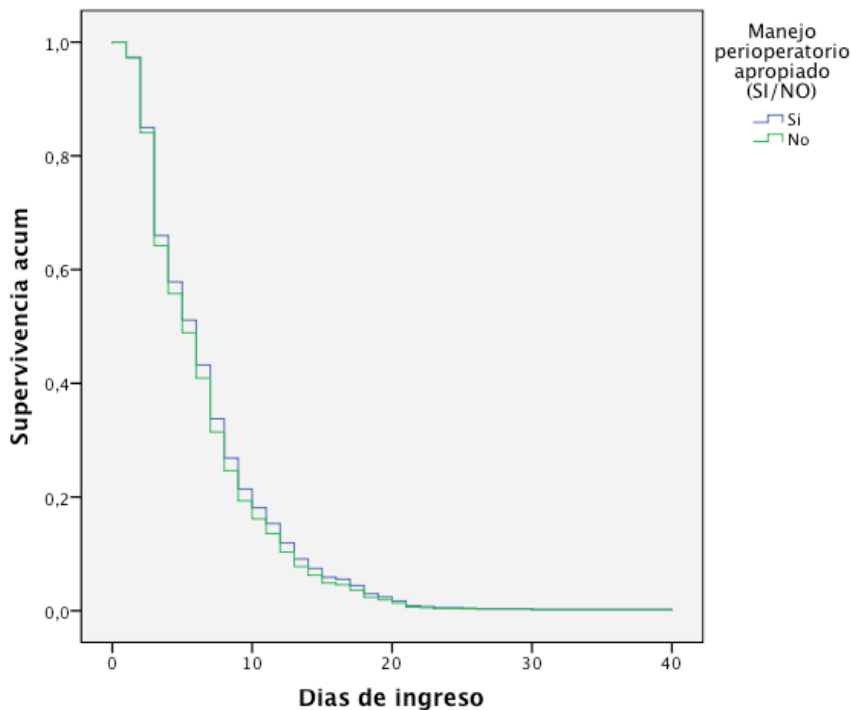
La estancia media del grupo general fue de 7.35 (5.72) días. En el año 2011 fue de 7.8 (6.03) y en el año 2013 de 6.71 (5.21) ( $p < 0.05$ ).

En cuanto a su relación con el cumplimiento o no del protocolo y por años de seguimiento, los resultados se muestran en la tabla 26.

Tabla 26.- Estancia por adherencia al protocolo y año de seguimiento		
	Cumplimiento correcto / Incorrecto	p
Estancia (media (ds)) días	6.85 (5.95) / 7.79 (5.51)	0.08
Estancia		
Año 2011	6.49 (5.20) / 6.94 (5.24)	0.56
Año 2013-14	7.17(6.55) / 8.29 (5.61)	0.14

En la figura 7 vemos la estancia en función de la adherencia al protocolo

**Figura 7.- Estancia en función de la adherencia al protocolo**



Otras variables relacionadas con la estancia se observan en la tabla 27.

<b>Tabla 27.- Variables demográficas relacionadas con la estancia</b>		
	<i>Estancia (días)</i> <i>x (ds)</i>	<i>p</i>
Sexo		0.43
Varón	5.96 (5.96)	
Mujer	5.33 (5.33)	
Edad		0.00
<76 años	6.28(5.31)	
≥ 76 años	8.28(5.91)	

Como vemos en la tabla 28, la estancia aumenta a mayor riesgo trombótico y hemorrágico.

<b>Tabla 28.- Estancia en función del riesgo trombótico/hemorrágico</b>		
	<i>Estancia (días)</i> <i>x (ds)</i>	<i>p</i>
Riesgo hemorrágico		0.00
Bajo	4.23 (6.14)	
Medio	7.57 (5.73)	
Alto	8.51 (4.51)	
Riesgo trombótico		0.00
Bajo	6.88 (5.57)	
Medio	7.23 (5.57)	
Alto	9.87(6.16)	

En la tabla 29 objetivamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de anestesia o cirugía y los días de estancia hospitalaria.

**Tabla 29.- Estancia en función de las variables anestésico/quirúrgicas**

	<i>Estancia (días)</i> <i>x (ds)</i>	<i>p</i>
<b>Anestesia</b>		<b>0.47</b>
General	7.75 (6.63)	
Regional	7.90(4.40)	
Combinada	7.13 (5.32)	
Otros	5.13 (5.25)	
<b>Especialidad quirúrgica</b>		<b>0.46</b>
General	6.06 (5.24)	
Vascular	9.54 (6.11)	
Traumatológica	8.91 (5.28)	
Urológica	4.41 (3.28)	
Otorrino	8.00 (10.08)	

En la tabla 30 observamos la estancia en función de la patología previa, evidenciando que varía en función de la indicación para el antiagregante de forma significativa.

**Tabla 30.- Estancias medias por patología previa e indicación de antiagregante.**

	<i>Estancia (días)</i> <i>x (ds)</i>	<i>p</i>
<b>Motivo toma antiagregantes:</b>		<b>0.00</b>
Primario	6.78 (6.03)	
Cardiológico	7.34 (5.33)	
Cerebral	6.23 (4.67)	
Vascular venoso	6.60 (4.85)	
Vascular arterial	10.73 (6.61)	
<b>Comorbilidad:</b>		<b>0.11</b>
Ninguna	6.16 (4.83)	
Cardiaca/Vascular	7.50 (5.69)	
Respiratoria	5.67 (2.64)	
Neurológica	7.45 (5.49)	
Endocrina	5.68 (4.98)	
Renal	6.38 (4.38)	
Tumoral	7.34 (6.82)	
Mixta	9.79 (7.22)	
<b>Tipo antiagregantes</b>		<b>0.8</b>
Simple	7.38 (5.91)	
Doble	7.15 (4.06)	



El índice de Charlson fue de 5.9 (1.76) para estancia menores a 7 días y de 4.99 (1.77) para mayores a la semana ( $p < 0.05$ ). La estancia es mayor cuanto mayor número de días de suspensión del antiagregante y si se realiza terapia puente con heparina, como observamos en la tabla 31.

<b>Tabla 31.-Estancia en función de variables de terapia puente</b>		
	<i>Estancia (días)</i> <i>x (ds)</i>	<i>p</i>
Días sin antiagregantes		0.00
0	6.78(5.72)	
1-3	8.57(4.71)	
4-5	5.84(4.29)	
6-7	7.89(5.78)	
>7	11.10(7.40)	
Terapia puente con heparina		0.00
Si	10.01 (5.43)	
No	5.78 (5.30)	

En la tabla 32 observamos que si la reintroducción de heparina se hace de forma indebida la estancia media es de 8.92 días ( $p < 0.05$ ), y aumenta si la reintroducción se hace de forma terapéutica o en el primer día del postoperatorio. Si la reintroducción del antiagregante es incorrecta la estancia es de 8.40 días ( $p < 0.05$ ), como vemos en la citada tabla 32.

<b>Tabla 32.- Estancia en función de variables de reintroducción de antiagregantes/heparina.</b>		
	<i>Estancia (días)</i>	<i>p</i>
Reintroducción heparina		0.01
Correcta	6.79 (5.56)	
Incorrecta	8.92 (5.89)	
Días reintroducción Heparina		0.00
Día 0	4.33 (4.94)	
Día 1	9.20 (5.99)	
Día 2	8.21 (5.09)	
Tipo de heparina reintroducida		0.00
No reintroducida/No precisa		
Dosis profiláctica		
• Dosis terapéutica	4.10 (4.77)	
	8.60 (5.52)	
	10.18 (5.99)	
Reintroducción antiagregante		0.00
Correcta	6.33 (8.40)	
Incorrecta	8.40 (5.64)	

En cuanto a las complicaciones, como observamos en la tabla 32, sólo aumentan la estancia de forma significativa, las hemorrágicas (6.90 (5.73) vs 10.00 (4.93)) días.

<b>Tabla 33.- Estancia en función de la aparición de complicaciones y muerte</b>		
	<i>Estancia (días)</i>	<i>p</i>
Complicaciones trombóticas		0.12
No	7.25 (5.73)	
Si	9.18 (5.32)	
Complicaciones hemorrágicas		0.00
No	6.90 (5.73)	
Si	10.00 (4.93)	
Muerte		0.62
No	7.33 (5.75)	
Si	8.18 (5.11)	

Los resultados del análisis multivariante para la estancia se refleja en la tabla 34, donde se evidencia que las principales variables relacionadas con la estancia hospitalaria son, riesgo trombótico, el índice de Charlson y el tipo de terapia de heparina reintroducida.

<b>Tabla 34.- Análisis multivariante de la estancia por probabilidad de alta.</b>				
<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Edad (<76 vs >76 años)	-0.01	0.15	0.99	0.98-1.00
Riesgo hemorrágico		0.06		
Bajo	0.53	0.02	1.71	1.09-2.68
Intermedio	0.17	0.26	1.187	0.88-1.60
Alto				
Riesgo trombótico		0.02		
Bajo	0.46	0.00	1.59	1.15-2.22
Intermedio	0.30	0.12	1.35	0.92-1.98
Alto				
Indicación antiagregantes	-0.12	0.72	0.99	0.93-1.05
Índice comorbilidad de Charlson	-0.87	0.01	0.91	0.86-0.98
Días retirada antiagregante	-0.05	0.20	0.95	0.89-1.02
Reintroducción de heparina (Correcta/ Incorrecta)	0.07	0.65	1.07	0.80-1.45
Días hasta reintroducción de heparina	0.06	0.54	0.94	0.79-1.23
Tipo de heparina reintroducida		0.04		
No reintroducida/no precisa				
Dosis profilácticas	0.47	0.16	1.61	0.84-3.09
Dosis terapéuticas	-0.04	0.87	0.95	0.56-1.64
Reintroducción antiagregantes (Correcta/Incorrecta)	0.08	0.52	0.08	0.86-1.35
Complicaciones hemorrágicas (No/Si)	0.23	0.11	1.26	0.95-1.68
Adherencia al protocolo (No/Si)	-0.01	0.89	0.99	0.80-1.22

### V.3.-GRUPO AVK.

#### Objetivo principal.

#### Adherencia al protocolo

En el **grupo AVK** la adherencia al protocolo de manejo periquirúrgico se da en el 75% de los casos.

#### Causas de seguimiento incorrecto del protocolo

El número total de pacientes con manejo inadecuado fue de 76 (25 %). La causa más frecuente de seguimiento inapropiado fue la suspensión en tiempo inadecuado 23.6% (n=72).

Cuando la causa de manejo inadecuado fue suspensión en tiempo inadecuado, “se debería haber suspendido **después** la medicación” en 57 (74.9%) pacientes; “se debería haber **suspendido antes** la medicación” en 14 pacientes (18.4%). En 1 paciente se superpuso “suspensión en tiempo inadecuado” y “se utilizó una pauta de heparina incorrecta”. En 5 casos (6.6%) “se utilizó una pauta de heparina incorrecta” como terapia puente para el grupo de riesgo en el que se clasificó al paciente en consulta pre-anestésica, aunque el tiempo de retirada fue correcto.

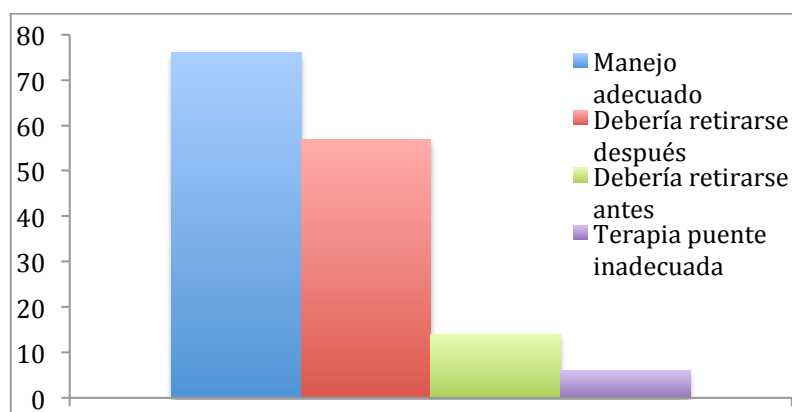


Figura 8.- Distribución de variables para manejo inadecuado

En la tabla 35 vemos los **días de suspensión** de anticoagulantes por motivos de suspensión.

**Tabla 35. Días de suspensión de AVK por motivo de no adherencia.**

Motivo de inadecuación	Días de suspensión del anticoagulante	
	(n)	
"Se debería haber retirado después"	5-7 días	50% (38)
	>7 días	4.9% (19)
"Se debería haber retirado antes"	0 días	14.5% (11)
	1 día	2.6% (2)
	2 días	1.3% (1)
Pauta de terapia puente incorrecta	3 y 4 días	6.6% (5)
	7 días	1.3% (1)

### Relación de causas de manejo inadecuado con complicaciones trombóticas/hemorrágicas

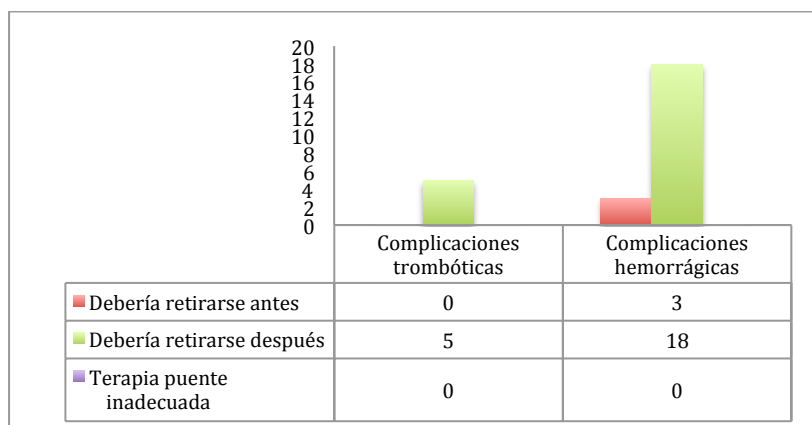
En la figura 9 podemos ver que las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en relación con la causa de inadecuación.

Las **complicaciones hemorrágicas** se dan en 18 casos (86% del total) cuando los AVK "se deberían haber retirado después" (n=57), como primera causa. El grupo de "se debería haber suspendido antes" es menos numeroso (n=14).

No existen diferencias, en el grupo de no adherencia, en función del motivo que las genera (p=0.74).

Se observa que las **complicaciones trombóticas** se dan en el grupo de "se debería haber suspendido después" (n= 57) en 5 pacientes (100% del total) y en las otras causas en ninguno.

Para las complicaciones trombóticas, en el grupo de no adherencia, no existen diferencias en función de la causa que las motiva (p=0.57).



**Figura 9.- Complicaciones hemorrágicas y trombóticas según causa de inadecuación**

### Grupos de riesgo trombótico/hemorrágico asociadas al manejo inadecuado

A la hora de identificar en **que grupos de riesgo** tanto hemorrágicos como trombóticos la adherencia al protocolo es adecuada/inadecuada encontramos que para **el riesgo hemorrágico** el grupo con mejor cumplimiento es el de alto riesgo, donde encontramos una inadecuación del 17% (n=6).

Para el grupo de **riesgo trombótico**, el grupo con mejor cumplimiento es el de bajo riesgo trombótico con una inadecuación del 16% (n=15).

El resto de resultados se muestran en la tabla siguiente.

En la **tabla 36** observamos la adecuación del protocolo por grupo de riesgo trombótico/hemorrágico

<b>Tabla 36.- Adherencia al protocolo por grupo de riesgo trombótico / hemorrágico</b>		
	<i>Adecuación / Inadecuación</i>	<i>sig.</i>
Riesgo hemorrágico		
Bajo	11(69%)/5(31.3%)	p=0.41
Moderado	187(74.2%)/65 (26%)	
Alto	30 (83.3%)/6(16.7%)	
Riego trombótico		
Bajo	78 (84%)/15 (16%)	p=0.00
Moderado	110(79%)/29(21%)	
Alto	40(59%)/28 (41%)	

Como vemos en la tabla 37, la principal causa de inadecuación en todos los grupos es la suspensión precoz de los AVK.

<b>Tabla 37.- Causas de no adherencia por grupo de riesgo</b>			
<i>Causas de no adherencia</i>			<i>% (n)</i>
<b>Riesgo hemorrágico</b>			
• Bajo	"se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación"		80% (4)
	"terapia puente con heparina inadecuada"		20% (1)
	"se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación"		(0)
• Moderado	"se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación"		77% (50)
	"se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación"		17% (11)
	"terapia puente con heparina inadecuada"		6.2% (4)
• Alto	"se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación"		50% (3)
	"se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación"		50% (3)
	"terapia puente con heparina inadecuada"		(0)
<b>Riesgo trombótico</b>			
• Bajo	"se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación"		60% (9)
	"se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación"		20% (3)
	"terapia puente con heparina inadecuada"		20% (3)
• Moderado	"se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación"		90% (26)
	"se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación"		7% (2)
	"terapia puente con heparina inadecuada"		3.4% (1)
• Alto	"se debería haber suspendido <b>después</b> la medicación"		78.6% (22)
	"se debería haber suspendido <b>antes</b> la medicación"		18% (5)
	"terapia puente con heparina inadecuada"		3.6% (1)

### **Complicaciones trombóticas/hemorrágicas en relación al manejo inadecuado, según grupos de riesgo trombótico/hemorrágico.**

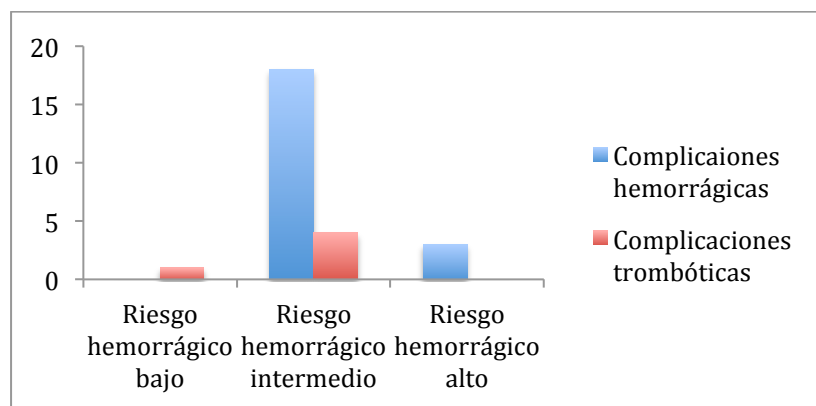
En el grupo de inadecuación para **el riesgo de hemorragia** las complicaciones hemorrágicas se dan con mayor frecuencia en los grupos de riesgo hemorrágico moderado y alto, oscilando entre el 100% (n=4) en el grupo de riesgo alto y el 81% (n=18) en el de riesgo intermedio.

En el grupo de no adherencia para **el riesgo de trombosis** las complicaciones hemorrágicas se dan con mayor frecuencia en todos los grupos, oscilando entre el 100% (n=1) en el grupo de riesgo bajo y el 50% (n=4) en el de riesgo alto.

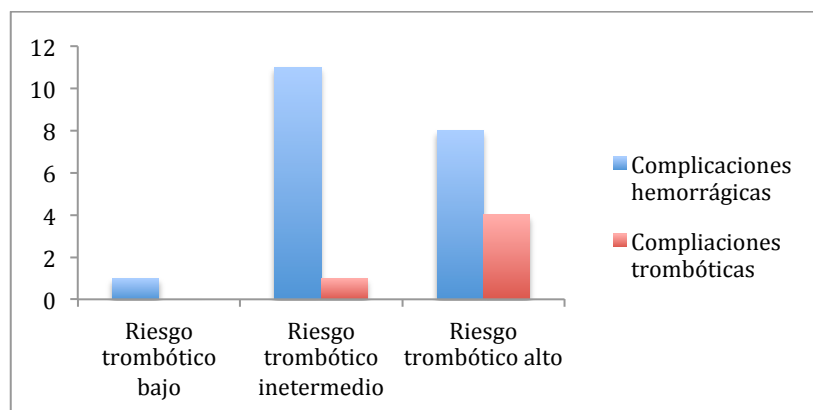
No existen diferencias en las complicaciones ni trombóticas ( $p=0.38$ ) ni hemorrágicas ( $p=0.18$ ) entre los grupos de riesgo hemorrágico.

Para los grupos de riesgo trombótico no existen diferencias en la aparición de hemorragias ( $p=0.09$ ) ni de trombosis ( $p=0.13$ ).

El resto de las complicaciones trombóticas/hemorrágicas en el grupo de manejo inadecuado, en función del riesgo trombótico/hemorrágico las mostramos en las figuras 10 y 11.



**Figura 10.- Complicaciones trombóticas/hemorrágicas en el grupo de manejo inadecuado, en función del riesgo hemorrágico**



**Figura 11.- Complicaciones trombóticas/hemorrágicas en el grupo de manejo inadecuado, en función del riesgo trombótico**

### Otras variables asociadas al cumplimiento inadecuado del protocolo

La distribución de la adherencia al protocolo en cada una de las variables recogidas la vemos en la tabla 38, para las variables demográficas, con diferencias según la edad, con un 86% de adecuación en el grupo de menor edad ( $p < 0.05$ ).

<b>Tabla 38.- Distribución de adecuación según las variables demográficas.</b>		
<i>Variable</i>	<i>Pacientes con protocolo correcto (n)</i>	<i>Significación (correcto vs no correcto)</i>
Sexo		p = 0.10
Varones	78.5 % (146)	
Mujeres	69.5 % (82)	
Edad		p = 0.00
< 78 años	85.7%(84)	
≥ 78 años	68.6% (129)	

La adherencia se ha relacionado con la comorbilidad que el paciente presenta, siendo esta del 100% si esta incluye sólo al aparato excretor y de un 60% si la patología es mixta, como vemos en la tabla 39.

<b>Tabla 39.- Distribución de la adecuación en función de la patología previa</b>		
<i>Variable</i>	<i>Pacientes con protocolo correcto (n)</i>	<i>Significación (correcto vs no correcto)</i>
Comorbilidad		p = 0.01
Ninguna	92 % (13)	
Cardiaca/Vascular	75.9 % (126)	
Respiratoria	88.9 % (8)	
Neurológica	77.8 % (7)	
Endocrina	80 % (8)	
Renal	100 % (5)	
Tumoral	87.5 % (21)	
Mixta	60 % (40)	
Motivo de toma de anticoagulantes		p = 0.91
Fibrilación auricular		
Valvulopatía	76.4 % (126)	
Neurológica	74.2% (23)	
TVP/TEP	85.7 % (6)	
Mixto	70.4 % (19)	
Otros	78.3% (54)	
	0% (3)	



La especialidad quirúrgica se relaciona, de forma no debida a azar con la adherencia, siendo esta del 82% para pacientes operados por parte de otorrinolaringología y del 60% en los pacientes traumatológicos.

El tipo de anestesia, no parece influir en la adherencia, como vemos en la tabla 40

**Tabla 40.- Adecuación en función de las variables anestésico/quirúrgicas**

<i>Variable</i>	<i>Pacientes con protocolo correcto (n)</i>	<i>Significación (correcto vs no correcto)</i>
Especialidad quirúrgica		p =0.01
General	79.5 % (89)	
Vascular	69 % (20)	
Traumatológica	64.2 % (61)	
Urológica	82.7 % (43)	
Otorrinolaringológica	93.8 % (15)	
Tipo de anestesia		p =0.77
General	76.6%(72)	
Regional	75 % (131)	
Mixta	75% (12)	
Otros	72.2 % (13)	

El tiempo de suspensión en el grupo de manejo adecuado fue de 3.11 (0.33) días y en el de inadecuado 6.73 (6.37) (p=0.00).

Utilizando un **análisis multivariante**, e incluyendo las posibles variables que se relacionan con el manejo adecuado/inadecuado del protocolo para el grupo AVK de forma preoperatoria obtenemos los resultados de la tabla siguiente, donde se evidencia que la edad y el riesgo de trombosis se relaciona, de forma independiente, con la adherencia al mismo.

**Tabla 41.- Análisis multivariante de la variable adherencia en el grupo AVK**

<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Edad	-0.05	0.00	0.94	0.91-0.98
Riesgo de trombosis		0.00		
- Bajo	1.25	0.00	3.51	1.61-7.62
- Intermedio	1.03	0.00	2.80	1.43-5.45
- Alto				
Comorbilidad	-0.10	0.36	0.90	0.72-1.13
Especialidad quirúrgica	-0.08	0.87	0.98	0.78-1.23
Constante	4.78	0.00	11.9	



**Objetivo secundario.**

**Objetivo secundario.**

**Valoración de la aparición de complicaciones con respecto a la adherencia al protocolo.**

**Complicaciones combinadas** en el grupo AVK se dan en el 8.9 % (n=28) de los pacientes que siguen el protocolo frente a un 44.4 % (n=19) en los que no se le aplica de forma adecuada (p=0.00).

Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas y muerte por separado en función del cumplimiento del protocolo, se muestran en la tabla 42.

**Tabla 42.- Complicaciones trombóticas y hemorrágicas y muerte de forma aislada, en función del cumplimiento del protocolo.**

<i>Manejo perioperatorio</i>	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>Sig.</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>Sig.</i>	<i>Muerte</i>	<i>Sig.</i>
Apropiado	2 (0.9 %)	p=0.01	19 (8.3 %)	p=0.00	2 (0.9 %)	p=0.05
Inapropiado	5 (6.6 %)		21 (27.6 %)		10 (15.9%)	

Las complicaciones hemorrágicas menores se dieron en 3 pacientes (1.41%) en los que la adherencia fue adecuada y en 1 (1.78%) en los que fue incorrecta (p=0.25).

Las hemorragias mayores se produjeron en 16 (7.11%) pacientes si el protocolo se realizó de forma adecuada y en 20 (26.6%) si no se cumplió correctamente (p=0.00).

**Tiempo hasta complicaciones o muerte**

El tiempo medio hasta la aparición de complicaciones trombóticas fue de 9.50 días (9.5), apareciendo el 33% de los casos en los primeros tres días y el 66% a la semana de la intervención. El tiempo para desencadenar un SCA (n=1) fue de 4 días; para AIT/ACV (n=4) de 11.67 (11.72) y para TVP (n=1) de 17 días. Las trombosis aparecieron a los 10.60 (10.14) días en caso de protocolo incorrecto y a los 4 días en el único caso de trombosis si adherencia adecuada (p=0.58).

Para las hemorrágicas el tiempo medio fue de 3.46 días (7.14), con el 80% de las mismas en los tres primeros días. Si la adherencia fue correcta las hemorragias aparecieron a los 4.39 (7.32) días frente a los 2.67 (7.03) días si no lo fue ( $p=0.46$ ).

La muerte apareció a los 28 (33.5) días de media, falleciendo en la primera semana el 42 % de los casos. Si la adherencia fue correcta se produjo a los 13 (16.97) días. Si fue incorrecta a los 30.80 (35.86) días ( $p=0.52$ ).

### Relación de variables que se relacionan con las complicaciones para el grupo AVK

La tabla 43 recoge la relación de las distintas variables con las complicaciones tromboticas, hemorrágicas y muerte. Donde vemos que ni el sexo ni el grupo de edad se relacionan con las mismas, exceptuando la edad para las hemorrágicas, con un 7% en el grupo de menor edad y un 16% en el de mayor ( $p<0.05$ ).

Tabla 43.- Variables demográficas y complicaciones.						
	Complicaciones tromboticas	<i>p</i>	Complicaciones hemorrágicas	<i>p</i>	Muerte	<i>p</i>
Sexo		0.43		0.59		0.54
Varón	3 % (1.6)		12.3%(23)		5.1%(9)	
Mujer	3.4 % (4)		14.4%(17)		2.9%(3)	
Edad		0.43		0.04		0.34
<78 años	1%(1)		7.1%(7)		2.1%(2)	
≥ 78 años	3.2%(6)		15.9%(30)		5.5%(9)	

En la tabla 44 vemos que el riesgo trombotico se relaciona con la aparición de complicaciones tromboticas (7.4% en el grupo de mayor riesgo) y hemorrágicas (22% en el grupo de mayor riesgo). No con la muerte.

Tabla 44.- Riesgo hemorrágico / trombotico y complicaciones						
	Complicaciones tromboticas	<i>p</i>	Complicaciones hemorrágicas	<i>p</i>	Muerte	<i>p</i>
Riesgo hemorrágico		1		0.18		0.37
Bajo	6.3% (1)		6.3%(1)		0%(0)	
Medio	2.4% (6)		12.3%(31)		5.2%(12)	
Alto	0% (0)		22.3%(8)		0%(0)	
Riesgo trombotico		0.01		0.00		0.72

Bajo	0% (0)	3.2%(3)	2.3%(2)
Medio	1.4% (2)	15%(21)	5.4%(7)
Alto	7.4% (5)	22.1%(15)	5.2%(3)

En la siguiente tabla (tabla 45) observamos que el tipo de anestesia no se relaciona con la aparición de complicaciones, sin embargo las complicaciones hemorrágicas si que son más frecuentes según la especialidad quirúrgica observándose en cirugía vascular en un 27% y en traumatología en un 21% p (>0.05).

**Tabla 45.- Variables quirúrgico/anestésicas y complicaciones**

	Complicaciones trombóticas	p	Complicaciones hemorrágicas	p	Muerte	p
Anestesia		0.38		0.81		0.2
General	3.2% (3)		12.8%(12)		7.1%(6)	
Regional	1.1%(2)		14.8%(26)		3.7%(6)	
Combinada	0% (0)		0% (0)		0%(0)	
Otros	5.6% (1)		11.1%(2)		0%(0)	
Especialidad quirúrgica		0.05		0.00		0.06
General	3.6%(4)		3.6%(4)		3.8% (4)	
Vascular	6.9% (2)		27.6%(8)		9.1%(2)	
Traumatológica	1%(1)		20.8%(20)		7% (6)	
Urológica	0% (0)		15.4%(8)		0% (0)	
Otorrino	0% (0)		0%(0)		0% (0)	

Sólo la comorbilidad influye en la aparición de complicaciones, y sólo en las hemorrágicas, siendo la más frecuente en aparición si la patología previa era renal (40%) y neurológica (33%).

**Tabla 46.- Complicaciones en función de la patología y el tratamiento previo**

	Complicaciones trombóticas	p	Complicaciones hemorrágicas	p	Muerte	p
Motivo toma anticoagulantes		0.15		0.89		0.71
Fibrilación auricular						
Valvular	4.1% (4)		12% (20)		5% (8)	
TVP/TEP	0% (0)		12.9% (4)		0% (0)	
Mixta	0% (0)		7.1% (2)		4% (1)	
Otros	7.3% (3)		12.2% (5)		2.8% (1)	
	0% (0)		15.2% (5)		6.9%(2)	
Comorbilidad		0.11		0.01		0.21
Ninguna	0% (0)		0%(0)		0 (0)	
Cardiaca/Vascular	1.2% (2)		11.9% (16)		2.5% (4)	
Respiratoria	0% (0)		22.2%(2)		0 (0)	
Neurológica	0% (0)		33.3% (3)		11.1% (1)	
Endocrina	0% (0)		10% (1)		10% (1)	
Renal	0% (0)		40%(2)		0% (0)	
Tumoral	4.2% (1)		4.2%(1)		9.1% (2)	
Mixta	6.1% (4)		22.7% (15)		7.8% (4)	

El **índice de comorbilidad de Charlson** para las complicaciones trombóticas fue de 6.95 (2.07) y si no aparecían de 5.46 (1.95) ( $p=0.05$ ); para las hemorrágicas de 6.82 (2.00), si las padecieron y de 5.30 (1.87) si los pacientes no las presentaron ( $p=0.00$ ).

En cuanto a la mortalidad el índice de Charlson era mayor si fallecían, 6.82 (2.93) frente a 5.23 (1.73) si sobrevivían ( $p=0.10$ ).

En la siguiente tabla observamos que las complicaciones hemorrágicas y la muerte se relacionan con los días de suspensión de los AVK previos a cirugía. Así la mayor posibilidad de sangrado se da si el fármaco se suspende menos de 3 ó más de 4 días (30%).

La muerte es más probable si se suspende < de 3 días (25 o 33%) ( $p<0.05$ ).

El INR >2.5 previo a la cirugía se relaciona con mayor probabilidad de muerte (19% vs 4%) ( $p<0.05$ ).

**Tabla 47: Complicaciones en función de días de suspensión de AVK y INR previo a cirugía**

	Complicaciones trombóticas	p	Complicaciones hemorrágicas	p	Muerte	p
Días sin anticoagulantes		0.41		0.00		0.02
0	0%(0)		18.2%(2)		25%(2)	
1-2	0%(0)		25%(1)		33%(1)	
3-4	0.86%(2)		8.2%(19)		1.8%(3)	
5-7	7.8%(3)		31.6%(12)		18.8%(6)	
>7	10.5%(2)		26.3%(5)		0%(0)	
INR el día de la IQ		1		0.31		0.03
< 1.5	2.5% (7)		12.6% (36)		3.4%(9)	
> 1.5	0% (0)		20% (4)		18.8% (3)	

Los suspensión de los anticoagulante en los que no sufrieron complicaciones trombóticas fue de 3.95 (3.54) días frente a 6.85 (2.91) días en los que las sufrieron ( $p=0.03$ ).

Para las complicaciones hemorrágicas, el tiempo de suspensión pre quirúrgica de anticoagulantes fue de 5.07 (3.16) días y si no aparecían estas complicaciones el tiempo de suspensión fue de 3.86 (3.58) ( $p=0.04$ ).

La muerte se produjo si los fármacos se suspendían 4 (2.64) días versus 4 (3.65) en los que no. ( $p=0.94$ ).

Las complicaciones trombóticas aparecen en un 8% si la heparina no es introducida de forma correcta y las complicaciones hemorrágicas se dan en un 30% si se reintroduce pasadas 24 h. La muerte se da en un 60% de los pacientes en los que no se reintrodujo ningún tipo de heparina. El resto de variables relacionadas con la reintroducción de heparina y las complicaciones las podemos ver en la tabla 48.

<b>Tabla 48.-Complicaciones en función de la reintroducción de heparina</b>						
	<i>Complicaciones trombóticas</i>	<i>p</i>	<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	<i>p</i>	<i>Muerte</i>	<i>p</i>
Reintroducción heparina		0.01		0.95		1
Correcta	0.9%(2)		12.5%(29)		3.4%(7)	
Incorrecta	7.8%(5)		12.8%(8)		3.4%(2)	
Días reintroducción heparina		0.40		0.00		0.48
Día < 24 h	1.9%(4)		7%(15)		3.5%(7)	
Día >24 h	3.7%(3)		30%(25)		5.7%(4)	
Tipo de heparina reintroducida		1		0.37		0.00
No reintroducida/No precisa	0%(0)		33.3%(2)		60%(3)	
Dosis profiláctica	2.6%(7)		12.2%(33)		2%(5)	
Dosis terapéutica	0%(0)		17.9%(5)		15.4%(4)	

En ningún caso se reintrodujo de forma correcta el AKV.

De los muertos uno (8.3%) había presentado complicaciones trombóticas frente a 5(1.9%) que no ( $p=0.25$ ).

Complicaciones hemorrágicas habían tenido 2 pacientes (16.7%) de los fallecidos y 31 (11.7%) de los no fallecidos ( $p=0.15$ ).

Las variables cuantitativas para las complicaciones y la mortalidad se describen en la tabla 49.

<b>Tabla 49.- Variables cuantitativas según la aparición o no de complicaciones.</b>				
	<i>Hemoglobina</i> (gr/dl) <i>x (Ds)</i>	<i>Plaquetas</i> (* 10 <sup>3</sup> /micrl) <i>x (Ds)</i>	<i>BleedMaps</i> <i>Score</i>	<i>Aclaramiento</i> <i>creatinina</i> (ml/Kg/m <sup>2</sup> )
<b>Complicaciones tromboticas</b>				
Si				
No	12.5 (1.9)	278 (86)	1 (1.91)	52.71(19.80)
	13.2 (2.1)	210 (74)	0.98(1.57)	72.79(25.68)
	0.38	0.01	0.98	0.04
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>				
Si				
No	11.86 (1.73)	219 (11)	1.2(1.88)	57.67(25.14)
	13.39 (1.87)	211 (67)	0.95 (1.53)	74.55(25.10)
	0.00	0.64	0.36	0.00
<b>Muerte</b>				
Si	12.74 (1.4)	245(87)	0.66 (1.49)	63.83(26)
No	13.30 (1.9)	209(73)	0.97 (1.59)	74.25 (24.87)
	p 0.35	p 0.11	p 0.59	0.16

Los análisis multivariantes para las complicaciones tromboticas se describen en la siguiente tabla, en la que observamos que el aclaramiento de creatinina y la adecuación al protocolo se relacionan con la aparición de trombosis de forma independiente.

<b>Tabla 50.- Análisis multivariante de las complicaciones tromboticas</b>				
<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Plaquetas pre cirugía	0.00	0.14	1	1.00-1.00
Aclaramiento de creatinina	-0.05	0.04	0.95	0.90-0.99
Riesgo de trombosis	1.08	0.23	2.94	0.49-17.49
Índice de Charlson	0.17	0.54	1.19	0.69-2.05
Especialidad quirúrgica	-1.62	0.04	0.20	0.04-0.92
Reintroducción de heparina (correcta/incorrecta)	-1.62	0.15	0.20	0.02-1.80
Adherencia al protocolo (No/Si)	2.17	0.046	8.8	1.05-73.00
Constante	-1.15	0.73	0.32	



Para las complicaciones hemorrágicas tenemos la siguiente tabla, en la que apreciamos que la hemoglobina, el aclaramiento de creatinina y la adherencia al protocolo se relacionan con la aparición de las mismas.

<b>Tabla 51.- Análisis multivariante para las complicaciones hemorrágicas</b>				
<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Hemoglobina preoperatoria	-0.33	0.00	0.72	0.58-0.91
Aclaramiento de creatinina	-0.02	0.03	0.98	0.97-0.99
Edad	0.01	0.68	1.01	0.96-1.07
Riesgo trombótico	0.58	0.05	1.78	1.00-3.17
Especialidad quirúrgica	0.26	0.11	1.30	0.93-1.81
Charlson	0.05	0.67	1.05	0.84-1.32
Días sin anticoagulantes	-0.03	0.52	0.97	0.88-1.08
Días hasta la reintroducción de heparina (< 24/> 24 h)	1.5	0.00	4.50	2.00-10.1
Adherencia al protocolo (No/Si)	1.30	0.01	3.65	1.38-9.68
Constante	0.93	0.75	2.55	

Para la muerte a los 90 días las variables relacionadas se muestran en la siguiente tabla, donde evidenciamos que la comorbilidad, la adherencia al protocolo y la pauta de heparina reintroducida, se relacionan con la misma.

<b>Tabla 52 .- Análisis multivariante para la mortalidad</b>				
<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Comorbilidad (Índice de Charlson)	0.43	0.04	1,53	1.02-2.29
INR previo a cirugía	-0.18	0.88	0.84	0.08-8.72
Días sin anticoagulante	-0.43	0.73	0.78	0.20-3.10
Especialidad quirúrgica	-0.54	0.57	0.58	0.09-3.88
Pauta heparina reintroducida		0.00		
Profiláctica	2.14	0.01	8.49	1.61-44.75
Terapéutica	4.49	0.00	89.22	5.4-100
Adherencia al protocolo (No/Si)	2.72	0.00	15.17	2.41-95.42
Constante	-3.74	0.05	0.02	



**Objetivo terciario**

La estancia media del grupo general fue de 8.48 (7.61) días.

En cuanto a su relación con el cumplimiento o no del protocolo, los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 53. Estancia por adecuación al protocolo.		
	Cumplimiento correcto/ Incorrecto	p
Estancia (media (ds))días	6.58 (6.26) /13.92 (8.68)	0.00

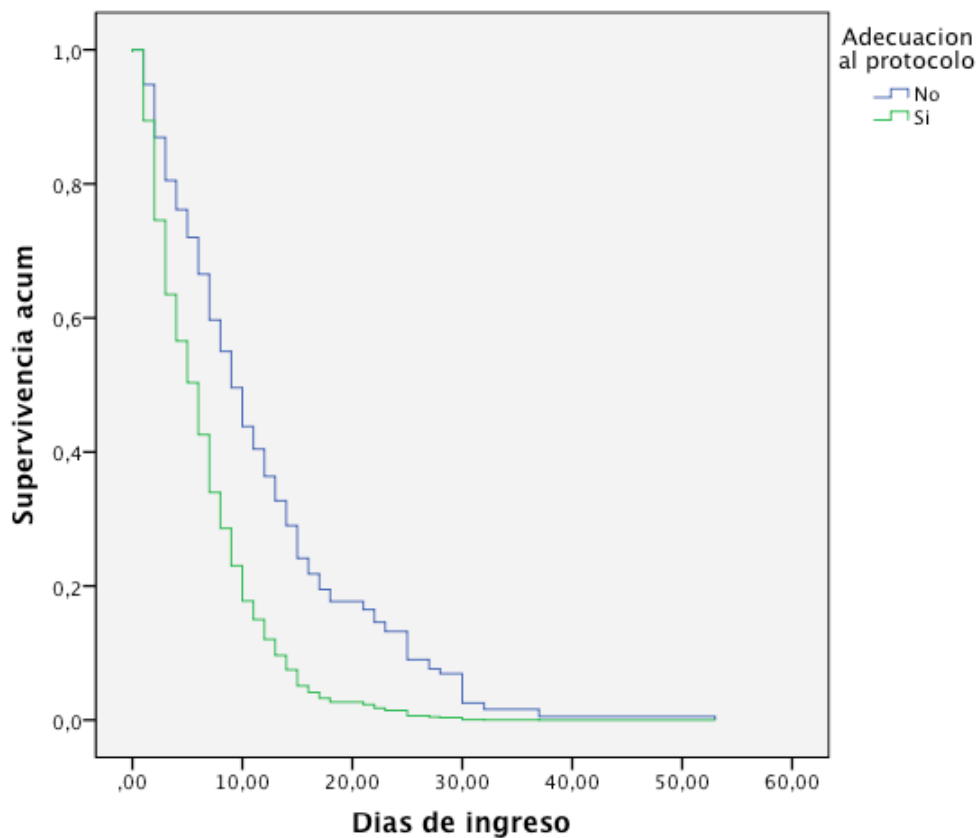


Figura 12.- Estancia en función de la adherencia al protocolo

Otras variables relacionadas con la estancia se observan en la tabla 54. Observamos que el grupo de edad  $\geq 76$  años tiene mayor estancia (9 días) comparado con el de  $< 76$  años.

<b>Tabla 54.- Variables demográficas relacionadas con la estancia</b>		
	<i>Estancia</i> <i>(x ± ds) días</i>	<i>p</i>
<b>Sexo</b>		0.11
Varón	7.86 (7.37)	
Mujer	9.32 (7.93)	
<b>Edad</b>		0.03
<76 años	6.45(5.58)	
$\geq 76$ años	9.10(7.66)	

En la siguiente tabla (tabla 55) evidenciamos que los riesgos influyen en la estancia y llegando a 10 días en el grupo de alto riesgo trombótico y a 11 en el de alto riesgo hemorrágico.

<b>Tabla 55.- Estancia y riesgos trombóticos/hemorrágicos</b>		
	<i>Estancia</i> <i>(x±ds) días</i>	<i>p</i>
<b>Riesgo hemorrágico</b>		0.02
Bajo	4.75 (5.54)	
Medio	8.26(7.39)	
Alto	11.16(9.09)	
<b>Riesgo trombótico</b>		0.03
Bajo	6.68 (7.90)	
Medio	8.25 (6.90)	
Alto	10.29 (8.28)	

La estancia es mayor en las cirugías vascular y traumatológica (11 días). El tipo de anestesia no influye en la estancia (tabla 56).

<b>Tabla 56.- Estancia y variables anestésico quirúrgicas</b>		
	<i>Estancia (x±ds) días</i>	<i>p</i>
<b>Anestesia</b>		0.07
General	7.34 (7.01)	
Regional	10.12(6.15)	
Combinada	9.07(8.05)	
Otros	5.27(5.34)	
<b>Especialidad quirúrgica</b>		0.00
General	6.40(7.44)	
Vascular	11.17 (7.88)	
Traumatológica	11.26(7.15)	
Urológica	7.23(7.03)	
Otorrino	4.50 (6.26)	

La estancia se relaciona con la comorbilidad que padece el paciente, evidenciándose que la estancia media cuando esta es mixta es la mayor (12 días).

<b>Tabla 57.- Estancia y comorbilidad o indicación anticoagulante</b>		
	<i>Estancia (x±ds) días</i>	<i>p</i>
<b>Motivo toma antiagregantes</b>		0.23
Fibrilación auricular	8.82 (7.72)	
Valvulopatía	6.64 (4.68)	
TVP/TEP	6.32 (5.29)	
Mixta	8.15 (7.0)	
Otros	8.42 (7.61)	
<b>Comorbilidad</b>		0.00
Ninguna	4.04 (2.73)	
Cardiaca/Vascular	7.40 (6.28)	
Respiratoria	6.44 (9.32)	
Neurológica	8.11(4.67)	
Endocrina	7.90(7.57)	
Renal	3.80 (3.03)	
Tumoral	9.16(9.59)	
Mixta	12.78(9.41)	

Los días sin anticoagulantes previos a la cirugía se relacionan con la estancia siendo la mayor si los AVK se suspenden más de 7 días, como observamos en la siguiente tabla.

**Tabla 58.-Estancia en función de días de suspensión de AVK e INR pre-cirugía.**

	<i>Estancia (x±ds) días</i>	<i>p</i>
Días sin anticoagulantes		0.00
0	8.63 (7.60)	
1-2	8.25 (5.23)	
3-4	6.58 (6.23)	
5-7	14.15 (8.46)	
>7	19.31 (7.63)	
INR el día de la IQ		0.41
<1.5	8.44 (7.52)	
>1.5	8.15 (9.08)	

Si la heparina se reintroduce más de 24 horas tras la intervención la estancia aumenta a 11 días, como podemos ver en la tabla siguiente.

**Tabla 59.- Estancia y pauta y tipo de heparina reintroducida.**

	<i>Estancia (x±ds) días</i>	<i>p</i>
Reintroducción heparina		0.33
Correcta	8.22(7.75)	
Incorrecta	9.29(7.57)	
Días reintroducción heparina		0.00
<24 h	7.56(6.85)	
> 24 h	11.21 (8.90)	
Tipo de heparina reintroducida		0.14
No reintroducida/No precisa	7.00 (5.83)	
Dosis profiláctica	8.20(7.51)	
Dosis terapéutica	11.14(8.53)	

Tanto las complicaciones como la muerte se relacionan con la estancia siendo esta de 18 o 15 o 13 días si presenta complicaciones trombóticas, hemorrágicas o si el paciente fallece, como vemos en la tabla 60.

**Tabla 60.-Estancia y complicaciones y muerte**

	<i>Estancia (x±ds) días</i>	<i>p</i>
Complicaciones tromboticas		0.00
No	8.19(7.44)	
Si	18.42(8.58)	
Complicaciones hemorrágicas		0.00
No	7.34(6.76)	
Si	15.57(9.03)	
Muerte		0.04
No	8.04 (7.56)	
Si	12.58 (9.09)	

El índice de Charlson para la estancia inferior a 8 días fue de 4.99 (1.77) y para más de 8 días de 6.30 (1.98) ( $p < 0.05$ ).

En la tabla 61 vemos las variables relacionadas con la estancia siendo de forma significativa el riesgo hemorrágico, las complicaciones hemorrágicas y la adherencia al protocolo.

**Tabla 61.- Regresión para la estancia por probabilidad de alta**

<i>Variables</i>	<i>B</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95 exp (B)</i>
Edad	-0.00	0.53	0.99	0.98-1.01
Riesgo hemorrágico		0.00		
Bajo	1.16	0.00	3.19	1.60-6.36
Intermedio	0.43	0.03	1.54	1.04-2.27
Alto				
Riesgo trombotico	-0.04	0.67	0.96	0.80-1.16
Índice de Charlson	-0.08	0.10	0.92	0.84-1.02
Especialidad quirúrgica	-0.02	0.76	0.98	0.88-1.02
Días sin anticoagulantes	-0.24	0.05	0.79	0.62-1.00
Tiempo de introducción de heparina (< 24 h/> 24h)	-0.20	0.19	0.82	0.61-1.10
Complicaciones tromboticas (no/si)	0.76	0.09	2.14	0.89-5.18
Complicaciones hemorrágicas (no/si)	0.45	0.04	1.56	1.03-2.37
Muerte (no/si)	-0.17	0.63	0.85	0.43-1.67
Adecuación al protocolo (no/si)	-0.49	0.02	0.62	0.41-0.92







# **DISCUSIÓN GENERAL**

---



## VI. DISCUSIÓN

### VI.1.-DATOS GENERALES

Nuestros resultados muestran que el porcentaje de adherencia a nuestro protocolo es para el grupo APP del 46% y del 73 % para el AVK. Estos seguimientos son compatibles con la bibliografía consultada, tanto para otras patologías como para anticoagulantes<sup>192,193</sup>.

Los pacientes tenían edades elevadas, similares a otros registros para el grupo AVK (64 a 74 años)<sup>194,193</sup> con predominio de varones en los dos grupos. La comorbilidad más frecuentemente encontrada fue la cardíaca para ambos. Los valores de hemoglobina, plaquetas y aclaramiento de creatinina preoperatorios estaban dentro de los límites de la normalidad.

La medicación antiagregante más frecuentemente utilizada en el grupo APP fue el AAS, seguida de clopidogrel y AAS, como terapia doble.

En el grupo AVK sólo se utilizaron AVK y en concreto sólo el Acenocumarol, con un solo caso de ACOD.

La cardiopatía isquémica fue la causa de indicación más habitual en el grupo APP y la fibrilación auricular en el grupo AVK, datos similares a los que encontramos en la bibliografía para estas indicaciones<sup>193,194</sup>.

El grupo predominante de pacientes en el estudio en el grupo APP fueron los de riesgo trombótico bajo y en el grupo AVK los de riesgo intermedio, como observamos en otras publicaciones que utilizan HBPM como terapia puente para el riesgo trombótico (55% de riesgo bajo<sup>195</sup>, 75% riesgo bajo-intermedio<sup>167</sup>).

El riesgo hemorrágico de las cirugías se consideró de forma más prevalente como intermedio en ambos grupos, con porcentajes similares en la bibliografía (para el hemorrágico (70% riesgo bajo, 10% de riesgo alto<sup>165</sup>).

Las especialidades quirúrgicas que mayor número de pacientes aportaron fueron la cirugía general y la traumatología.

A estos pacientes se les aplicó de forma más habitual una anestesia locorregional, seguida de la general.

Las complicaciones trombóticas aparecen en el grupo APP en un 4.4% y en el AVK en un 2.3%. Las hemorrágicas se observan en un 14% en el grupo de antiagregantes y en un 13% en el de anticoagulantes.

Estos resultados en cuanto a complicaciones hemorrágicas y trombóticas están en los rangos de los observados en la bibliografía (0.3 a 3.6% para eventos trombóticos<sup>196,168,197</sup> y de 0.9 a 7.4% de hemorragias mayores<sup>196, 168, 197, 194</sup> o menores 9%<sup>194</sup>), si bien es cierto que el rango de complicaciones mayores en nuestro trabajo (8 y 13%) es mayor al observado por otros, quizá debido a la diferencia de criterios para su clasificación o por cuestiones locales difíciles de evaluar.

## VI.2.- GRUPO APP

### Objetivo principal.

#### Adherencia al protocolo.

En cuanto al seguimiento o adherencia para este grupo está en el rango del observado para otras patologías, donde observamos que para los protocolos de hipertensión la adherencia es ligeramente superior (55%)<sup>198</sup> y que oscila entre un 54% a un 83% en otros protocolos hospitalarios sobre pautas de insulina rápida o profilaxis antibiótica en cirugía<sup>192</sup>. No hemos encontrado, en el momento actual, datos de seguimiento ni de valoración para guías de antiagregantes en la literatura, incluyendo en nuestra búsqueda los trabajos de referencia para el manejo perioperatorio de estos fármacos<sup>44, 172</sup>.

Esta adherencia puede estar disminuida, como señalan varios autores<sup>199,200</sup> por múltiples motivos como son: falta de concienciación del personal, información solapada, falta de evidencia en las recomendaciones, percepción de escasa utilidad, etc. Es probable que todas estas causas converjan en nuestro caso, siendo nuestro objetivo principal identificarlas para poder corregirlas y mejorar el cumplimiento.

También hemos analizando los dos años de seguimiento para el grupo APP, evidenciamos una mejoría en la adherencia que no es debida al azar (42.1% en 2011 frente al 52.4% en el 2013), pudiéndose justificar la misma por las charlas informativas llevadas a cabo en el servicio de anestesiología y la mayor implicación y conocimiento de los miembros en este protocolo. Esta mejoría en la adherencia en el cumplimiento de protocolos, con el paso del tiempo, también lo refleja la literatura consultada<sup>192</sup>.

#### Causas de no adherencia y su relación con las complicaciones

A la hora de identificar las causas más frecuentes de no adherencia observamos que las dos más frecuentes, tanto de forma global como en cada uno de los años evaluados, fueron la suspensión tardía del fármaco (“se debería haber suspendido **antes** la medicación”) y la falta de suspensión del mismo (“el antiagregante **no se suspende** y debería haberse suspendido”). En estos casos el fármaco se suspende unos 4-5 días en media, cuando se deberían haber suspendido durante más tiempo. Este proceder estaría en consonancia con las recomendaciones generales de las guías actuales<sup>142, 172, 115</sup>, que sin considerar el riesgo de hemorragia, invitan a pensar que las complicaciones de

sangrado debidas a la no suspensión de los antiagregantes son escasas y que se puede intervenir los pacientes tomando estos fármacos<sup>174</sup>, al considerar que su retirada puede condicionar la aparición de complicaciones<sup>174</sup>, de mayor importancia que si se mantienen. El hecho de que la causa “se debería haber suspendido **después** la medicación” pase del año 2011 al 2013 a ser la última en frecuencia, puede hacer referencia a la misma opinión.

Llama la atención que la causa “sustitución del antiagregante por heparina” que en 2011 es la segunda en frecuencia, desciende de forma importante (de un 27.6% a un 16% del año 2011 al 2013) pasando a ser la tercera en frecuencia en el 2013. En la literatura encontramos porcentajes de sustitución de heparina por antiagregantes en torno a un 27.5 a 68% según el grupo de riesgo<sup>3</sup>. En nuestro trabajo los porcentajes de sustitución son similares.

Por otro lado, estos pacientes constituyen el grupo que mayor porcentaje relativo de hemorragias y trombosis desarrolla (19.6% -n=11 de 56 - y 11% -n=6 de 56 -, respectivamente), sin que podamos decir que estas diferencias no sean debidas al azar. No obstante, y aunque nuestro trabajo sólo muestre una tendencia al aumento tanto de hemorragia como de trombosis con esta práctica, esta asociación entre la sustitución de antiplaquetarios por heparina, ya ha sido referida en la bibliografía<sup>4,201</sup>.

Es explicable biológicamente que el **numero de hemorragias** sea mayor (17%, n= 23 de 135) en el grupo de no adherencia (cumplimiento incorrecto del protocolo) en el que predomina como causa una retirada tardía o no retirada del antiagregante (suspendiéndose con mayor frecuencia 4-5 días). Del mismo modo en el que la retirada se hizo de forma precoz (en el que el antiagregante se suspendió con mayor frecuencia a los 7 días) o no se sustituyó el antiagregante por AAS, aparece esta complicación en un 6.8% (n=3 de 44). Si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

La situación inversa, siempre en el grupo de no adherencia, la obtenemos para las **complicaciones trombóticas** que se dan en un 9.1% (n=4 de 44) si la retirada fue precoz o no se sustituyó el antiagregante por AAS, frente al 3% (n= 4 de 135) si la retirada fue tardía (7 días con mayor frecuencia, debiendo de ser menor) o no se hizo, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados para el grupo de no adherencia, sin encontrar diferencias que no sean debidas al azar, muestran una tendencia hacia que el incumplimiento del protocolo y por las causas señaladas puede aumentar la posibilidad de complicaciones. Esta tendencia puede avalar la utilidad de nuestro protocolo para identificar/prevenir estos episodios.

### **Grupos de riesgo trombótico/hemorrágico, causas de no adherencia al protocolo asociadas al manejo inadecuado y complicaciones**

Todos los protocolos actuales<sup>44,172</sup> a cerca del manejo de los antiagregantes en el perioperatorio, señalan una actitud distinta en función de los riesgos hemorrágicos y trombóticos en los que el paciente se clasifique previo a la cirugía. Consideramos importante conocer en que grupo se falla más y en que sentido, pues ello determinará la pauta elegida, por lo que realizamos a continuación un análisis pormenorizado de estos grupos con respecto a las causas de no adherencia en los mismos, así como sus posibles consecuencias en la clínica.

Así en nuestro trabajo, al evaluar en qué grupo de riesgo trombótico/hemorrágico se sigue mejor el protocolo encontramos que para **el riesgo hemorrágico** la adherencia es mejor en el grupo de bajo riesgo (71%), seguidos del de riesgo alto (45.3%) e intermedio (43%), diferencias que no son debidas al azar ( $p < 0.05$ ). Valorando la evolución entre los años del 2011 al 2013 se mantiene esta tendencia, aunque con mejoría en la aplicación del protocolo en el año 2013 para todos los grupos con significación estadística.

Esta conducta puede indicar la mayor facilidad de manejo del protocolo en estos grupos, lo que pudiera condicionar un menor número de errores y por tanto mayor adherencia.

Con respecto a cuales son **las causas de no adherencia** por grupos de riesgo hemorrágico encontramos que para el bajo riesgo se igualan los motivos siendo estos en porcentaje similar. En el grupo de riesgo moderado y alto las tres primeras causas son “se debería haber suspendido **antes** la medicación” (29.5%-50%) o “el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido” (25.8%-16.7%) o “sustitución del antiagregante **por heparina**” (24.7%-13.9%), lo que nos indica que en estos pacientes se tiende a suspender después los antiagregantes. Esta actitud puede



justificarse por la opinión generalizada de la baja probabilidad de complicaciones de este tipo, independientemente de los riesgos de hemorragia. Este comportamiento puede condicionar un aumento de las complicaciones hemorrágicas (al retirarse más tarde los antiagregantes en estos pacientes), como evidenciamos en nuestro estudio, con diferencias significativas según el grupo de riesgo hemorrágico.

Sin embargo, al evaluar **por riesgo trombótico** el protocolo, se sigue de forma más adecuada si el paciente es clasificado como de riesgo intermedio o alto (69% y 63.3%, respectivamente) que si lo es como bajo riesgo (36.1%), con significación estadística. Estas diferencias se mantienen en los años evaluados y con mejor adecuación en el año 2013, para todos los estratos.

Este comportamiento podría ser debido a una mayor responsabilidad (“respeto”) de los facultativos que lo aplican ante las complicaciones trombóticas que ante las hemorrágicas, por lo que en los grupos de alto riesgo prestarían mayor atención y conocerían mejor el protocolo. Por otro lado, es en el grupo de menor riesgo trombótico donde existiría mayor confusión a la hora de tomar una actitud correcta, tal vez por la discordancia entre algunos artículos que señalan que el mantenimiento de los antiagregantes puede ser necesario en todos los grupos (excepto el de alto riesgo de sangrado)<sup>141,202</sup> y nuestro protocolo, que lo contempla la retirada de antiagregantes sólo en casos concretos.

Si buscamos las **causas de no adherencia por grupos de riesgo trombótico** encontramos que en los de bajo riesgo las tres primeras causas son “se debería haber suspendido **antes** la medicación”, “el antiagregante no se suspende y debería haberse suspendido” y “sustitución del antiagregante **por heparina**”(ver tabla 9).

En el de moderado y alto riesgo los motivos fueron “se debería haber suspendido **después** la medicación”, “sustitución del antiagregante **por heparina**”, “suspensión inadecuada y se debería haberse cambiado el fármaco a AAS”.

Este comportamiento nos hace pensar que en el grupo de riesgo trombótico bajo se minimiza el riesgo hemorrágico, lo que podría conllevar un aumento en el riesgo de hemorragias en estos casos.

En los de alto riesgo trombótico, al contrario, se retira la antiagregación de forma precoz, lo que podría motivar un mayor riesgo de trombosis.

Nuestros resultados al analizar el grupo de inadecuación en función del riesgo trombótico muestran, confirmando nuestras suposiciones, que en el grupo de bajo riesgo son más habituales las hemorragias y que en los de riesgo intermedio y alto lo son las trombosis, con diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados pueden indicar que según el riesgo trombótico e igual que ocurría para las hemorragias en los grupos de riesgo hemorrágico y de no adherencia al protocolo, las causas se relacionan de forma clínicamente plausible y estadísticamente significativa con las complicaciones trombóticas.

Este hecho podría significar que nuestro protocolo es adecuado para la identificación / prevención de las mismas.

De este modo hemos conocido en que grupos y que causas en cada grupo son las más prevalentes en la no adherencia, para poderlas intentarlas corregir.

También apreciamos que la no adherencia a nuestro protocolo se puede relacionar con las complicaciones.

### **Otras variables asociadas al cumplimiento inadecuado del protocolo**

Siguiendo con el estudio de no adecuación investigamos en que grupos es más habitual la misma.

Con respecto al resto de variables estudiadas encontramos en el análisis univariante que es en mayores de 76 años, mujeres, que utilizan un solo antiagregante, intervenidos de cirugía traumatológica o vascular, que van a ser sometidos a anestesia regional o combinada, donde la adherencia al protocolo es menor y de forma no debida al azar.

Incluyendo estas variables en un **análisis multivariante**, se observa que sólo el grupo de riesgo trombótico/hemorrágico, la especialidad quirúrgica y el año de inclusión en el protocolo, están relacionadas con el la adherencia al mismo de forma estadísticamente significativa y de forma independiente.

Estos resultados nos indicarían en que variables y para que grupos la adherencia es menor y serían aquellos que deben ser investigados para modificarlas, siempre que sea posible.

**Objetivo secundarios. Grupo APP.**

**Valoración de la aparición de complicaciones con respecto a la adherencia al protocolo.**

Al ser nuestro objetivo secundario conocer si la adherencia al protocolo puede tener repercusiones clínicas, identificamos distintas variables para conocer si se relacionan con la misma.

Así, y con respecto a la relación de las **complicaciones agrupadas** (trombosis+hemorragia+muerte) con la adherencia al protocolo, vemos que no hay diferencias que no sean explicables por azar, entre el grupo de adherencia adecuada 16.5% y el de no adherencia 23.1%.

No encontramos diferencias tampoco, ni al analizarlo de forma global ni entre los años 2011 y 2013 ( $p>0.05$ ).

De forma aislada **las complicaciones trombóticas y hemorrágicas** no disminuyen de forma significativa ni en el grupo de correcto cumplimiento, ni entre los años 2011 a 2013.

No obstante, las diferencias que apreciamos entre el grupo de adherencia al protocolo y el que no la muestra, tanto para las complicaciones trombóticas (6.3% vs 3.4%) como para las hemorrágicas (16.2% vs 11.2 %), son clínicamente relevantes y pueden indicar una tendencia positiva a favor de que el seguimiento de nuestro protocolo suponga una disminución en la aparición de las mismas. De este modo, es posible que nuestro estudio no tenga la suficiente potencia para poder demostrar su significación pues el tamaño muestral ha sido calculado para otra variables principal y puede ser insuficiente para encontrar la misma.

Si seleccionamos las complicaciones hemorrágicas observamos que la adherencia al protocolo disminuye de forma significativa las consideradas como mayores (de un 12.6% a un 5.2%).

El **tiempo hasta la aparición** de las mismas es similar al encontrado en la bibliografía en el grupo APP y para las complicaciones trombóticas (SCA)<sup>174</sup> aunque el tiempo hasta la aparición de AIT/ACV es ligeramente mayor en nuestro trabajo que en la

bibliografía consultada (40 días frente a 4 semanas<sup>181</sup>). Para las complicaciones hemorrágicas no hemos encontrado bibliografía al respecto.

No existen diferencias significativas entre los grupos de adherencia frente al que no la presenta, si bien las complicaciones aparecen antes si el protocolo no se cumple,

Con respecto a **la mortalidad** de forma aislada observamos que es menor en el grupo en el que no hay adherencia al protocolo, sin diferencias significativas. De forma global y por años, es superior en el 2013-14 que en el 2011, aunque con diferencias debidas al azar.

El tiempo hasta el fallecimiento es superior en caso de que el protocolo no se cumpla ( $p>0.05$ ).

No hemos encontrado bibliografía referente a la adherencia de un protocolo de antiagregación con respecto a la aparición de complicaciones/mortalidad por lo que nuestros resultados novedosos deben ser ratificados en sucesivos estudios.

### **Variables que se relacionan con las complicaciones**

Para completar el estudio que abarca la relación de la adherencia a nuestro protocolo con las complicaciones postoperatorias debemos conocer cómo y que variables influyen en las mismas, para tenerlas en cuenta y poderlas controlar.

#### 1.- Variables demográficas y complicaciones.

Así, en cuanto a la influencia de las distintas variables en las complicaciones vemos que el sexo se relaciona con las complicaciones hemorrágicas de forma significativa (16.8 % mujeres vs. 11.7% varones,  $p<0.05$ ) no así con las trombóticas o la mortalidad. Tampoco se relacionan con la edad, aunque en la escasa bibliografía existente si que se aprecia esta relación<sup>203</sup>.

#### 2.- Riesgos hemorrágicos/trombóticos y complicaciones.

Nuestra clasificación de **riesgo hemorrágico** se relaciona con la aparición de complicaciones hemorrágicas y con la mortalidad de forma significativa, mientras que el **riesgo trombótico** lo hace sólo con las complicaciones trombóticas, resultados similares a los encontrados en trabajos de anticoagulación cuando se tiene en cuenta el grupo de riesgo de forma independiente de la pauta de anticoagulante utilizada<sup>204</sup>. No

hemos encontrado artículos que relacionen la mortalidad con el riesgo hemorrágico en los pacientes que toman antiagregantes.

3.- Procedimientos anestésico/quirúrgicos y complicaciones.

El **tipo de anestesia** en los tomadores de antiagregantes no se relaciona con el tipo de complicación. Estos resultados son discordantes con los de la bibliografía, pues existen revisiones en los que la anestesia raquídea (que es la más prevalente en nuestra muestra) disminuye tanto la mortalidad como las complicaciones hemorrágicas<sup>205,206</sup>.

Para las complicaciones trombóticas el beneficio de la anestesia peri medular no es tan claro<sup>205, 207</sup> y nuestros resultados estarían de acuerdo con las mismas.

La falta de significación estadística evidenciada puede ser debida a que el tamaño muestral del estudio sea insuficiente para encontrar estas diferencias o a que para mostrar estos beneficios se debe tener en cuenta también el tipo de cirugía al que son sometidos los pacientes como señala<sup>207</sup>. En nuestro caso esta variable de control no se tiene en cuenta lo cual puede distorsionar nuestros resultados.

Por otro lado no conocemos trabajos que estudien estas complicaciones en pacientes tomadores de antiagregantes sometidos a cirugía no cardíaca, por lo que nuestros resultados serían novedosos al respecto y objeto de futuro estudio.

Observamos que **la especialidad quirúrgica** sí que se relaciona ( $p < 0.05$ ) con los dos tipos de complicaciones. Es la cirugía vascular la que presenta con más frecuencia las trombóticas. Las hemorrágicas se ven con mayor frecuencia tras cirugía traumatológica, seguida de cirugía vascular.

En cuanto a la mortalidad son los pacientes de cirugía general los que encabezan la lista, aunque sin significación estadística.

Pueden explicarse la mayor frecuencia de estas complicaciones en los pacientes de cirugía vascular al conocer que son unos de los que mayores riesgos trombóticos acumulan<sup>208</sup>. Por otro lado, la cirugía traumatológica y la vascular tienen procedimientos de alto riesgo hemorrágico (ver tabla clasificación riesgo hemorrágico), por lo que puede ser lógico que se relacionen con un mayor número de estas complicaciones.

En el caso concreto de pacientes sometidos a terapia antitrombótica y cirugías, no hemos encontrado referencias para las complicaciones según los distintos tipos de especialidad quirúrgica.

4.- Patología previa e indicación de APP y complicaciones.

**La indicación por la que toma el antiagregante** se relaciona sólo con las complicaciones tromboticas de forma significativa. Así la vasculopatía arterial periférica es el grupo en el que la trombosis es más habitual (n=8; 18%). Los pacientes cuya indicación es por patología vascular periférica es en los que la mortalidad es más frecuente 4.5% (n=2) ( $p>0.05$ ).

**La comorbilidad** no se relaciona con la aparición de las complicaciones tromboticas ni hemorrágicas ni con la mortalidad, si bien la doble antiagregación si que lo hace con todas (excluyendo la mortalidad).

El índice de Charlson tampoco se relaciona con las complicaciones aunque si lo hace con la mortalidad, resultados similares a los que aparecen en la bibliografía<sup>209,210,211</sup>. No obstante hay que tener en cuenta que estos resultados citados en la bibliografía no son específicos de pacientes tomadores de antiagregantes.

El hecho de ser portador de stent fármaco no se relaciona en nuestro trabajo de forma significativa con ninguna de las complicaciones ni con la mortalidad, lo cual puede ser debido al número tan escaso de estos pacientes representados en nuestra muestra (n=10).

5.- Tiempo de suspensión de terapia/heparina puente y complicaciones.

**El tiempo de suspensión de antiagregantes** no se relaciona con las complicaciones tromboticas ni hemorrágicas ni con la mortalidad. Este resultado discrepa con los hallados en los últimos artículos publicados<sup>212</sup>, que relacionan las complicaciones hemorrágicas con las no suspensión de antiagregantes previo a la cirugía, encontrando igual número de complicaciones tromboticas en los pacientes que los suspenden que en los que no o lo hacen en los tres días previos al procedimiento quirúrgico.

Si bien hay que saber que en el trabajo referido<sup>212</sup> de la mayoría de las cirugías son mayores pero no tienen en cuenta los riesgos tromboticos/hemorrágicos, a la hora de considerar las complicaciones hemorrágicas. Este hecho puede condicionar un mayor

riesgo de sangrado si son los pacientes que siguen tomando el antiagregante los que se someten a cirugías de mayor riesgo de forma mayoritaria.

En nuestro caso la variable riesgo de sangrado la tendríamos en cuenta a la hora de suspender el antiagregante por tanto, siguiendo nuestro protocolo, sólo se mantendrían estos fármacos si el riesgo de hemorragia es menor. Este hecho implicaría una menor probabilidad de sangrado en nuestros casos, dato que reflejan estos resultados.

Si seleccionamos sólo el grupo de no adherencia al protocolo, sí que objetivamos que la suspensión tardía de la medicación de forma indebida se relaciona con mayor número de hemorragias, pero no en todo el grupo. Este resultado abunda en el correcto diseño de nuestro protocolo para prevenir este tipo de complicaciones.

Si el **antiagregante se sustituye por HBPM como terapia puente** se asocia a mayor riesgo de hemorragia 24.8% (n=41) frente a 8.2 % (p<0.05) que si no se utiliza la HBPM; y con una probabilidad de trombosis es de 6.7% (n=11) si se administra heparina frente a 3.9% si no se administra (p>0.05). Estos datos son refrendados también por la bibliografía.<sup>201,4</sup>.

6.- Reintroducción de antiagregantes/heparina postoperatoria y complicaciones.

**La reintroducción incorrecta de la heparina y de los antiagregantes** se relacionan sólo con las complicaciones hemorrágicas (p<0.05).

Este hecho podría ser debido a que el protocolo esté mejor diseñado para la prevención de complicaciones trombóticas o a que las causas de no adherencia postoperatoria sean mayoritariamente debidas a una reintroducción precoz no necesaria, o a que se el reinicio de estos fármacos se haga de forma menos adecuada en el grupo de mayor riesgo de sangrado, sin poder descartar que el tamaño muestral no sea suficiente para encontrar estas diferencias.

No obstante este resultado debe ser tenido en cuenta y valorarse de forma adecuada en sucesivos estudios.

En concreto, **la reintroducción en el primer día** tras la cirugía de la HBPM se relaciona con un 25.5% (n=37) de hemorragias frente a un 12.1% (n=12) si se hace en el segundo día (p<0.05). La reintroducción tanto a dosis terapéuticas como



profilácticas de las HBPM con respecto a la no reintroducción aumenta las complicaciones hemorrágicas ( $p < 0.05$ ).

Estos resultados estarían de acuerdo con la bibliografía donde existen varios trabajos que relacionan la reintroducción precoz de la heparina con el aumento de las complicaciones hemorrágicas<sup>213,167</sup> y más si se hace a dosis terapéuticas, incluso si se administran pasadas 48 h del procedimiento.<sup>214</sup>

Las complicaciones tromboticas, aumentan si la dosis es terapéutica frente a la no reintroducción.

Aunque nuestro resultado es sorprendente también se aprecia en el trabajo de Douketis *et al.* donde al introducir en el grupo de bajo riesgo hemorrágico la heparina de forma precoz es donde únicamente aprecian eventos tromboticos y no en el grupo en el que no la reintroducen,<sup>168</sup> sin poder explicarlo de forma coherente.

La reintroducción tardía de la HBPM no se relaciona, en nuestro trabajo, con el número de complicaciones tromboticas de forma significativa, siendo igual el número de trombosis si se reintroduce en el primer día que en el segundo.

Este hecho puede estar determinado por un ajuste adecuado al riesgo trombotico de las pautas administradas, aunque esta hipótesis debe ser ratificada en posteriores trabajos.

#### 7.- Analítica preoperatoria y complicaciones postoperatorias.

En cuanto a **las variables analíticas preoperatorias** sólo apreciamos que los niveles de hemoglobina preoperatorios se relacionan con las complicaciones hemorrágicas y con la muerte. Este hecho es discutido por otros estudios que relacionan los niveles de hemoglobina con la aparición de mayor numero de complicaciones y con el aumento de la mortalidad<sup>203,215</sup>.

No encontramos en nuestro estudio otras relaciones significativas entre estas variables y las complicaciones.

#### 8.- Análisis multivariante para las complicaciones tromboticas, hemorrágicas y muerte.

En cuanto a **las variables analíticas preoperatorias** sólo apreciamos que los niveles de hemoglobina preoperatorios se relacionan con las complicaciones hemorrágicas y

con la muerte. Este hecho es discutido por otros estudios que relacionan los niveles de hemoglobina con la aparición de mayor número de complicaciones y con el aumento de la mortalidad<sup>203, 215</sup>.

No encontramos en nuestro estudio otras relaciones significativas entre estas variables y las complicaciones (ver tabla 22).

9.- Análisis multivariante para las complicaciones tromboticas, hemorrágicas y muerte.

**En cuanto a el análisis multivariante** incluyendo variables de adherencia al protocolo muestra que las complicaciones tromboticas se relacionan de forma independiente con el riesgo trombotico (más cuanto más riesgo) y con la no adherencia al protocolo preoperatorio (en el límite de la significación). Con el resto de variables no podemos asegurar que haya asociación.

Las complicaciones hemorrágicas se relacionan de forma significativa (tabla 24) con en nivel previo de hemoglobina (más probables con niveles de hemoglobina preoperatorios menores), aparecen con mayor probabilidad en el grupo de edad superior a 76 años y en el grupo de riesgo hemorrágico mayor, en aquellos que toman antiagregación doble y que no tienen adherencia por el protocolo, tanto en el pre como en el postoperatorio.

La mortalidad se relaciona con el índice de comorbilidad de Charlson. Para el resto de variables no encontramos, relación con la mortalidad a los 90 días.

A la vista de estos resultados podemos decir que ni las complicaciones tromboticas ni las hemorrágicas parecen aumentar la mortalidad se forma estadísticamente significativa.

De este modo, la adherencia al protocolo protege de forma clínica y estadísticamente significativa de la aparición de complicaciones tromboticas y hemorrágicas, corrigiendo por las variables clínica o estadísticamente significativas.

No podemos decir que la asociación de la adherencia con la mortalidad no sea debida al azar.

### **Objetivos terciarios. Grupo APP.**

#### **Estancia.**

En cuanto al estudio de **la estancia** hospitalaria como marcador de eficiencia, incluimos las variables que presumiblemente tienen que ver con la misma y que nos sirven de control para el objetivo principal.

La estancia tiende a ser menor si realizamos el estudio por años (menor estancia en el 2013) y por adherencia del protocolo (menor estancia si adherencia), pero estas diferencias pueden ser debidas al azar. No obstante vemos que es de menor duración en el año 2013/14 que en el 2011 (5 días vs 8 días,  $p < 0.05$ ).

Como vemos en el figura 7 en todos los tiempos la estancia hospitalaria es mayor cuando no existe adherencia al protocolo, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

#### **VARIABLES RELACIONADAS CON LA ESTANCIA**

##### 1.- Estancia y variables demográficas y riesgos tromboticos/hemorrágicos.

En un segundo paso y analizando los **posibles factores que pueden afectar a la estancia** encontramos que tanto la edad (mejor si  $< 76$  años), como todos los grados de riesgo (a mayor riesgo, tanto trombotico como hemorrágico, mayor estancia) afectan a la estancia de forma significativa.

En otros trabajos encontramos que tanto la edad  $> 70$ , como el sexo femenino<sup>216</sup> si que aumentan la estancia en pacientes que toman AAS sometidos a endarterectomía carotídea.

##### 2.- Estancia y procedimientos anestésico/quirúrgicas

Ni la **especialidad quirúrgica ni el tipo de anestesia** utilizados parecen influir en la estancia.

##### 3.- Estancia y patología previa e indicación de medicación antitrombótica.

De forma similar, tampoco se evidencia relación entre la estancia y la **comorbilidad**, en el análisis univariante. No obstante, el índice de comorbilidad de Charlson, si parece estar relacionado con la estancia de forma significativa.

También se relaciona con la misma **la indicación** por la que toma el antiagregante. Así, si la indicación es por patología arterial periférica, la estancia llega a ser de 10 días, frente a 6 si el motivo es neurológico, siendo estas diferencia significativas ( $p < 0.05$ ).

No se modifica la estancia en función del número de antiagregantes que toma el paciente.

4.-Estancia y días sin APP y terapia puente sustitutiva.

Tanto el tiempo de suspensión de antiagregantes (más estancia sobre todo si la suspensión del antiagregante es mayor a 7 días) como la utilización de terapia puente con heparina (10 día si se utiliza heparina frente a 6 si no se hace), modifican la estancia de forma no debida al azar ( $p < 0.05$ ), como vemos en la tabla 31.

5.- Estancia y reintroducción de antiagregantes/heparina postoperatoria.

Todas las variables del postoperatorio recogidas se relacionan con la estancia ( ver tabla 32). Esto es, si el **antiagregante es reintroducido de forma incorrecta** o la **heparina** se administra a **dosis terapéuticas o en el primer día** del postoperatorio o **de forma incorrecta**, las estancias son mayores en el análisis univariante.

6.-Estancia y complicaciones hemorrágicas/trombóticas o muerte.

En los pacientes que presentan **complicaciones hemorrágicas** la estancia es superior a 7 días en un mayor porcentaje si se comparan con los que no las presentan. Esta diferencia no se debe al azar y es referida en la bibliografía, donde también tienen una mayor estancia los que sangran más en algunas cirugías<sup>217</sup>.

Para las **complicaciones trombóticas** no se observan diferencias significativas en la estancia (tabla 33). No obstante en la bibliografía recogida de pacientes intervenidos en cirugía vascular, se encuentra un aumento de la estancia si aparecen fenómenos trombóticos (AIT) en el postoperatorio<sup>216</sup>.

Para la variable **muerte** no se encuentra relación con la estancia.

7.- Análisis multivariante para la variable dependiente estancia

En el **análisis de supervivencia**, incluyendo todas las variables clínica o estadísticamente significativas, vemos que los riesgos trombóticos y hemorrágicos, el

índice de Charlson y el tipo de terapia de heparina reintroducida se asocian a una mayor estancia. El manejo adecuado del protocolo, corrigiendo por las demás variables, no podemos concluir que disminuya la estancia.

### **VI.3.-GRUPO AVK.**

#### **Objetivo principal.**

#### **Adherencia al protocolo.**

En cuanto a la adherencia encontramos que en el grupo AVK es del 75 %, porcentaje similar al hallado en la implantación de otros protocolos para otras patologías, pudiendo ser comparables a los seguimientos en los protocolos para el tratamiento del dolor, la insulina rápida o de neumonía<sup>192</sup>.

Con respecto a protocolos de adecuación del uso de anticoagulantes nuestros resultados son similares de forma global, si bien por apartados puede diferir<sup>193</sup>, aunque son inferiores al 88% de adherencia encontrado en el trabajo de Pengo *et al.*<sup>167</sup>.

Esta adherencia puede estar disminuida, como señalan varios autores<sup>199,200</sup> por múltiples motivos como son: falta de concienciación del personal, información solapada, falta de evidencia en las recomendaciones, percepción de escasa utilidad, etc.

Es probable que todas estas causas converjan en nuestro caso, formando parte de nuestro objetivo principal identificarlas para poder corregirlas y mejorar el cumplimiento.

#### **Causas de no adherencia y su relación con las complicaciones**

Con respecto a **las causas de no adherencia**, (figura 8) vemos que la suspensión en tiempo inadecuado es la más habitual y más concretamente, la suspensión de forma precoz de los fármacos anticoagulantes (“se debería haber suspendido **después** la medicación” en un 75% de los casos), retirándose en un 50% de estos casos y de forma indebida, entre 5 y 7 días. Este es el tiempo de suspensión más habitual, que también se aprecia en otros trabajos consultados, para un protocolo de anticoagulación<sup>193</sup>.

Con respecto a otras causas de no adecuación al protocolo, la adherencia a la pauta de heparina, indicada en nuestro estudio, es incorrecta en un 5% de los pacientes. En un trabajo francés<sup>193</sup> no se administra terapia puente pese a tener factores de riesgo en un 13% de los casos o las dosis de heparina no son terapéuticas, pese a que el protocolo señalaba que debían ser las, en un 80% de los pacientes. Estos motivos de no adherencia no aparecen en nuestro trabajo.

La primera causa que observamos para las **complicaciones hemorrágicas** es “se debería haber suspendido después” (n=57) la medicación, encontrando un 31% (n=18) de hemorragias frente a si la causa es se “debería retirarse antes las medicación” (n=14) donde aparecen en un 21.4% (n=3), sin diferencias significativas.

En el grupo en el que la adherencia no es adecuada, cuando la causa de inadecuación es “se debería haber suspendido después” (figura 9) las **complicaciones trombóticas**, se dan en un 8.8% de su grupo frente al 0% de otras causas ( $p > 0.05$ ).

La relación entre las causas de inadecuación y las complicaciones trombóticas/hemorrágicas es biológicamente plausible, si entendemos que la suspensión precoz de AVK se puede relacionar con un mayor número de hemorragias al ser sustituida la misma, por dosis terapéuticas de HBPM, como lo describe la bibliografía<sup>218,169,193, 170</sup>.

### **Grupos de riesgo trombótico/hemorrágico, causas de no adherencia al protocolo asociadas al manejo inadecuado y complicaciones**

Los protocolos actuales<sup>114</sup> a cerca del manejo de los anticoagulantes en el perioperatorio, señalan una actitud distinta en función de los riesgos trombóticos en los que el paciente se clasifique previo a la cirugía. También se debe considerar el riesgo hemorrágico en el algoritmo de decisión. Por tanto estimamos importante conocer en que grupo se falla más y en que sentido, pues ello determinará la pauta elegida. Para ello procedemos a un análisis pormenorizado de estos grupos de riesgo con respecto a las causas de no adherencia en los mismos, así como sus posibles consecuencias en la clínica.

Así, al evaluar en que grupo de riesgo trombótico/hemorrágico se sigue mejor el protocolo (ver tabla 36) encontramos que para **el riesgo hemorrágico** el peor cumplimiento se da en el estrato de bajo riesgo (69%) ( $p > 0.05$ ), siendo la causa más habitual de no adherencia “se debería haber suspendido después la medicación” (80 %). Le sigue el grupo de riesgo moderado (74% de adherencia), siendo la causa más habitual de no adherencia “se debería haber suspendido después la medicación” (77 %).

Es en estos dos grupos donde más número de trombosis se aprecian (100% y 19 %, respectivamente) (figura 10). Si bien, hay que tener en cuenta que en el grupo de riesgo

intermedio con manejo inadecuado, es donde mayor número de hemorragias de forma global se producen.

En el grupo de riesgo alto, con una adherencia del 83% es donde se igualan las causas (50% se debería haber suspendido después la medicación” y 50 % “se debería haber suspendido antes la medicación” (50 %) y sólo se aprecian complicaciones hemorrágicas (100 % de las complicaciones).

Es difícil explicar el por qué la adherencia menor se produce en los pacientes de riesgo hemorrágico más bajo, aunque las diferencias en adecuación, con respecto a otros grupos no alcancen la significación estadística.

De este modo observamos que para los pacientes en el que el protocolo se aplica en mayor proporción de forma incorrecta, teniendo como causa principal “se debería haber suspendido después la medicación” según los grupos de riesgo hemorrágico con manejo no adecuado del protocolo, es en los que se producen mayor número de trombosis, por lo que a priori, nuestro protocolo puede ser adecuado para identificar estas complicaciones.

Si bien, estas diferencias en la aparición de complicaciones, según el grupo de riesgo hemorrágico, no tienen significación estadística.

Para **el riesgo trombótico** observamos (tabla 36) que es en el grupo de alto riesgo en el que peor se sigue el protocolo (59% de adecuación), seguido del de riesgo moderado y bajo (84% de adherencia). Estas diferencias no son debidas al azar ( $p < 0.05$ ).

Este resultado puede indicar que cuanto mayor es el riesgo de trombosis el manejo del paciente es más complejo, lo que motivaría una mayor dificultad de manejo y por lo tanto una menor adherencia al protocolo.

En los tres grupos la causa de inadecuación más prevalente es “se debería haber suspendido después la medicación” (79%, 90% y 60% de los casos). En los tres grupos de riesgo predomina la complicación hemorrágica frente a la trombótica, excepto en el de alto riesgo, que tienden a igualarse (ver figura 11). Como hemos señalado esto es posible y está descrito en la bibliografía<sup>218,169,193,170</sup>.

Estudiando detenidamente las complicaciones y para la no adecuación en este grupo de riesgo trombótico, las hemorrágicas entre los distintos niveles de riesgo (26.6% (n=8)),



37.9% (n=11) y 6.7% (n=1) para alto, intermedio y bajo) y las complicaciones trombóticas (14.3% (n=4), 3.4% (n=1) y 0 % para los mismos grupos de riesgo), no muestran diferencias significativas ( $p>0.05$ ).

Esto es, que aunque de forma general se debería haber suspendido más tarde los AVK, es en los estratos de peor cumplimiento (donde mayor número de “se debería haber suspendido más tarde” contabilizamos) donde aparecen mayor número de complicaciones trombóticas. Este resultado se observa también en el grupo general (tabla 44).

Estos resultados apuntan a que nuestro protocolo puede ser válido para identificar/prevenir estas complicaciones, pese a que estas diferencias no llegan a la significación estadística.

### **Otras variables asociadas al cumplimiento inadecuado del protocolo**

Con respecto a las variables que pueden estar relacionadas con un mejor cumplimiento observamos que cuanto mayor **edad** la adherencia al protocolo es peor. Por otro lado, cuando **la comorbilidad** afecta a varios sistemas o aparatos la adherencia al protocolo disminuye.

En cuanto a la **especialidad quirúrgica** a la que pertenece el ingresado si que influye, siendo mejor la adherencia en pacientes que dependen de otorrinolaringología que los que están adscritos a traumatología.

La diferencia en el tiempo de suspensión de AVK fue significativa entre el grupo de adherencia y el que no, doblándose en el caso del cumplimiento inadecuado.

En el **análisis multivariante**, los únicos factores relacionados de forma independiente con la adherencia al protocolo son la edad y el grupo de riesgo trombótico (cuanto más alto menor adherencia).

Estos resultados nos indicarían para que variables y en que grupos la adherencia es menor. Estos serían aquellos que deben ser investigados para llegar a un conocimiento más concreto de las causas y obtener posibles soluciones.

**Objetivo secundario. Grupo AVK****Valoración de la aparición de complicaciones con respecto a la adherencia al protocolo.**

Las **complicaciones combinadas** (trombosis+hemorragias+muerdes) se dan con mayor frecuencia en el grupo de no adherencia que en el de adherencia adecuada ( $p < 0.05$ ). Esta asociación se sigue produciendo si analizamos las variables de forma individualizada. Esta asociación nos puede indicar que el protocolo diseñado identifica y previene estos eventos de forma clínicamente y estadísticamente significativa.

Los **tiempos medios hasta la aparición de complicaciones** trombóticas y hemorrágicas, en el grupo general, son compatibles con los recogidos en la bibliografía, donde se señala que las hemorragias aparecen con mayor frecuencia en los dos primeros días<sup>193</sup>, pudiendo aparecer las trombóticas en mayor intervalo de tiempo<sup>219</sup>.

Desconocemos si el tiempo hasta la muerte es adecuado, al no encontrar referencias en otros estudios.

Las complicaciones trombóticas y la muerte aparecieron más tarde en el tiempo si el protocolo fue incorrecto. Las complicaciones hemorrágicas aparecieron antes si el protocolo no se siguió de forma adecuada. En ningún caso se obtuvieron diferencias no debidas al azar.

Esta distribución en el tiempo puede ser debida a que los sangrados se ven en la inmediatez por la propia acción del fármaco, si el protocolo se realiza de forma incorrecta. Para la aparición de los episodios trombóticos o la muerte se precisan más tiempo, si la estrategia no se realiza de forma correcta.

De forma concreta, no hemos encontrado bibliografía referente a la adherencia de un protocolo de anticoagulación con respecto a la aparición de complicaciones/mortalidad por lo que nuestros resultados novedosos deben ser ratificados en sucesivos estudios.

### **Variables que se relacionan con las complicaciones**

Para completar el estudio que abarca la relación de la adherencia a nuestro protocolo con las complicaciones postoperatorias debemos conocer cómo y que variables influyen en las mismas, para tenerlas en cuenta y poderlas controlar.

#### 1.- Variables demográficas y complicaciones.

Con respecto a las variables que se relacionan con las complicaciones, sólo **la edad** ( $\geq 78$  años) lo hace con las complicaciones hemorrágicas ( $p < 0.05$ ), del mismo modo que ocurre en la bibliografía consultada <sup>203</sup>.

#### 2.- Variables de riesgo trombotico/hemorrágico y complicaciones.

En cuanto a la **clasificación por grupos de riesgo**, el grupo de riesgo hemorrágico no se relaciona con la aparición de complicaciones ni muerte.

El riesgo trombotico lo hace tanto con las complicaciones tromboticas, como con las hemorrágicas (a mayor riesgo mayor número de complicaciones). No así con la mortalidad. Resultados similares los podemos encontrar en el trabajo que utiliza un protocolo similar al nuestro <sup>167</sup>, donde el número de hemorragias se relacionan sólo con el mayor riesgo trombotico (donde se administran dosis altas de heparina) y no con el riesgo de sangrado. En este trabajo no se evalúa la aparición de trombosis en función del grupo de riesgo, y sólo lo analiza en función de la adherencia al protocolo, por lo que nuestros resultados no pueden ser comparados para esta variable.

Mientras que en otros estudios <sup>193</sup> la mayoría de los sangrados se dan en pacientes con riesgo trombotico bajo (33 de 43 casos) en nuestro trabajo no es así, pues se dan más si mayor riesgo de trombosis. Este hecho lo justifican estos autores señalando que en ese grupo se administra heparina profiláctica de forma indebida y piensan que esa es la causa del aumento de hemorragias. Sin embargo, nosotros administramos heparina profiláctica también en ese grupo y no evidenciamos los mismos resultados.

Aunque en algunos artículos <sup>204</sup> se muestra que las complicaciones hemorrágicas no se relacionan con el riesgo trombotico y sólo lo hacen con el riesgo hemorrágico, en nuestro estudio el riesgo hemorrágico no se relaciona con estas complicaciones.

Si que encontramos que, al igual que en la bibliografía<sup>169,170,218,193</sup> la mayoría de los sangrados se dan si los pacientes han recibido terapia puente a dosis altas o terapéuticas (en nuestro caso sólo los de riesgo trombótico alto la reciben).

Para terapias profilácticas o a dosis subterapéuticas no se encuentra relación entre grupos de riesgo de sangrado o trombóticos con las complicaciones<sup>195</sup>, ni tampoco, en los trabajos iniciales para dosis puente elevadas<sup>168</sup>, lo cual puede aseverar más nuestros resultados.

No obstante, en algunos de los trabajos citados, no se corrige por el riesgo hemorrágico<sup>169,193</sup>, por lo que es imposible saber si los pacientes que sangran más tienen mayor riesgo de sangrado por el tipo de procedimiento al que se someten, independientemente de la administración de heparina a dosis altas.

Otros incluyen tanto pacientes de bajo como de alto riesgo trombótico en la administración de terapia puente a altas dosis<sup>170</sup>, por lo que los posibles efectos perjudiciales de esta estrategia pueden estar relacionados con la administración de heparina terapéutica al grupo de bajo riesgo trombótico, en los que el riesgo de sangrado sobrepasa al beneficio de prevenir estos episodios.

### 3.- Procedimientos anestésico quirúrgicos y complicaciones.

**El tipo de anestesia** no se relaciona con la aparición de complicaciones. Estos resultados son discordantes con los de la bibliografía, pues existen revisiones en los que la anestesia raquídea (que es la más prevalente en nuestra muestra) disminuye tanto la mortalidad como las complicaciones hemorrágicas<sup>205,206</sup>.

Esta falta de significación estadística evidenciada puede ser debida a que el tamaño muestral del estudio sea insuficiente para encontrar estas diferencias o a que para mostrar estos beneficios se debe tener en cuenta también el tipo de cirugía al que son sometidos los pacientes como señala<sup>207</sup>. En nuestro caso esta variable de control no se tiene en cuenta lo cual puede distorsionar nuestros resultados.

No obstante no conocemos trabajos que específicamente se hayan dedicado a valorar estos beneficios en pacientes sometidos a anticoagulación previa, por lo que estos resultados deben ser evaluados cuidadosamente.

Por otro lado las complicaciones trombóticas y hemorrágicas aparecen con mayor frecuencia según **la especialidad quirúrgica** a la que pertenece el paciente, siendo más habituales si están incluidos en cirugía vascular, pues estos pacientes suelen tener muchos factores de riesgo tanto de trombosis como de hemorragia.

Esta relación con el tipo de especialidad quirúrgica y las probabilidades de sangrado también la observamos en otros trabajo<sup>165</sup>, si bien en él la cirugía vascular roza la significación estadística, para las hemorragias, sin alcanzarla.

La mortalidad, en nuestros casos, no se relaciona con esta variable.

4.- Patología previa e indicación de AVK y complicaciones.

Ni **la indicación** por la que toma el AVK ni **la comorbilidad** se relacionan con la aparición de complicaciones, exceptuando a las hemorrágicas que si lo hacen con la comorbilidad. Son más habituales los sangrados si el paciente tiene problemas renales<sup>220</sup> ( $p < 0.05$ ) (tabla 46).

5.- Índice de Charlson y complicaciones.

**El índice de Charlson** se relacionó con todas las complicaciones, siendo este mayor si aparecían ( $p < 0.05$ ). Estos datos son refrendados por la bibliografía donde se relaciona el este índice con las complicaciones hemorrágicas de forma independiente, en trabajos de terapia puente con anticoagulantes<sup>165</sup> y en otros con la mortalidad<sup>209,210,211</sup>.

6.- Intervalo entre suspensión de los AVK, INR pre cirugía y complicaciones.

Las trombosis son más frecuentes si se **suspenden** de forma precoz **los AVK**, aunque sin diferencias significativas entre los días de suspensión. No obstante, las trombosis aparecen con más frecuencia ( $p < 0.05$ ) en los que suspendieron de forma precoz el fármaco que en los que lo hicieron. Por otro lado, las complicaciones hemorrágicas se observan más habitualmente si el fármaco se retira tardía o muy precozmente ( $p < 0.05$ ). Una posible explicación a este hecho, a parte de la obvia de la suspensión precoz, es que si el AVK se suspende muy temprano es por que se tal vez se quiere evitar un supuesto alto riesgo de sangrado, que ciertamente no se logra eludir al administrar HBPM a dosis terapéuticas. En el grupo de adecuación al protocolo, suspendiéndose 4 días, no aparecen. No obstante, no tenemos datos para asegurar esta hipótesis.

Aunque se evidencia mayor sangrado con INR > 1.5 (20% vs 12%), esta no es estadísticamente significativa por el escaso número de pacientes que cumplen este supuesto que no nos permitiría mostrar la misma.

Si que se relaciona con mayor riesgo de muerte la suspensión muy tardía de estos fármacos, del mismo modo que ocurre con el INR elevado el día de la cirugía ( $p < 0.05$ ).

Estos dos resultados podrían estar asociados con el porcentaje elevado de muertes tanto por causa hemorrágica como trombótica (tabla 7), si lo comparamos con otras series, en las que las muertes por estas causas son casi inexistentes<sup>168,165,195</sup>.

7.- Reintroducción de antiagregantes/heparina/AVK postoperatoria y complicaciones.

Con respecto a la **reintroducción de la heparina de forma incorrecta**, ésta se relaciona sólo con la aparición de complicaciones trombóticas ( $p < 0.05$ ), lo que puede suponer que la reintroducción de acuerdo al protocolo se hace más teniendo en cuenta las posibles complicaciones hemorrágicas que las trombóticas, sin poder descartar que el tamaño muestral sea insuficiente para demostrar esta relación o que influyan otros factores en esta relación.

Este resultado debe ser estudiado detenidamente.

Con respecto a la **reintroducción tardía** (> 24 h) de la heparina parece relacionarse sólo con las complicaciones hemorrágicas (no con la trombosis o con la muerte, de forma significativa).

Este resultado nos indicaría que la reintroducción de heparina se hace más tarde si el paciente está sangrando por algún motivo y no al revés, pues existen varios trabajos que relacionan la reintroducción precoz de la heparina con el aumento de las complicaciones hemorrágicas<sup>213,167</sup>.

En cuanto a la **pauta de heparina reintroducida**, se observan más trombosis si la pauta es profiláctica (sin significación) y más hemorragias si es terapéutica (sin significación), comparándose con la no reintroducción

No obstante sí se ven más hemorragias y más muertes en el mismo grupo si no se ha reintroducido la heparina.

Este resultado puede ser debido a que la no reintroducción de la heparina puede ser causada por que el paciente tenga mayor riesgo de sangrado o esté sangrando en ese momento y por tanto sea más consecuencia del sangrado que una causa del mismo. De acuerdo con esta hipótesis conocemos que literatura relaciona las complicaciones hemorrágicas con el tipo de pauta de heparina reintroducida (más si se hace a dosis terapéuticas), incluso si se administran pasadas 48 h del procedimiento.<sup>214</sup>

En nuestro caso la reintroducción incorrecta de los AVK dificulta el análisis de este resultado. En la estrategia de mejora debemos tenerlo en cuenta.

No hemos encontrado referencias bibliográficas para la adecuación en la reintroducción de los AVK.

### 8.- Analítica preoperatoria y complicaciones.

En cuanto a las analítica preoperatoria observamos que las complicaciones trombóticas se relacionan tan sólo con las cifras de plaquetas (mayores si más complicaciones trombóticas) y con el aclaramiento de creatinina (menor si más trombosis).

Las complicaciones hemorrágicas lo hacen con las cifras de hemoglobina y con el aclaramiento de creatinina (a mayor número de complicaciones peor aclaramiento).

Otros estudios que relacionan los niveles de hemoglobina con la aparición de mayor numero de complicaciones<sup>203</sup>.

La muerte no se relaciona con estas variables.

### 9.- Análisis multivariante para las complicaciones trombóticas, hemorrágicas y muerte.

En el **análisis multivariante** introduciendo todas las variables significativamente relacionadas con las trombosis, encontramos que sólo el aclaramiento de creatinina, el tipo de especialidad quirúrgica y la adherencia al protocolo se relacionan con la misma de forma independiente.

En el **análisis multivariante** introduciendo todas las variables significativamente relacionadas con las hemorragias, observamos que el valor de la hemoglobina preoperatoria, la reintroducción de heparina > 24 h y la no adherencia al protocolo se relacionan con la posibilidad de aparición de complicaciones hemorrágicas. El aclaramiento de creatinina y el riesgo trombótico están en el límite de la significación,



por lo que esta relación, aunque posible, no se puede asegurar que no sea debida al azar (tabla 51).

En la bibliografía también se relaciona el índice de Charlson con las complicaciones hemorrágicas<sup>165</sup>. No obstante en el trabajo citado la heparina que se administra no se ajusta a ningún protocolo y se deja a elección del médico prescriptor lo que conllevaría una importante variabilidad en la dosis y elección de paciente. Este hecho puede ser determinante a la hora de encontrar diferencias.

Con respecto a **la mortalidad** el índice de comorbilidad de Charlson, la adherencia al protocolo y el tipo de heparina reintroducida, se relacionan de forma independiente con la mortalidad. Por tanto, a la vista de estos resultados, podemos decir que ni las complicaciones trombóticas ni las hemorrágicas parecen aumentar la mortalidad de forma estadísticamente significativa.

De este modo, la adherencia al protocolo protege de forma clínica y estadísticamente significativa de la aparición de complicaciones trombóticas y hemorrágicas y muerte corrigiendo por las variables clínica o estadísticamente significativas.

### **Objetivo terciario. Grupo AVK**

#### **Estancia.**

En cuanto al estudio de **la estancia** hospitalaria como marcador de eficiencia, incluimos las variables que presumiblemente tienen que ver con la misma y que nos sirven de control para el objetivo principal.

En el grupo AVK la estancia se relaciona directamente con la adherencia al protocolo, siendo esta significativamente menor si se sigue de forma correcta (tabla 53 y figura 12).

#### 1.- Estancia y variables demográficas.

En un segundo paso y analizando los posibles factores que pueden afectar a la estancia de forma univariante a la misma observamos que la edad (a mayor edad mayor estancia) la aumenta. Esta relación entre la estancia y la edad ya ha sido observada previamente<sup>203</sup>.

#### 2.- Estancia y riesgo trombótico/hemorrágico.

El grupo de riesgo tanto trombótico como hemorrágico (a mayor riesgo mayor estancia) la incrementan de forma significativa (tabla 55).

Aunque no hemos encontrado aumentos en la estancia según estos riesgos de forma específica, parece lógico que se produzcan.

#### 3.- Estancia y variables anestésico/quirúrgicas (tabla 56) .

El tipo de anestesia utilizado (mayor si anestesia raquídea), la especialidad quirúrgica (mayor estancia si el paciente está ingresado por cirugía vascular o por traumatología) se relacionan con la estancia. Estos resultados se observan también en la bibliografía.<sup>221</sup>

#### 4.- Estancia y comorbilidad e indicaciones AVK.

Si un paciente tiene comorbilidades variadas o el índice de Charlson tiene un valor aumentado el número de días que permanece ingresado es mayor. No se relaciona con la estancia la indicación del anticoagulante (tabla 57)

#### 5.- Estancia y días sin APP y INR pre cirugía.

Así mismo, la estancia hospitalaria es mayor en nuestro caso, cuanto mayor es el intervalo en días entre la suspensión de AVK y la cirugía.

6.- Estancia y pauta y tipo de heparina reintroducida en el postoperatorio.

Por otro lado, si la heparina se reintroduce tras las primeras 24 horas la estancia es superior que si lo hace en el primer día.

7.- Estancia y complicaciones y muerte.

Con respecto a las complicaciones y la muerte también se relacionan con la estancia, como ocurre en la bibliografía para algunas cirugías<sup>217</sup>. Así la estancia es mayor si se dan estas complicaciones (tabla 60).

En el caso de estas cuatro últimas variables puede tratarse de un epifenómeno, esto es, que la estancia se aumente por otros motivos no contemplados en el estudio (infecciones, etc.) y que los pacientes que permanezcan más tiempo ingresados sean los que más tarde se pongan la heparina o que tengan mayor posibilidad de complicaciones o muerte. De este modo puede tratarse más de consecuencias de la estancia prolongada que de causas de ellas.

8.- Análisis multivariante para la estancia.

Desde el punto de vista **multivariante** (tabla 61) el riesgo hemorrágico se relaciona con la estancia (cuanto más bajo mayor probabilidad de alta).

Con respecto a los días sin anticoagulantes, cuanto más días estén sin estos fármacos, las posibilidades de alta disminuyen en el límite de significación estadística.

La ausencia de complicaciones hemorrágicas (de acuerdo también con la bibliografía<sup>217</sup>) o la adherencia al protocolo disminuyen la estancia de forma individualizada.

### **Limitaciones**

Las principales limitaciones que objetivamos en nuestro trabajo son derivadas de que su diseño esta realizado para conocer la adherencia al protocolo (objetivo primario) por lo que si no se establecen diferencias estadísticamente significativas para otras variables, es posible que sea debido a un tamaño muestral insuficiente.

Otra limitación es la distribución en cuanto a riesgos que apreciamos en nuestro trabajo. En concreto, los pacientes incluidos en el grupo APP son la mayoría de riesgo bajo y los del grupo GOAG de riesgo intermedio, (tabla grupo general) por lo que serían estos pacientes para los que los resultados son más fiables y fácilmente generalizables.

Otra limitación ha tener en cuenta es que nuestro protocolo es construido según las últimas guías de los años 2012 para anticoagulantes/antiagregantes y para el 2009 para antiagregantes, por lo cual, aunque los resultados son muy satisfactorios, se deben actualizar con las más recientes aún por publicar y comprobar si se mantienen los beneficios.

Otra limitación a tener en cuenta es que la evaluación de las causas de no adherencia postoperatoria no las hemos recogido, al considerar que la reintroducción de estos fármacos estaría sujeta a mayor variabilidad que el resto del protocolo por no existir actualmente una evidencia adecuada para establecer recomendaciones firmes. Esta limitación puede ocasionarnos una dificultad añadida a la hora de la evaluación del funcionamiento del protocolo en estos casos.

Por otro lado al tratarse de un estudio transversal las relaciones entre las variables, aunque sean estadísticamente significativas, no implican causalidad, por lo que sería necesario llevar a cabo otros trabajos con diseños diferentes para poder ratificar nuestros resultados.



---

## **CONCLUSIONES**



---

## **VII. CONCLUSIONES**

### **VII.1.-Para el grupo GENERAL.**

El grado de seguimiento en el grupo APP y en el grupo AVK es similar al encontrado en la bibliografía consultada. Si bien, el grado de cumplimiento terapéutico es superior en el grupo de AVK que en el de APP. La adherencia mejora con los años de seguimiento y las intervenciones educativas.

### **VII.2-Para el grupo APP**

1.- Los principales motivos de no adherencia en el grupo APP fueron que los fármacos se suspendieron más tardíamente de lo debido, lo que se relacionó con la aparición de complicaciones hemorrágicas. Las complicaciones trombóticas se relacionaron con la suspensión precoz de los antiagregantes. Ambos resultados sin significación estadística.

La adherencia al protocolo es mejor en los grupos de bajo riesgo hemorrágico y alto trombótico.

De todas las variables analizadas sólo están relacionadas con la adherencia el grupo de riesgo trombótico/hemorrágico en el que se clasifique al paciente, la especialidad quirúrgica a la que pertenezca y el año de inclusión al protocolo.

2.- Las complicaciones agrupadas (trombosis+hemorragia+muerte) no se relacionan con la adherencia. Tampoco lo hacen de forma individualizada.

No obstante corrigiendo por todas las variables clínica y estadísticamente significativas tanto las complicaciones trombóticas como las hemorrágicas disminuyen si el protocolo se sigue de forma correcta.

3.- En cuanto a la estancia vemos que sólo los riesgos hemorrágicos y trombóticos, el índice de comorbilidad de Charlson y el tipo de heparina reintroducida se asocian con la misma. La adherencia al protocolo no se relaciona con la estancia.

### **VII.3.-Para el grupo GOAG**

1.- Los principales motivos de no adherencia en el grupo GOAG fueron que los AC se retiraron precozmente de forma indebida, lo que se relacionó con el aumento en el número de hemorragias. Las complicaciones trombóticas se relacionan con la



---

suspensión temprana de estos fármacos, si bien estos dos resultados son debidos al azar.

La adherencia al protocolo es mayor en los grupos de alto e intermedio riesgo hemorrágico. Son los grupos de riesgo trombótico bajo y moderado en los que mejor adherencia encontramos al protocolo.

Las complicaciones trombóticas sólo aparecen en los grupos hemorrágicos/trombóticos de peor cumplimiento. Las complicaciones hemorrágicas son más habituales en todos los grupos, si bien en los grupos hemorrágicos de mejor cumplimiento aparecen con mayor frecuencia. En ningún caso se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

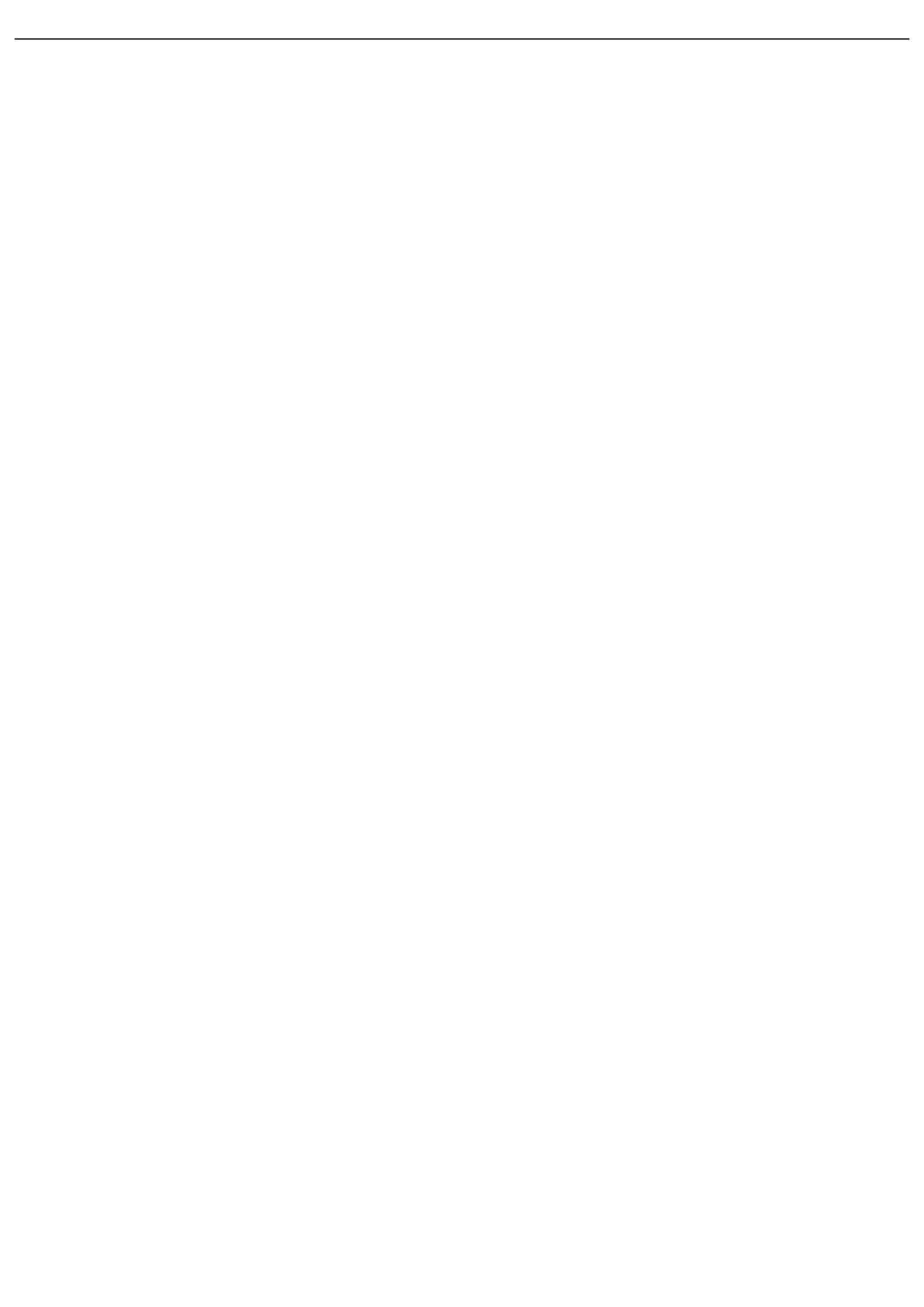
De todas las variables analizadas sólo están relacionadas con la adherencia la edad y el grupo de riesgo trombótico en el que se clasifique al paciente.

2.- Las complicaciones agrupadas (trombosis+hemorragia+muerte) se relacionan con la adherencia. También lo hacen de forma individualizada.

Debemos destacar que las complicaciones hemorrágicas aumentan si lo hace el riesgo trombótico de nuestros pacientes al aplicar el protocolo.

Así mismo, corrigiendo por todas las variables clínica y estadísticamente significativas tanto las complicaciones trombóticas como las hemorrágicas como la mortalidad aumentan si el protocolo no se sigue de forma correcta.

3.- En cuanto a la estancia, el mayor riesgo hemorrágico, los días sin anticoagulantes, las complicaciones trombóticas y la no adherencia al protocolo, la aumentan.







---

## **BIBLIOGRAFÍA**

---



---

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Anter EJ, CallansDJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119(18):2516-2525.
2. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999; 131(12):927-934.
3. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):884-890.
4. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):64S – 94S.
5. Dawes J, Papper DS. Catabolism of low-dose heparin in man. *Thromb Res*. 1979 Jan 14(6):845–60.
6. Morabia A. Heparin doses and major bleedings. *Lancet* 1986 May 31;1(8492):1278–9.
7. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997 Sep 4; 337 (10): 688–98.
8. Kessler CM, Esparraguera IM, Jacobs HM, Druy E, Fortune WP, Holloway DS, et al. Monitoring the anticoagulant effects of a low molecular weight heparin preparation. Correlation of assays in orthopedic surgery patients receiving ardeparin sodium for prophylaxis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol*. 1995 May ; 103(5):642–8.
9. Young E, Wells P, Holloway S, Weitz J, Hirsh J. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit less binding to plasma proteins than unfractionated heparin. *Thromb Haemost*. 1994 Mar;71(3):300–4.
10. Vega S J, Martínez R G, Goecke S H. [Are low-molecular-weight heparins safe in patients with chronic kidney disease?]. *Rev Med Chil*. 2010 Apr;138(4):487–95.
11. Kroneman H, Eikelboom BC, Knot EA, de Smit P, Groenland TH, de Maat MP, et al. Pharmacokinetics of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin during elective aortobifemoral bypass grafting. *J Vasc Surg*. 1991

---

Aug;14(2):208–14.

12. Española S Terapéutica DA, Hemostasia S De, Redacción G De, Pitarch JVL, Ibáñez JDA, et al. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia regional neuroaxial. 2005;413–20.

13. Keam SJ, Goa KL. Fondaparinux sodium. *Drugs*. 2002 Jan; 62(11):1673–85; discussion 1686–7.

14. Samama M-M, Gerotziapas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res*. 2003 Jan 1;109(1):1–11.

15. Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2001 Nov 1;58 Suppl 2:S14–7.

16. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJG, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002 Nov 12;106(20):2550–4.

17. Reynolds NA, Perry CM, Scott LJ. Fondaparinux sodium: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism following major orthopaedic surgery. *Drugs* 2004 jan; 64(14):1575–96.

18. Blick SKA, Orman JS, Wagstaff AJ, Scott LJ. Fondaparinux sodium: a review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008 Jan ;8(2):113–25.

19. Anexo y ficha técnica de Arixtra o resumen de las características del producto  
1. Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda:1–108. [aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk).

20. Weitz JI, Leslie B, Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. *Circulation*. 1998 Feb 17; 97(6):544–52.

21. Stringer KA, Lindenfeld J. Hirudins: antithrombin anticoagulants. *Ann Pharmacother*. 1992 Dec;26(12):1535–40.

22. Zoldhelyi P, Webster MW, Fuster V, Grill DE, Gaspar D, Edwards SJ, et al. Recombinant hirudin in patients with chronic, stable coronary artery disease. Safety, half-life, and effect on coagulation parameters. *Circulation*. 1993 Nov 88(5 Pt 1):2015–22.



23. Sciulli TM, Mauro VF. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Ann Pharmacother*. 2002 Jun;36(6):1028–41.
24. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose, and gender. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jun 71(6):433–9.
25. Fitzgerald D, Murphy N. Argatroban: a synthetic thrombin inhibitor of low relative molecular mass. *Coron Artery Dis*. 1996 Jun;7(6):455–8.
26. McKeage K, Plosker GL. Argatroban. *Drugs*. 2001 Jan;61(4):515–22; discussion 523–4.
27. Jeske WP, Fareed J, Hoppensteadt DA, Lewis B, Walenga JM. Pharmacology of argatroban. *Expert Rev Hematol*. 2010 Oct; 3(5):527–39.
28. Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Blood Med* 2014 Jan 5:131–41.
29. Documento Consenso Grupo Asturiano de Trombosis y Hemostasia. Guía de Actuación. Control Del Tratamiento Anticoagulante Oral. Dir Gen Organ las Prestac Sanit Cons Salud y Serv Sanit del Principado Astur. 2004 :1–110.
30. Parrondo CD, Moreno CR, Herrero FT, Atención S De, Lalín P, Farmacología S De. Anticoagulación oral. 2003;20:377–84..
31. Voora D, McLeod HL, Eby C, Gage BF. The pharmacogenetics of coumarin therapy. *Pharmacogenomics*. 2005 Jul;6(5):503–13.
32. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):8S – 21S.
33. Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996 Jun;30(6):416–44.
34. Levy JH. Pharmacologic preservation of the hemostatic system during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2001 Nov;72(5):S1814–20.
35. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Feb;29(2):182–91.
36. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):1523–32.
37. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a

---

randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011 Oct 4;124(14):1573–9.

38. Pollack C V, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511–20.

39. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008 Jan;68(12):1699–709.

40. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008 Jan;47(5):285–95.

41. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008 Feb 36(2):386–99.

42. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2011 Aug 15;68(16):1506–19.

43. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011 Jan;62:41–57.

44. Llau J V, Ferrandis R, Castillo J, Andrés J De, Gomar C, Gómez-Luque A, et al. Foro de Consenso de la ESRA-España sobre «Fármacos que alteran la hemostasia». Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el perioperatorio y técnicas invasivas. *Rev Esp Anesthesiol* 2012;59(6): 321-330.

45. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, More, More, MOre. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949–56.

46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139–51.

47. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009 Dec 10;361(24):2342–52.

48. Kakkar P, Watson T, Lip GYH. Rivaroxaban. *Drugs Today (Barc)* 2007 Mar;43(3):129–36.

49. Drouet L. [Rivaroxaban: mode of action]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 Dec;27 Suppl 3:S9–15.

- 
50. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 Jun 26;358(26):2776–86.
  51. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
  52. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009 Jul 4;374(9683):29–38.
  53. Dempfle C-E. Direct oral anticoagulants--pharmacology, drug interactions, and side effects. *Semin Hematol* 2014 Apr ;51(2):89–97.
  54. DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2014 Jan;37(2):217–33.
  55. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014 Sep 16 ;64(11):1128–39.
  56. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363(26):2487–98.
  57. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011 Aug 25;365(8):699–708.
  58. Matsushima N, Lee F, Sato T, Wang J, M. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev.* 2013;2:358–66.
  59. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012 May;107(5):925–36.
  60. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010 Sep;104(3):633–41.

61. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy S a, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093–104.
62. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013 Oct 10;369(15):1406–15.
63. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane database Syst Rev* 2015 Jun 30;6:CD010956.
64. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):194S – 206S.
65. Odum LE, Cochran KA, Aistrope DS, Snella KA. The CHADS<sub>2</sub> versus the new CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use. *Pharmacotherapy* 2012 Mar;32(3):285–96.
66. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S – 84S.
67. Lip GYH, Unido R, Schotten U, Bajos P, Reino IS, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Eur Heart J* 2011;63(12):1–83.
68. Hermans H, Vanassche T, Herijgers P, Meuris B, Herregods M-C, Van de Werf F, et al. Antithrombotic therapy in patients with heart valve prostheses. *Cardiol Rev* Jan 2013 ;21(1):27–36.
69. Grupo de Trabajo sobre el tratamiento de las valvulopatías. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):1–50.
70. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):220S – 227S.
71. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos J a., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4): e78-e140.
72. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes

---

DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 130;25:e344-e426 p.

73. Cairns JA, Thérroux P, Lewis HD, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* [2001 Jan;119(1 Suppl):228S – 252S.

74. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos J a., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4): e70-140.

75. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by t. *Eur Heart J* 2010 Jun;31(11):1311–8.

76. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2001 Jan;119(1 Suppl):176S – 193S.

77. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Mar 6;358(10):1037–52.

78. Segal JB, Streiff MB, Hofmann L V, Hoffman L V, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007 Feb 6;146(3):211–22.

79. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001 Jul 19;345(3):165–9.

80. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane database Syst Rev* [2014 Jan;8:CD001367.

81. Lozano FS. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología* 2012;64(5): 212-217.

82. Curley C, Dahl OE, Schulman S. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. *Chest* 2012; 141(12) Suppl):e278S–e325S.

- 
83. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):e227S–e277S.
  84. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest.* 1975;56(3):624-632.
  85. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011 Feb;112(2):292–318.
  86. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest.* 1982;69(6):1366-1372.
  87. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Low-dose aspirin is a selective inhibitor of platelet cyclooxygenase activity in healthy subjects. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 1983;11:259-264.
  88. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101(10):1206-1218.
  89. Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Byrne MF, Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke.* 2006;37(8):2153-2158.
  90. Bochner F, Williams DB, Morris PM, Siebert DM, Lloyd JV. Pharmacokinetics of low-dose oral modified release, soluble and intravenous aspirin in man, and effects on platelet function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(3):287-294.
  91. Leon MB BDS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;339:1665-1671.
  92. Baigent C, Blackwell L, Collins R. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-1860.
  93. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med.* 2011;124(7):621-629.
  94. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-1262.
  95. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of car-

---

diovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.

96. Lewis HD DJW, 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.

97. Brilakis ES PVG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. *J Am Med Assoc.* 2013;310:189-198.

98. Mehta SR BJP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363:930-942.

99. Goldman S CJ, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation.* 1988;77:1324-1332.

100. Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;347:1309-1317.

101. Hart RG HJL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol.* 2000;57:326-332.

102. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002;324:71-86.

103. Brott TG HJL, Abbara S, et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Circulation.* 2011;124:489-532.

104. Eikelboom JW HJ, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e89-119S.

105. Oprea AD PWM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth.* 2013;111 (S1):i3-i17.

106. DL. Bhatt. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med.* 2009;361:940-942.

107. Kowalczyk M BM, Mikhailidis DP, Hannam S, Rysz J. Ticagrelor—a new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? *Med Sci Monit.* 2009;15:MS24-MS30.

- 
108. Butler K TR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1388-1398.
  109. Capodanno D FJL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost.* 2013;11 (Suppl. 1):316-329.
  110. Norgard NB. Cangrelor: a novel P2Y12 receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1219-1230.
  111. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Jneid H, Ettinger SM, Ganiats TG, Philippides GJ, Jacobs AK, Halperin JL, Albe YC. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62((11)):1040–1.,
  112. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W ZD. SC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment. *Eur Hear J.* 2011;Dec;32((23)):2999–3054.,
  113. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(1):5–11.
  114. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer F a., Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* *Chest* 2012;141(2 SUPPL.) e 326S-e350S.
  115. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74:606–11.
  116. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American



---

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelin. *J Am Coll Cardiol* 2011 Nov 1;58(19):2020–45.

117. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008 Sep 18 ;359(12):1238–51.

118. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart. *Circulation* [Internet]. 2011 Jul 26 [cited 2015 Jun 23];124(4):489–532.

119. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011 Jan 4;123(1):104–23.

120. Collier BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001 Jul;86(1):427–43.

121. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, Wagner CL, Weisman HF, Jordan RE. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998 May 5;97(17):1680–8.

122. Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, Whang D, Shimshak T, Runyon JP, et al. Time course, magnitude, and consistency of platelet inhibition by abciximab, tirofiban, or eptifibatid in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1999 Aug 15;84(4):391–5.

123. Vickers S, Theoharides AD, Arison B, Balani SK, Cui D, Duncan CA, et al. In vitro and in vivo studies on the metabolism of tirofiban. *Drug Metab Dispos* 1999 Nov;27(11):1360–6.

124. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Jneid H, Ettinger SM, Ganiats TG, Philippides GJ, Jacobs AK, Halperin JL, Albe YC. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable

---

angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62((11)):1040–1.

125. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Jan 29;127(4):529–55.

126. Sabatine MS, Jang IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000 Aug 15;109(3):224–37.

127. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs* 2006 Jan ;66(5):671–92.

128. Ramis J, Mis R, Forn J, Torrent J, Gorina E, Jané F. Pharmacokinetics of triflusal and its main metabolite HTB in healthy subjects following a single oral dose. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* Jan;16(4):269–73.

129. Cruz-Fernández JM, López-Bescós L, García-Dorado D, López García-Aranda V, Cabadés A, Martín-Jadraque L, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000 Mar;21(6):457–65.

130. Matías-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003 Apr 34(4):840–8.

131. Culebras A, Messé SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014 Feb 25;82(8):716–24.

132. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane database Syst Rev* 2005 Jan;(3):CD004296.

133. González-Correa JA, Arrebola MM, Ureña IM, Guerrero A, Muñoz-Marín J, Ruiz-Villafranca D, et al. Effects of triflusal on oxidative stress, prostaglandin production and nitric oxide pathway in a model of anoxia-reoxygenation in rat brain slices. *Brain Res* 2004 Jun 18 1011(2):148–55.

- 
134. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 19 44(8):1557–66.
135. Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, Aslam M, Desai B, Charlton RK, et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. *Eur Heart J* 2008 Sep;29(18):2202–11.
136. Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H, Satoh K, Murata M, Watanabe K, et al. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions *ex vivo*. Randomized, double-blind cross-over study. *Arzneimittelforschung* 1987 May;37(5):563–6.
137. Docherty JR. The pharmacology of cilostazol . *Diabetes, Obesity and metabolism* 1989;337(Suppl. 12):118–284..
138. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane database Syst Rev* 2014 Jan;10:CD003748.
139. Di Minno G, Spadarella G, Cafaro G, Petitto M, Lupoli R, Di Minno A, et al. Systematic reviews and meta-analyses for more profitable strategies in peripheral artery disease. *Ann Med* 2014;46(7):475–89.
140. Jeong Y-H, Lee S-W, Choi B-R, Kim I-S, Seo M-K, Kwak CH, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients W. *J Am Coll Cardiol* 2009 Mar 31;53(13):1101–9.
141. O’Riordan JM, Margey RJ, Blake G, O’Connell PR. Antiplatelet agents in the perioperative period. *Arch Surg.* 2009;144(1):69–76.
142. Douketis JD BPB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansel J. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy\* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 (6):299-339S.
143. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res.* 2002;108(1):3-13.

- 
144. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from the five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449–57.
  145. Hart RG, Pearce LA, McBride R et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I – III clinical trials: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke.* 1999;30:1223–9.
  146. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF WR. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2010;8((5)):884–90.
  147. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW RM. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285((22)):2864–70.
  148. Pearce LA, Hart RG HJ. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med.* 2000;109((1)):45–51.
  149. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012 Oct;14(10):1385–413.
  150. Chen JY, Zhang AD, Lu HY, Guo J, Wang FF, Li ZC. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(3):258–66.
  151. Zhu W, Xiong Q, Hong K. Meta-Analysis of CHADS 2 versus CHAD2DS2 - VASc. 2015;42(1):6-15.
  152. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GYH. Assessment of the CHA 2 DS 2 -VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation. *JAMA* 2015 Aug 30;314(10):1.
  153. Martinelli J, Jiminez A, Rabago G, Artiz V, Fraile J FJ. Mechanical cardiac valve thrombosis: is thrombectomy justified? *Circulation.* 1991;84((suppl III)):70S – 75S.
  154. Vongpatanasin W, Hillis D LR. Prosthetic heart valves. *New Engl Med.* 1996;335:407–16.

- 
155. Hering D, Piper C, Bergemann R et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low- Intensity Anticoagulation Study. *Chest*. 2005;127((1)):53–9.
156. Tominaga R, Kurisu K, Ochiai Y et al. A 10-year experience with the Carbomedics cardiac prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79((3)):784–9.
157. Douketis JD. Contra: “Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery.” *Thromb Haemost* 2012;108(2):210–2.
158. Cannegieter SC, Rosendaal, F Buiet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with medical mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;94(2); 635-41.
159. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009;374(9689):565–76.
160. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH GJ. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 2000;160:3431–6.
161. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anti- coagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74:606–11.
162. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *New Engl J Med*. 1995;322:1661–5.
163. Patel JP, Arya R. The current status of bridging anticoagulation. *Br J Haematol*. 2014;164(5):619–29.
164. Spyropoulos AC. Pro: “Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery.” *Thromb Haemost*. 2012;108(2):213–6.
165. Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1246–52.
166. Douketis JD, Crowther MA, Cherian SS. Perioperative anticoagulation in patients with chronic atrial fibrillation who are undergoing elective surgery: results of a

- 
- physician survey. *Can J Cardiol* 2000 Mar;16(3):326–30.
167. Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: An inception cohort management study. *Circulation*. 2009;119(22):2920–7.
168. Douketis JD, Johnson J a, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1319–26.
169. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012;126(13):1630–9.
170. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini J a, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;27(373(9)):823–33.
171. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(14):963–81.
172. Sierra P G-LA, Castillo J, Llau JV. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardiaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2011;58:243-250.
173. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* [Internet]. 2006 Aug;119(8):624–38.
174. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD RG. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399–414.
175. Pulmonary embolism prevention collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000 Apr 15 355(9212):1295–302.
176. Stoner MC, Defreitas DJ. Process of care for carotid endarterectomy: perioperative medical management. *J Vasc Surg* 2010 Jul 52(1):223–31.

- 
177. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010 Mar;104(3):305–12.
178. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004 Sep 7;110(10):1202–8.
179. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HHH, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jan 2 49(1):122–4.
180. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006 Nov;27(22):2667–74.
181. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005 Aug;62(8):1217–20.
182. Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Lesèche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Anesth Analg* 2004 Aug;99(2):440–3.
183. Gogarten W, Vandermeulen E, Aken H Van, Kozek S, Llau J V, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents : recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* **2010** Dec;27(12):999-1015.
184. Horlocker TT, Wedel DJ. Anticoagulation and neuraxial block: historical perspective, anesthetic implications, and risk management. *Reg Anesth Pain Med* Jan;23(6 Suppl 2):129–34.
185. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994 Dec ;79(6):1165–77.
186. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996 Dec;43(12):1260–71.
187. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking PFK, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy Guidelines ( Third Edition ). 2010;35(1):64–101.

- 
188. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med.* Jan 23(6 Suppl 2):183–9.
189. Llau J V, Ibañez A J, Gomar C, Gómez A, Hidalgo F, Torres LM. Anestesia locorregional y fármacos que alteran la hemostasia. Sugerencias de la reunión de expertos en el Congreso de la ESRA de Barcelona. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2002; 49: 468-473
190. Choi S, Brull R. Neuraxial Techniques in Obstetric and Non-Obstetric Patients with Common Bleeding Diatheses. *Anesth Analg.* 2009 Aug;109(2):648-60.
191. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfússon G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 Jan;54(1):16–41.
192. Compaired MA, Busom MP, Amat JD, Partearroyo BE, F. Implantación de protocolos en un hospital universitario. Evaluación de diferentes métodos. 2004;28(5):334–48.
193. Steib A, Mertes P, Marret E, Albaladejo P, Fuscuardi J. Compliance with guidelines for the perioperative management of vitamin K antagonists. *Thromb Res;* 2014;133(6):1056–60.
194. Halbritter KM, Wawer A, Beyer J, Oettler W, Schellong SM. Bridging anticoagulation for patients on long-term vitamin-K-antagonists. A prospective 1 year registry of 311 episodes. *J Thromb Haemost* 2005 Dec;3(12):2823–5.
195. Malato A, Saccullo G, Lo Coco L, Caramazza D, Abbene I, Pizzo G, et al. Patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: The use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):107–13.
196. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AGG, Bates SM, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004 Sep 21;110(12):1658–63.
197. Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, Bragg L, Seshadri N, Qadeer M a., et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: A standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;20(1):11–6.



- 
198. Jr IM, Zahdi MR, Unterstell N, Mara E, Pereira C, De AB, et al. Evaluación de la Adhesión de Médicos al Protocolo de Hipertensión Arterial de la Secretaría Municipal de Salud de Curitiba. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):82–6.
199. Alpert JS. Why are we ignoring guideline recommendations? *Am J Med;* 2010 Feb 2;123(2):97–8.
200. Smith A, Alderson P. Guidelines in anaesthesia: support or constraint? *Br J Anaesth* 2012 Jun 13;109(1):1–4.
201. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease Requiring Cardiac and Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2013; 118: 2785-2798.
202. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should More Patients Continue Aspirin Therapy Perioperatively ? Clinical Impact of Aspirin Withdrawal Syndrome. 2012;255(5):811–9.
203. Abellán Lucas M, Balagué Ponz C, Pallarés Segura JL, Carrasquer Puyal A, Hernández Casanovas P, Martínez Sánchez MC, et al. Factores de morbimortalidad postoperatoria tras cirugía laparoscópica por cáncer de colon en pacientes octogenarios. *Cir Esp.* 2012;90(9):589–94.
204. Revigiono JI, Becerra F, Albernini R, Tabares A. Control perioperatorio de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en cirugía electiva. 2014;74:385–90.
205. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000 Dec 16;321(7275):1493.
206. Guay J, Choi PT, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of cochrane systematic reviews. *Anesth Analg* 2014 Sep;119(3):716–25.
207. Barbosa FT, Jucá MJ, Castro AA, Cavalcante JC. Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane database of systematic reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; CD007083 p.
208. Hyder JA, Wakeam E, Adler JT, Lipsitz SR, Nguyen LL, Smith AD. Comparing Preoperative Targets to Failure-to-Rescue for Surgical Mortality Improvement. *J Am Coll Surg American College of Surgeons;* 2015;220(6):1096–106.

- 
209. Núñez JE, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V, et al. [Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction]. *Rev española Cardiol* 2004 Sep;57(9):842–9.
210. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S, et al. Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing* 2009 Nov;38(6):734–40.
211. Moltó A, Dougados M. Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol* 2014 Jan;32(5 Suppl 85):S – 131–4.
212. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370(16):1494–503.
213. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002 Jul 8;162(13):1451–6.
214. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AGG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007 Nov;5(11):2211–8.
215. González-ferrer JJ, García-rubira JC, Vivas D, Núñez I. Pronóstico intrahospitalario de la hemoglobina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Española Cardiol* 2008;61(9):945–52.
216. Glaser J, Kuwayama D, Stone D, Schanzer A, Eldrup-Jorgensen J, Powell R, et al. Factors that determine the length of stay after carotid endarterectomy represent opportunities to avoid financial losses. *J Vasc Surg* 2014 Oct;60(4):966–72.
217. Kehlet H, Thienpont E. Fast-track knee arthroplasty -- status and future challenges. *Knee* 2013 Sep; 20 Suppl 1:S29–33.
218. Garcia D a, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):63–9.
219. Carrel TP, Klingenmann W, Mohacsi PJ, Berdat P, Althaus U. Perioperative bleeding and thromboembolic risk during non-cardiac surgery in patients with mechanical prosthetic heart valves: an institutional review. *J Heart Valve Dis* 1999 Jul;8(4):392–8.

- 
220. Chiulli LC, Stephen AH, Miner TJ. Association of Medical Comorbidities , Surgical Outcomes , and Failure to Rescue : An Analysis of the Rhode Island Hospital NSQIP Database. *J Am Coll Surg American College of Surgeons*; 2015;221(6):1050–6.
221. Harsten A, Kehlet H, Toksvig-Larsen S. Recovery after total intravenous general anaesthesia or spinal anaesthesia for total knee arthroplasty: a randomized trial. *Br J Anaesth* 2013 Apr 11;111(3):391–9.





---

# ANEXOS

---



## Anexo I. Documento Consenso Causa



Hospital Universitario de Salamanca

---

---

# Documento consenso del Hospital Universitario de Salamanca sobre el manejo peri-operatorio de la antiagregación plaquetaria y la anticoagulación en cirugía no cardiaca.

### Nota de los autores

La elevada prevalencia de las enfermedades cardiovasculares ha provocado un aumento considerable en las indicaciones y en el consumo de los fármacos inhibidores de la hemostasia. Así, el número de pacientes que reciben este tipo de fármacos aumenta cada año y una proporción importante de ellos va a necesitar en algún momento un procedimiento quirúrgico. Cuando se va a realizar un procedimiento invasivo se plantea la disyuntiva de o bien retirar el tratamiento antiagregante plaquetario (AAP) y/o anticoagulante (AC) y someterles a un posible incremento del riesgo tromboembólico, o por el contrario si se mantiene el tratamiento antiagregante y/o anticoagulante aumentar el riesgo hemorrágico durante y/o después de la intervención.

Hemos de reconocer que la **información disponible** sobre el manejo peri-quirúrgico de la AAP/ AC es **limitada** y proviene, fundamentalmente, de estudios observacionales y de recomendaciones de diversas sociedades quirúrgicas. Además, las diferentes situaciones que se pueden plantear durante la actividad quirúrgica inducen a que exista una **gran variabilidad** en la atención de los pacientes antiagregados/anticoagulados durante la peri-cirugía. De este modo podemos constatar la enorme disparidad de criterios que existe en el manejo de estos fármacos.

Tras una revisión de las evidencias disponibles en el momento actual por un **equipo multidisciplinar** surge este **documento consenso** que pretende establecer unas recomendaciones, **unificación de criterios**, para el manejo de los antiagregantes y anticoagulantes en el contexto del peri-operatorio. El cumplimiento de este objetivo permitirá maximizar la calidad en la asistencia de este tipo de paciente.



La guía se fundamenta en dos pilares: a) valoración cuidadosa e individualizada del riesgo trombótico / hemorrágico; b) establecimiento de la pauta a seguir en el peri-operatorio con respecto al tratamiento antiagregante / anticoagulante.

Como novedad surge la creación de un **Comité Multidisciplinar** para la valoración de casos de difícil consenso. La accesibilidad, fácil y rápida, a los miembros de este comité permitirá llegar a una recomendación consensuada que mejore la calidad asistencial. .

Este documento consenso se ha elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias disponibles en el momento en el que fue escrita. Se anima a los profesionales del Complejo Hospitalario de Salamanca a que la tenga en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, este documento consenso no debe invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente.

### Grupo de Trabajo

#### **Autores del Documento**

- Francisco Martín Herrero (Cardiología),
- Mario Vaquero Roncero (Anestesiología)
- José Ramón González-Porras (Hematología)

#### **Colaboradores**

- Carmen Estevan (Cirugía General)
- Javier García (Urología)
- José Ángel Torres (Cirugía Vasculat)
- Javier López (Cirugía Cardíaca)
- (Cirugía Maxilofacial)
- (Otorrinolaringología)
- (Oftalmología)
- Manuela Yuste Chaves (Dermatología)
- Elvira Elena Sorando (Cirugía plástica)
- (Neurocirugía)
- Alfonso de Cabo, Iván Persson (Traumatología)
- Rosa Cordovilla (Neumología)
- José Carlos Gómez (Neurología)
- Juan Martínez (Digestivo)
- Pedro Pabón (Cardiología)
- Ignacio Alberca (Hematología)

## ABREVIATURAS

- **AAA**: Aneurisma de aorta abdominal
- **AAP**: Antiagregante plaquetario
- **AAS**: Acido acetil salicílico
- **ACO**: Anticoagulantes orales
- **ACOD**: Anticoagulantes orales directos
- **ACTP**: Angioplastia coronaria transluminal percutánea
- **AINEs**: Antiinflamatorios no esteroideos
- **AIT**: Accidente isquémico transitorio
- **AT**: Antitrombina
- **BNP**: Bloqueo nervioso periférico
- **BMS**: bare metal stent / stent no fármaco activo
- **CLA**: Comunicación interauricular
- **CICOR**: Cirugía coronaria
- **CNG**: Coronariografía
- **CPRE**: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- **DAI**: Desfibrilador automático implantable
- **DES**: Drug eluting stent / stent fármaco activo
- **EBUS**: Ultrasonido endobronquial (endobronchial ultrasounds)
- **TEV**: Tromboembolismo venoso
- **FA**: Fibrilación auricular
- **FOP**: Foramen oval permeable
- **HBPM**: Heparina de bajo peso molecular
- **HNF**: Heparina no fraccionada
- **INR**: Ratio Internacional Normalizada
- **PAAF**: Punción aspiración con aguja fina
- **PEG**: Gastrostomía endoscópica percutánea
- **PTC**: Prótesis total de cadera
- **PTR**: Prótesis total de rodilla
- **m**: Mes
- **mL**: Mililitro
- **mg**: Miligramo
- **R**: Reversible
- **RF**: Radiofrecuencia
- **SCA**: Síndrome coronario agudo
- **sem**: Semana
- **TAVI**: Transcatheter aortic valve implantation.
- **TRC**: Tratamiento de re-sincronización cardiaca
- **µg**: Microgramo

## 1.- Proceso general en la gestión peri-quirúrgica de la AAP / AC

La decisión preintervención de o bien continuar con el tratamiento antiagregante / anticoagulante o bien interrumpir dicho tratamiento, con o sin el establecimiento de una terapia puente, ha de llevarse a cabo de forma cuidadosa e individualizada. Se establecerán unas **recomendaciones específicas** para cada paciente en función de: a) la **urgencia** de la intervención quirúrgica; b) el **riesgo hemorrágico** de la intervención; y c) el **riesgo trombótico** del paciente si se suspende el tratamiento antiagregante / anticoagulante. Creemos que en la consulta de preanestesia es el momento óptimo para evaluar ambos riesgos y establecer una recomendación específica para cada paciente. La recomendación final perioperatoria deberá quedar reflejada en la historia clínica del paciente (cumplimentación del impreso). Sin embargo, no se trata de una decisión aislada por parte del Servicio de **Anestesiología**, afecta a todos los servicios médicos y, por supuesto, a los **servicios quirúrgicos**. Por este motivo, en la redacción de esta guía han participado todos los servicios quirúrgicos, junto con **Anestesiología**, en evaluar el riesgo hemorrágico de cada tipo de intervención quirúrgica realizada en este hospital. Del mismo modo, **Cardiología**, **Anestesiología**, **Neurología** y **Hematología** han consensado el riesgo trombótico si se suspende el tratamiento antiagregante / anticoagulante.

Los **pasos** a seguir en la gestión de los AAP / AC en peri-cirugía son:

1. Evaluar el **tipo de fármaco** antiagregante / anticoagulante, junto con la dosis, fecha de inicio, etc.
2. Evaluar el **riesgo hemorrágico** de la intervención quirúrgica
3. Evaluar el **riesgo trombótico** si se suspende el tratamiento antiagregante / anticoagulante.
4. Establecer una **recomendación específica** en función de ambos riesgos y si la cirugía es electiva o no diferible. Esta recomendación quedará reflejada en la historia clínica del paciente.

En situaciones de difícil recomendación, por ejemplo cirugía de alto riesgo trombótico no diferible u otras situaciones no reflejadas en este documento, podrá llegarse a un consenso a través de una consulta al **Comité Multidisciplinar de Manejo Peri-operatorio de la antiagregación / anticoagulación (Tfnos.: 51118 / 51177 / 51931 / 51355)**.

## 2.- Características generales de los fármacos AAP / AC

Existen varios tipos de fármacos antiagregantes que se diferencian por su mecanismo de acción y por la duración de su efecto. El conocimiento de estas características ayuda a la toma de decisiones (ver tabla 1). Aunque existen varios **test** comerciales para evaluar el efecto de los AAP (p.e. PFA-100®, Multiplate®, VerifyNow®), **no se recomienda su utilización en el preoperatorio** de forma rutinaria debido a su baja sensibilidad para predecir el riesgo de hemorragia inducido por un fármaco antiagregante.

Tabla 1.- Características generales de los fármacos antiagregantes plaquetarios				
Grupo farmacológico	Acción	Vía	Pico de acción	Duración de efecto
<b>Inhibición de síntesis de TxA2</b>				
Ac. Acetil Salicílico (Aspirina®)	I	oral	30 min	7 días
Triflusal (Disgren®)	I	oral	88 min	8 - 9 días
Ditazol (Aeroplas®)	R	oral	1-3 horas	24 horas
AINEs	R	oral	variable	1 - 7 días
<b>Bloqueo del receptor plaquetario PY2</b>				
Ticlopidina (Ticlid®)	I	oral	3 – 7 días	10 días
Clopidogrel (Plavix® Iscover®)	I	oral	6 h (300 mg)	7 – 10 días
Prasugrel (Effient®)	I	oral	1 - 2 horas	10 días
Ticagrelor (Brilique®, Possia®)	R	oral	2 - 3 horas	5 días
Cangrelor	R	I.V.	< 5 min	60 min
Elinogrel	R	oral / I.V.		
<b>Bloqueo activación receptor IIb/IIIa</b>				
Abciximab (Reopro®)	R	I.V.	< 10 min	24 - 48 horas
Tirofiban (Agrastat®)	R	I.V.	10 -30 min	8 - 12 horas
Epifibatide (Integrilin®)	R	I.V.	< 10 min	8 - 12 horas
<b>Incremento de AMP cíclico</b>				
<u>Activación de adenilciclase</u>				
Epoprostenol (Flolan®)	R	I.V.	10 - 20 min	1 hora
Iloprost (Ilocit®, Ilomedin®)	R	I.V.	10 - 20 min	3 horas
<u>Inhibición de la fosfodiesterasa</u>				
Cilostazol (Pletal®)	R	oral	2 - 4 horas	2 - 4 horas
Dipiridamol <b>[1]</b> (Persantin®, Miosen®)	I	oral	2 - 3 horas	
Dipiridamol + AAS (Asasantin®)				
<b>Observaciones</b>				
<b>[1]</b> El Dipiridamol se utiliza como vasodilatador coronario, no es eficaz en monoterapia como antiagregante plaquetario.				

<b>Tabla 2.- Características generales de los fármacos anticoagulantes dicumarínicos</b>			
Grupo farmacológico	Biodisponibilidad	Pico de acción	Vida media
<b>Dicumarínicos</b>			
Acenocumarol (Sintrom®)	> 60 %	1 – 3 h	8 – 11 h
Warfarina (Aldocumar®, Coumadin®)	> 95 %	72 – 96 h	40 h

<b>Tabla 3.- Características generales de las Heparinas</b>				
Tipo de Heparina	Relación Anti-Xa / anti-IIa	Biodisponibilidad [1]	Pico de acción [1]	Vida media [1]
<b>Heparina no fraccionada</b>	1:1	~ 15 – 29 %	40 min – 1.2 h	45 – 60 min
<b>Heparina de bajo peso molecular</b>		~ 92 – 96 %	~ 2 horas	
Dalteparina (Fragmin®)	2.3 : 1			4 horas
Enoxaparina (Clexane®)	3.3 : 1			4 horas
Nadroparina (Fraxiparina®)	3.0 : 1			3.5 horas
Bemiparina (Hibor®)	8 : 1			5 horas
Tinzaparina (Innohep®)	1.9 : 1			2 horas
<b>Pentasacárido</b>				
Fondaparinux (Arixtra®)	-- [2]	100 %	4 – 5 horas	17 horas
<b>Observaciones</b>				
[1] Administradas por vía subcutánea y medida como actividad anti-Xa.				
[2] Inhibición selectiva anti-Xa.				

<b>Tabla 4.- Características generales de los fármacos anticoagulantes directos</b>			
Grupo farmacológico	Biodisponibilidad	Pico de acción	Vida media
<b>Antitrombina</b>			
Dabigatran (Pradaxa®)	~ 6 %	2 h	14 - 17 h
Bivalirudina (Angiox®)	100% (I.V.)	1 min	25 min
<b>Anti Xa</b>			
Apixaban (Eliquis®)	> 50 %	3 h	8 – 15 h
Rivaroxaban (Xarelto®)	> 80 %	2.5 – 4 h	5 – 9 h, 9 -13 h (anciano)

### 3.- Estratificación del riesgo hemorrágico según el tipo de intervención quirúrgica

El tipo de cirugía se ha clasificado según el **riesgo hemorrágico** en tres estratos: a) **alto**, la hemorragia peri-operatoria puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía; b) **moderado**, procedimientos quirúrgicos en los que existe un aumento del riesgo de transfusión o de reintervención, en las que la hemostasia quirúrgica puede ser difícil; y c) **bajo**, existe una hemostasia adecuada o en el caso de un posible sangrado no supone un riesgo vital para el paciente ni compromete el resultado de la cirugía.

<b>Tabla 5.- Estratificación del riesgo hemorrágico en procedimientos quirúrgicos</b>	
<b>Riesgo hemorrágico</b>	<b>Tipo de cirugía</b>
<b>Alto</b>	Neurocirugía intracraneal Canal medular Cámara posterior del ojo Cirugía de aneurisma de aorta abdominal (AAA) Cirugía hepática Prótesis total de cadera y rodilla (PTC y PTR)
<b>Moderado</b>	Cirugía mayor visceral excluyendo cirugía hepática Cirugía cardiovascular Cirugía torácica Cirugía prostática Cirugía ortopédica mayor excluyendo PTC / PTR ORL (amigdalectomía) Cirugía urológica endoscópica (RTU) Cirugía reconstructiva Cirugía plástica mayor Cirugía vascular periférica
<b>Bajo</b>	Cirugía periférica Cirugía plástica menor Cirugía ortopédica menor Cirugía cámara anterior del ojo Cirugía endoscópica Procedimientos dentales

#### 4.- Estratificación del riesgo trombótico si se suspende el tratamiento AAP / AC

Estratificar como bajo, moderado o alto el riesgo trombótico. Obtener información de fecha y tipo del suceso trombótico o aterotrombótico, tipo de stent y fecha de implantación;  $CHA_2DS_2VASc$  score, etc.

Tabla 6.- Estratificación del riesgo trombótico si se suspende el tratamiento AAP			
Condición clínica	Riesgo trombótico		
	Alto	Moderado	Bajo
<b>Cardiología</b>			
<b>DES</b>	≤ 6 meses	> 6 meses	
<b>CICOR, BMS o SCA sin implante de DES [1]</b>	≤ 6 sem	6 sem - 1 año	> 1 año
<b>Angina de esfuerzo estable</b>			+++
<b>Neurología</b>			
<b>Ictus isquémico</b>	≤ 4 sem	4 sem - 3 m	> 3 m
<b>Patología vascular periférica</b>			
<b>Claudicación intermitente</b>			+++
<b>Estenosis carotídea &lt;70%</b>			+++
<b>Estenosis carotídea significativa (≥ 70 %)</b>		+++	
<b>Cirugía carotídea o arterial periférica previa</b>	≤ 4 sem	> 4 sem	
<b>Cirugía arterial periférica con bypass heterólogo y stent carotídeo</b>	≤ 4 sem	> 4 sem	
<b>Cirugía aórtica y/o endoprótesis aórtica previa</b>		≤ 4 sem	> 4 sem
<b>Previo a cirugía arterial periférica</b>	+++		
<b>Otros</b>			
<b>Tratamiento combinado (AC + AAP)</b>	+++		
<b>Prevención primaria [2]</b>			+++
<b>Observaciones</b>			
[1] SCA: infarto de miocardio o angina inestable que no ha precisado implante de DES.			
[2] AAS o clopidogrel en monoterapia por diabetes mellitus o alto riesgo cardiovascular en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida.			
En pacientes con más de dos patologías predomina la de mayor riesgo trombótico.			
<b>BMS:</b> bare metal stent/stent no fármaco activo; <b>DES:</b> drug eluting stent/stent fármaco activo.			

Tabla 7.- Estratificación del riesgo trombótico si se suspende el tratamiento AC			
Condición clínica	Riesgo trombótico		
	Alto	Moderado	Bajo
<b>Prótesis valvular mecánica</b>			
<b>Mitral / Aórtica antigua [1] /</b>	Indefinido		
<b>Aórtica moderna [2]</b>		Indefinido	
<b>Prótesis valvular mecánica + ictus</b>	< 6 meses	> 6 meses	
<b>Fibrilación auricular (FA)</b>			
<b>FA sin valvulopatía cardíaca</b>	<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>c</sub></b> score ≥ 5	<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>c</sub></b> 3 – 4	<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>c</sub></b> score 0 – 2 (No ictus o AIT previo)
<b>FA con valvulopatía cardíaca grave</b>	Indefinido		
<b>FA e ictus o AIT previo</b>	0 – 3 m	> 3 m	
<b>Trombo intra-cardíaco</b>	< 6 meses		> 6 meses
<b>Tromboembolismo venoso (TEV)</b>			
<b>TEV simple (sin factores de riesgo)</b>	< 3 m	3 – 12 m	> 12 m
<b>TEV + trombofilia grave</b>	Indefinido		
<b>TEV recurrente</b>		Indefinido	
<b>TEV + cáncer</b>		Indefinido	
<b>TEC + trombofilia no grave</b>		Indefinido	
<b>Observaciones</b>			
[1] Válvula Starr-Edwards, Björk-Shiley, Medtronic-Hall.			
[2] Válvula St. Jude Medical, Bicarbon (Sorin), Carbomedics, ATS y Tekna.			
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>c</sub> score:</b> Cardiac heart failure, Hypertension, Age >75 (2 puntos), Diabetes, Stroke (2 puntos), Vascular disease (enfermedad coronaria, infarto de miocardio, revascularización previa, enfermedad arterial periférica o carotídea extracraneal), Age 65-75, Sex category (mujer).			
Trombofilia grave: déficit de antitrombina, proteína C, proteína S, anticuerpos antifosfolípido, homocigoto factor V Leiden, homocigoto FII G20210A, doble heterocigoto (heterocigoto factor V Leiden + heterocigoto FII G20210A). Trombofilia no grave: heterocigoto factor V Leiden, heterocigoto FII G20210A.			



### 5.- Recomendaciones específicas del manejo perquirúrgico de los AAP

Este algoritmo supone una ayuda en la toma de decisiones pero siempre deberá prevalecer la decisión tomada por el equipo médico responsable del paciente. Se debe siempre **informar** adecuadamente **al paciente** (y/o sus familiares) acerca de la decisión tomada y el riesgo asumido, dejando **constancia por escrito** en la historia clínica.

**No se debe sustituir los AAP por terapia puente con anticoagulantes.**

Tabla 8.- Recomendaciones específicas del manejo perquirúrgico de los AAP				
		Riesgo Trombótico		
		Alto	Moderado	Bajo
Riesgo Hemorrágico	Alto	Demorar cirugía hasta riesgo trombótico bajo [1] Mantener AAS [2,3] y suspender el segundo antiagregante [4,5]	Demorar cirugía hasta riesgo trombótico bajo [1] Mantener AAS [2,3] y suspender el segundo antiagregante [6]	Suspender antiagregación [7]
	Moderado	Demorar cirugía hasta riesgo trombótico bajo [1] Mantener AAS [2,3] y valorar [4] suspender el segundo antiagregante [5]		
	Bajo	Demorar cirugía hasta riesgo trombótico bajo [1] Mantener antiagregantes		Mantener AAS [8]
<b>Observaciones</b>				
<p><b>En cirugía biliar semi urgente</b> suspender mínimo 5 días el clopidogrel o prasugrel o ticagrelol y sustituirlo por AAS si es preciso, según riesgo trombótico. Se puede intervenir con AAS.</p> <p>[1] Siempre que sea es posible.</p> <p>[2] <b>Cirugía intracraneal, canal espinal y cámara posterior del ojo</b>, si es posible suspender los dos AAP (ver puntos 4 y 5).</p> <p>[3] En caso de dosis altas de AAS sustituir una semana antes por 100 mg/día. Si monoterapia con clopidogrel sustituir, si es posible, 7 d antes por AAS 100 mg/día.</p> <p>[4] En casos muy seleccionados de muy alto riesgo trombótico (p .e. &lt; 2 semanas de implantación de stent no fármaco y &lt; 6 semanas de stent fármaco) y cirugía de riesgo hemorrágico alto/moderado no diferible, se podría de manera empírica, sustituir el segundo antiagregante por un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa (p.e. tirofiban I.V) que se interrumpirá 6- 8 horas antes de la cirugía. Esta opción no está basada en ninguna evidencia científica y se utilizará <b>únicamente tras valoración por el Equipo multidisciplinar.</b></p> <p><b>Tiempo de suspensión del segundo antiagregante:</b></p> <p>[5] <b>Si riesgo trombótico alto:</b> clopidogrel (5 d), prasugrel (7 d), ticagrelor (5d), ticlopidina (14 d).</p> <p>[6] <b>si riesgo trombótico moderado:</b> clopidogrel (7 d), prasugrel (10 d), ticagrelor (5 d), ticlopidina (14 d). Puede mantenerse el segundo antiagregante de forma individualizada y tras consenso con Anestesia y Cirugía.</p> <p>[7] <b>si riesgo trombótico bajo:</b> AAS (7 días), clopidogrel (10 días), prasugrel (12 días), ticagrelor (7 días). En cirugía semiurgente no demorable (fractura de cadera, vesícula)</p>				

suspender AAS 3 días. **[8]** Como norma general procurar no interrumpir el tratamiento con AAS. En casos individualizados (prevención primaria, si menos de 3 FRCV, suspender antiagregación (AAS: 5 días, clopidogrel: 7 días).

Los pacientes que precisan tratamiento combinado (AC + AAP) se valorarán de manera individual. Se valorará terapia puente con heparina a dosis terapéuticas en las situaciones especificadas en la tabla 9.

Reintroducir los AAP suspendidos en las primeras 24 horas del postoperatorio, salvo sangrado activo. Si alto riesgo trombotico valorar reiniciar con dosis de carga.

## 6.- Recomendaciones específicas del manejo periquirúrgico de los AC

**Tabla 9.- Terapia Puente en pacientes con alto riesgo trombotico y portadores de prótesis valvulares mecánicas**

Día - 4	Días -4, -3 y -2	Día - 1	Cirugía Día 0	PostQx
Interrumpir Sintrom Warfarina (interrumpir en -5)	Hibor: 115 UI /kg/d <b>[1-2]</b> Clexane Forte 1,5 mg/kg/d ó 1 mg/kg/12 h <b>[2]</b> ó HNF <b>[3]</b>	Última dosis de Hibor o Clexane 24 h precirugía <b>[2]</b> . HNF suspender 4-6 h antes.	Análítica de control 1 h antes de la IQ plaquetas, INR y TTPa <b>[4]</b>	Ver tabla 11
		INR de control (si >1.5 valorar 1 a 2 mg de vitamina K)	Cirugía si INR < 1.5, TTPa y plaquetas dentro de la normalidad	

### Observaciones

Puede ser necesario ingresar al paciente, por su situación clínica o por dificultad para realizar la terapia puente por vía ambulatoria.

Las Heparinas de bajo peso molecular se eliminan por vía renal, por tanto, es necesario conocer el **aclaramiento de creatinina** (ClCr o MDRD) antes de su uso.

**[1]** Hibor: jeringas de 2500 UI / 3500 UI / 5000 UI / 7500 UI / 10000 UI

**[2]** Actuación en pacientes con **insuficiencia renal (IR)**:

- IR leve (Clcr: 50-80 ml/min): última dosis de HBPM 24 horas antes de cirugía (día -1)
- IR moderada (Clcr: 30-50 ml/min): última dosis de HBPM 36 horas antes de cirugía (día -2)
- IR grave (Clcr: < 30 l/min): Utilizar HNF

**[3]** Hoy en día la HNF se reserva para casos muy seleccionados, pues requiere ingresar al paciente, administración endovenosa y controles analíticos periódicos; sin conseguir en muchas ocasiones un nivel adecuado de anticoagulación. Se ha observado que el uso de HBPM (Enoxaparina a dosis terapéuticas) es bastante seguro incluso en los casos de alto riesgo tromboembólico (prótesis mecánica mitral, FA de muy alto riesgo). Ver nomograma de uso de HNF (bolo, perfusión, controles) (tablas 13 y 14).

**[4]** En el caso de haber utilizado HNF endovenosa.

Tabla 10.- Terapia Puente en pacientes moderado / bajo riesgo trombótico				
Día - 4	Días -3 y -2	Día - 1	Cirugía Día 0	Postoperatorio
Interrumpir Sintrom (última dosis) Warfarina (interrumpir en -5)	Hibor: 3500 UI / d Clexane 40 mg / d	Última dosis de Hibor o Clexane 24 h precirugía.	Analítica de control 1 h antes de la IQ (plaquetas, INR y TTPa)	Ver tabla 11
		INR de control (si >1,5 valorar 1 a 2 mg de vitamina K)	Cirugía si INR < 1.5 y plaquetas dentro de la normalidad	

Tabla 11.- Reintroducción de la anticoagulación cuando se utiliza Heparina como terapia puente (Asegurar no sangrado previo)			
Riesgo hemorrágico		Heparina [1]	Dicumarínicos [2,3]
<b>Alto</b>	<b>P</b>	▪ Hibor 3500 UI / día ó Clexane 40 mg a las 24 – 48 h tras intervención quirúrgica	Al día siguiente de la cirugía
	<b>T</b>	▪ Hibor 115 UI / kg / día ó Clexane 1 mg/kg/12 horas a las 24 horas de inicio de la dosis profiláctica (si precisa [4])	
<b>Moderado</b>	<b>P</b>	▪ Hibor 3500 UI ó Clexane 40 mg a las 24 h tras intervención quirúrgica	En la tarde tras la cirugía
	<b>T</b>	▪ Hibor 115 UI / kg/ día ó Clexane 1 mg/kg/12 horas a las 24 horas de inicio de la dosis profiláctica (si precisa [4])	
<b>Bajo</b>	<b>P</b>	▪ Hibor 3500 UI ó Clexane 40 mg en la tarde tras la cirugía	En la tarde tras la cirugía
	<b>T</b>	▪ Hibor 115 UI / kg / día ó Clexane 1 mg/kg/12 horas a las 24 horas de inicio de la dosis profiláctica (si precisa [4])	
<p><b>Observaciones:</b> P (dosis profiláctica); T (dosis terapéuticas).</p> <p>[1] En caso de insuficiencia renal grave (CLCr &lt; 30ml/min) utilizar HNF en vez de HBPM.</p> <p>[2] Reiniciar la dosis del Sintrom según su pauta habitual.</p> <p>[3] Control de INR cada 24-48 h y suspender HBPM o HNF cuando el INR esté en rango terapéutico.</p> <p>[4] Alto riesgo trombótico.</p>			

## 7.- Procedimientos quirúrgicos en los que no es necesario retirar el AC

<b>Tabla 12.- Procedimientos quirúrgicos en los que no es necesario la retirada de la anticoagulación</b>
Procedimientos dentales menores Procedimientos dermatológicos menores Cirugía de catarata con anestesia tópica
<b>Observaciones</b> Es necesario disponer de un INR reciente (menos de una semana del procedimiento quirúrgico) y constatar que el INR esta en rango terapéutico.

<b>Tabla 13.- Utilización de Heparina sódica endovenosa</b>		
Heparina	Dosis	Comentario
<b>Heparina sódica</b> (I.V.)	1° Bolo I.V. 60 U.I. / kg <b>[1]</b> , seguido 2° 12 - 15 U.I./kg /hora <b>[2]</b> en perfusión continua	Determinar TTPa a las 6 horas para ajustar dosis (TTPa objetivo: 1.5 – 2 veces el control)  Suspender la Heparina después de al menos 4-5 días de tratamiento combinado con ACO y cuando el INR esté en el rango deseado durante 2 días consecutivos
<b>Observaciones</b> Preparación: 500 cc de suero fisiológico + 25.000 unidades de Heparina sódica. Equivalencia 1 mL /h. Objetivo: TTPa 50 – 75 seg. <b>[1]</b> Dosis máxima del bolo 4000 UI. No administrar bolo en pacientes que han sufrido un Ictus. <b>[2]</b> Dosis máxima 1000 U/h.		

Tabla 14.- Ejemplo de ajuste de la dosis de Heparina no fraccionada intravenosa				
TTPa (segundos)	Bolo de Heparina (unidades)	Detener perfusión (minutos)	Cambio ritmo de perfusión (mL/h)	Nuevo control de TTPa en
< 40 s	3000 (valorar)	0	+ 2	6 horas
40 - 49	0	0	+1	Día siguiente
50 - 75	0	0	No cambiar	Día siguiente
76 - 85	0	0	- 1	Día siguiente
86 - 100	0	30	- 2	6 horas
101 - 150	0	60	- 3	6 horas
> 150	0	60	- 6	6 horas

## 8.- Terapia puente con los nuevos anticoagulantes orales directos

La reciente incorporación de estos fármacos hace que, en el momento de escribir esta guía, **no existan evidencias científicas sólidas ni experiencia en su manejo perioperatorio.**

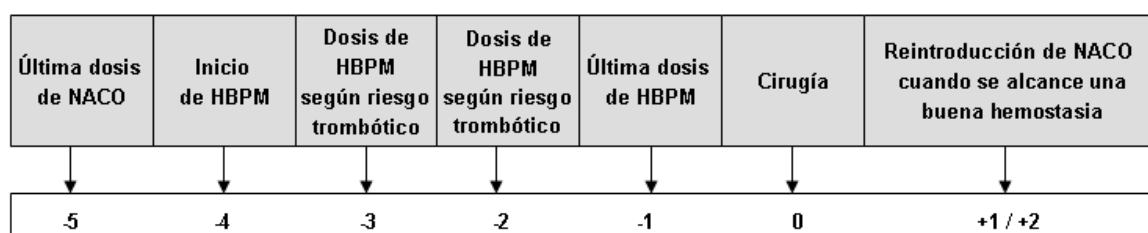
### Cirugía programada:

*Opción A: Suspensión de NACO sin terapia puente (recomendado si bajo-moderado riesgo trombótico-hemorrágico y aclaramiento de creatinina > 50 ml/kg/min)*

PREOPERATORIO	Función renal	Última dosis
<b>Dabigatran (c/12 h)</b>		
T1/2= 14-17 h	Acl Cr >50 mL/min	≥ 48 – 72 h (2 – 3 d)
T1/2=16-18 h	Acl Cr 30-50 mL/min	≥ 96 h (4d)
<b>Rivaroxaban (24 h)</b>		

T1/2=8-9 h	Acl Cr >50 mL/min	≥ 48 h
<b>Apixaban (c/12 h)</b>		
T1/2= 7-8 h	Acl Cr >50 mL/min	≥ 48 h

*Opción B: Suspensión de NACO y realizar terapia puente con HBPM ( recomendada si alto riesgo de sangrado, alto riesgo trombotico o aclaramiento de creatinina < de 50 ml/min/Kg)*



Días

**Reinicio de NACOs**

Tabla 16.- Reinicio de NACOs		
Fármaco	Riesgo hemorrágico	
	Bajo	Alto
<b>Dabigatran</b>	24 h tras cirugía 150 mg/12 horas	48 – 72 h tras cirugía 150 mg/12 horas <sup>1</sup>
<b>Rivaroxaban</b>	24 h tras cirugía 20 mg/día	48 – 72 h tras cirugía 20 mg/día <sup>2</sup>
<b>Apixaban</b>	24 h tras cirugía 5 mg/12 h	48 – 72 h tras cirugía 5 mg/12h <sup>2</sup>

**Observaciones:**

Si no es posible administrar el NACO en las primeras 48 h tras el procedimiento, administrar HBPM (dosis según el riesgo trombotico) hasta que sea posible iniciar el NACO. Nunca administrar conjuntamente HBPM y NACO. El NACO se puede iniciar en el momento de la siguiente administración programada de HBPM.

1 Si alto riesgo trombotico valorar administrar una dosis reducida de dabigatran (150 mg/24h) en la tarde tras cirugía y al día siguiente

2 Si alto riesgo trombotico valorar administrar una dosis reducida de rivaroxaban (10 mg/día) o de apixaban (5 mg/día) en la tarde tras cirugía y al día siguiente

**Anestesia neuroaxial:**

Deben haber transcurrido 3 vidas medias del fármaco desde su suspensión. De esa forma tan sólo quedará un 10% del mismo: dabigatran ~48 h; rivaroxaban ~ 27 h; apixaban ~ 36 h. Los test de coagulación clásico deben ser normales. Si alto riesgo hemorrágico/trombótico se recomienda terapia puente con HBPM (ver punto 8). Según la sociedad española de anestesiología se recomienda un intervalo mínimo de seguridad en la suspensión, de al menos 48 h para todos los NACOS (recomendación basada en pacientes con función renal normal y menores de 65 años.)

**Cirugía urgente:**

- Si es posible diferir la cirugía, al menos 24-36 horas. Si la cirugía no se puede demorar, no se recomienda la administración de fármacos hemostáticos, del tipo plasma fresco, concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa de forma profiláctica.
- Manejo del eventual sangrado con las agentes hemostáticos habituales. Los test de coagulación actuales, debido a la falta de estandarización y variabilidad interindividual, no representan una herramienta segura de la alteración de la hemostasis inducida por los ACOD.

**9.- Recomendaciones específicas en procedimientos médicos invasivos**

En la práctica clínica no es raro enfrentarse a la situación de indicar un procedimiento médico invasivo a pacientes que toman AC y/o AAP. Nuevamente, la evidencia de realizar dichos procedimientos bajo tratamiento AAP / AC es limitada. En estos casos el médico responsable de la gestión del tratamiento AAP / AC será el médico solicitante de la prueba o el anestesiólogo si se hace bajo anestesia.

**Tabla 17.- Estratificación del riesgo hemorrágico en procedimientos médicos y recomendaciones de la gestión de los fármacos AAP / AC**

Procedimiento	Riesgo hemorrágico		
	Alto	Moderado	Bajo
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas las colonoscopias</li> <li>• Gastroskopias con polipectomía, dilataciones, terapéutica con argón-beam, ligadura de varices,</li> <li>• CPRE con esfinterotomía,</li> <li>• Ecoendoscopia-PAAF</li> <li>• PEG</li> <li>• Enteroscopia,</li> <li>• Biopsia hepática</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gastroscoopia (con o sin biopsia)</li> <li>▪ CPRE diagnóstica</li> <li>▪ Ecoendoscopia sin punción</li> </ul>
Respiratorio		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Broncoscopia con biopsia transbronquial</li> <li>▪ Punción de adenopatías por EBUS</li> <li>▪ Biopsia pleural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Broncoscopia convencional con lavado broncoalveolar y/o con biopsias bronquiales</li> <li>▪ Drenajes pleurales</li> <li>▪ Toracocentesis</li> </ul>
Radiología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punción con aguja gruesa (hepática / renal / próstata / cuello)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PAAF de órgano vascularizado (tiroides, mama, adenopatía, etc.)</li> <li>▪ Nefrostomía</li> <li>▪ Drenaje biliar</li> <li>▪ Catéteres doble percutáneos</li> <li>▪ Endoprótesis vasculares (AAA, aneurismas cerebrales)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PAAF de órgano poco vascularizado</li> <li>▪ Endoprótesis carotídeas</li> </ul>
Cardiología	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pericardiocentesis</li> <li>▪ Cierre orejuela izquierda</li> <li>▪ Cierre de FOP y CIA</li> <li>▪ Procedimientos de ablación con RF</li> <li>▪ TAVI</li> <li>▪ Valvuloplastia mitral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Implante de dispositivos de estimulación cardíaca (marcapasos, DAI, TRC)</li> <li>▪ ACTP</li> <li>▪ Balón de contrapulsación</li> <li>▪ Cateterismo cardíaco</li> <li>▪ Estudio electrofisiológico</li> </ul>	
Otros		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biopsia de médula ósea</li> <li>▪ Traqueostomía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspirado de médula ósea</li> </ul>
<p><b>Recomendaciones</b></p> <p>AAP: Actuar según tabla 8.</p> <p>AC: Mantener AC (p.e. Sintrom con INR previo en rango terapéutico) en los procedimientos de riesgo hemorrágico bajo. En los demás casos actuar según la tabla 9 y 10.</p>			



## 10.- Punción neuroaxial y tratamiento AAP / AC

El riesgo de hematoma espinal con el uso de estos fármacos es generalmente bajo pero las consecuencias neurológicas pueden ser dramáticas. Por ello, es necesario una valoración individualizada del riesgo / beneficio de la técnica, la realización de un procedimiento atraumático y el cumplimiento de los intervalos mínimos temporales.

Tabla 18.- Resumen de los intervalos mínimos de seguridad recomendados antes y después de una punción y/o retirada de catéter		
	Antes de la punción / retirada del catéter	Después de la punción / retirada del catéter
Aspirina / Trifusal / AINEs	No necesario	Tras retirada de catéter
Clopidogrel	Recomendable 7 días	Tras retirada del catéter
Ticlopidina	Recomendable 10 días	Tras retirada del catéter
Prasugrel	10 días	6 horas tras retirada del catéter
Ticagrelor	5 días	6 horas tras retirada del catéter
Cilostazol	48 - 72 h	5 horas tras retirada del catéter
Eptifibatida	8 h	Sin datos
Tirofiban	8 h	Sin datos
Abciximab	24 h	Sin datos
HBPM (profilaxis)	12 h	6 horas; si punción hemática retrasar 24 h.
HBPM (tratamiento)	24 h	6 horas; si punción hemática retrasar 24 h.
HNF	4 h + TTPa ratio ~ 1.5	1 h; si punción hemática retrasar 6 h.
Fondaparinux (2.5 mg/d)	36 h	Tras punción única y atraumática 6 h Tras retirada de catéter 12 h
Rivaroxaban (10 mg/d) Si CICr < 30 mL/min. no	48 h mínimo, con función renal normal y < 65 años	6 h (24h si traumática)

## Anexos

---

recomendado		Si catéter puesto, esperar 18 h tras dosis hasta la retirada.
Apixaban (2.5 mg/12h)	48 h mínimo, con función renal normal y < 65 años	4 – 6 h (24h si traumática)  Si catéter puesto, esperar 24 h tras dosis hasta la retirada.
Dabigatran (150 – 220 mg)  Si ClCr < 30 no recomendado	48 h mínimo, con función renal normal y < 65 años	4 h tras punción / 6 h tras retirada de cateter  No recomendado mantener cateter si se va a utilizar dabigatran como profilaxis
Cumarínicos	INR < 1.4	Tras la retirada del catéter
Hirudina	8 – 10 h	2 – 4 h
Iloprost	1 h	6 h
Fibrinolíticos	24 – 36 h según fármaco	4 h

### 11.- Bloqueos nerviosos periféricos y tratamiento AAP / AC

Apenas hay estudios que evalúen la seguridad de los AAP y/o AC en pacientes a los que se les practica un bloqueo nervioso periférico (BNP). El sangrado dentro de la vaina puede llevar a reducciones en el hematocrito pero, la naturaleza distensible de las localizaciones periféricas, hace que disminuya las lesiones neurológicas de tipo isquémico. Se han descrito casos esporádicos de lesión vascular con o sin disfunción neurológica en pacientes anticoagulados sometidos a BNP. La mayoría de los casos descritos corresponde a bloqueos del plexo lumbar o a nivel del compartimento del psoas y el déficit neurológico se recuperó en 6 -12 meses en la mayoría de los pacientes. No obstante, se requiere información más amplia para adoptar unas recomendaciones definitivas. Por tanto, siguiendo una actitud conservadora, las recomendaciones establecidas para la anestesia neuroaxial se deberían emplear para los BNP.

### 12.- Recomendaciones específicas en cirugía urgente no cardíaca

Una cirugía urgente no debe retrasarse por el tratamiento AAP/AC. En caso de AAP no se recomienda la transfusión rutinaria de plaquetas ni la administración de fármacos prohemostáticos de forma profiláctica. Se debe contactar con el Banco de Sangre (Tfno.: 51831) para reservar plaquetas. Realizar un procedimiento quirúrgico que asegure un óptimo control hemostático (buen abordaje quirúrgico, controlar anemia, normotermia, etc.). En caso de sangrado actuar según tabla 17. En caso de HNF o dicumarínicos el efecto puede revertirse con Protamina y complejo protrombínico, respectivamente. Para la HBPM y los nuevos anticoagulantes orales (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) no disponemos de antídotos eficaces. En estos casos recomendamos una hemostasia cuidadosa durante la cirugía. Puede valorarse la administración de plasma fresco y/o factor VII recombinante.

### 13.- Actuación en caso de hemorragia relacionada con AAP / AC

En caso de hemorragia grave intra / postoperatoria se debe descartar, en primer lugar, lesión o causa quirúrgica susceptible de tratamiento. En el caso de hemorragia atribuible al efecto antiagregante y/o anticoagulante actuar del siguiente modo:

<b>Tabla 19.- Actuación en caso de hemorragia grave atribuible a los AAP</b>
<p>No administrar la siguiente dosis de AAP</p> <p>Transfusión de plaquetas, es deseable que la transfusión se realice una vez desaparecido el AAP circulante en plasma. Tiempo según la vida media (p.e. AAS 30 min, clopidogrel 8 h)</p> <p>Valorar administrar fármacos prohemostáticos (máxima prudencia en pacientes con alto riesgo trombótico).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Desmopresina: 0,3 µg/Kg, en perfusión endovenosa en 20-30 minutos.</li><li>• Ácido tranexámico: 10 mg/Kg seguido de perfusión continua de 1 mg/Kg/h o 15 mg/Kg, repitiendo dosis a las 6 horas, si es preciso.</li><li>• Factor VII activado recombinante: 90 µg/Kg. Se puede repetir en 2-3 h si persiste hemorragia. (Indicación "fuera de guía", no evidencia).</li></ul>
<p><b>Observaciones</b></p> <p>Una vez asegurada la hemostasia, introducir lo antes posible el AAP</p>

<b>Tabla 20.- Actuación en caso de hemorragia grave atribuible a AC</b>
<p>En caso de <b>Heparina no fraccionada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender infusión de Heparina</li> <li>• Valorar administración de sulfato de Protamina <b>[1]</b></li> </ul>
<p>En caso de <b>Heparina de bajo peso molecular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No administrar la siguiente dosis de Heparina</li> <li>• Valorar administración de sulfato de Protamina <b>[2]</b></li> <li>• Factor VII activado recombinante: 90 µg/Kg. Se puede repetir en 2-3 h si persiste hemorragia. (Indicación "fuera de guía", no evidencia) <b>[3]</b></li> </ul>
<p>En caso de <b>dicumarínicos</b> (Acenocumarol / Warfarina)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina K (Konación®, 10 mg IV)</li> <li>• Concentrado de complejo protrombínico, Octaplex® (si se requiere una reversión más rápida). Viales de 500 UI (20 mL) <b>[4]</b></li> <li>• Factor VII activado recombinante: 90 µg/Kg. Se puede repetir en 2-3 h si persiste hemorragia. (Indicación "fuera de guía", no evidencia) <b>[3]</b></li> </ul>
<p>En caso de los <b>nuevos anticoagulantes orales</b> (Dabigatran / Rivaroxaban / Apixaban / etc.) <b>[5]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No administrar siguiente dosis</li> <li>• En caso de Rivaroxaban / Apixaban estudios <i>in vitro</i> y en voluntarios sanos, el efecto anticoagulante puede revertirse en parte con <b>concentrado de complejo protrombínico</b>, Octaplex®.</li> <li>• Valorar administración de plasma fresco (10 - 20 mL / kg / 12h)</li> <li>• Factor VII activado recombinante: 90 µg/Kg. Se puede repetir en 2-3 h si persiste hemorragia. (Indicación "fuera de guía", no evidencia) <b>[3]</b></li> <li>• El dabigatran y apixaban son dializables</li> </ul>
<p><b>Observaciones</b></p> <p><b>[1]</b> 1 mg de sulfato de Protamina neutraliza 1 mg de Heparina (100 UI). Para HNF en perfusión continua administrar en proporción 1 mg de Protamina por cada 100 UI de Heparina teniendo en cuenta la dosis de Heparina que ha pasado en las últimas 2 horas (por ejemplo si el ritmo de infusión es a 1000 UI / hora habrá que administrar 20 mg de Protamina). Para HNF en bolo: a) si &lt; 30 minutos del bolo, administrar 1 mg de Protamina por cada 100 UI de Heparina; b) si &gt; 30 mL/min del bolo, administrar 0.5 mg de Protamina por cada 100 UI de Heparina tendiendo a la baja, con reducción tanto mayor cuanto más tiempo haya pasado desde la dosis de Heparina.</p> <p><b>[2]</b> El sulfato de Protamina revierte parcialmente el efecto de la HBPM (60%). Administrar 1 mg de Protamina por cada 1 mg (100 U) de HBPM. Si han pasado más de 8 horas de la administración reducir la dosis en un 50%. Si el sangrado persiste poner una segunda dosis de Protamina de 0.5 mg de Protamina por cada 100 UI de Heparina.</p> <p><b>[3]</b> En pacientes con alto riesgo trombótico se debe valorar cuidadosamente la administración de FVIIr debido a su potencial trombótico.</p> <p><b>[4]</b> La dosis de Octaplex® para conseguir un INR ≤ 1.2 en 1 hora dependerá del INR previo al tratamiento. INR: 2 - 2.5 (0.9 - 1.3 mL octaplex/kg); INR: 2.5 - 3 (1.3 - 1.6 mL/kg); INR: 3 - 3.5 (1.6 - 1.9 mL/kg); INR &gt; 3.5 (&gt; 1.9 mL/kg). La dosis unitaria de Octaplex® no debe exceder 3000 UI (120 mL de Octaplex®). El plasma fresco congelado únicamente está indicado en caso de no disponer de concentrado de complejo protrombínico.</p> <p><b>[5]</b> En la actualidad no existen antídotos específicos para este tipo de fármacos.</p>

#### 14.- Bibliografía

No incluida por disminuir el consumo de papel.

Se puede consultar en el Web del servicio de Anestesiología y Reanimación de CAUSA.

**Anexo II.- VARIABLES A ESTUDIO**

- ✓ Sexo (varón/mujer).
- ✓ Edad (en años).
- ✓ Especialidad quirúrgica a la que es asignado el paciente:
  - Cirugía general.
  - Cirugía vascular.
  - Traumatología.
  - Otorrinolaringología.
  - Urología.
- ✓ Tipo de anestesia :
  - General.
  - Combinada.
  - Locorregional.
  - Mixta.
- ✓ Indicación por la que inicia la medicación APP o AC.
- ✓ Antecedentes personales (comorbilidad):
  - Ninguna
  - Cardíaca
  - Vascular
  - Respiratoria
  - Renal
  - Endocrina
  - Tumoral
  - Neurológica
  - Mixta
- ✓ Índice de comorbilidad de Charlson.
- ✓ Bleed Maps índice.
- ✓ Analítica:
  - Hemoglobina preoperatoria.
  - Número de plaquetas en el preoperatorio.
  - Aclaramiento de hemoglobina.
- ✓ Tipo de antiplaquetario/ anticoagulante que toma el paciente.

- ✓ Número de antiplaquetarios/anticoagulantes que toma el paciente.
- ✓ Días desde la suspensión del APP/AC hasta la intervención quirúrgica.
- ✓ INR para los AC previo a la cirugía.
- ✓ Clasificación del paciente, según guías vigentes, para el riesgo hemorrágico.
- ✓ Clasificación del paciente, según guías vigentes, para el riesgo trombótico.
- ✓ Fecha de la cirugía.
- ✓ Días desde la cirugía hasta la reintroducción de la HBPM.
  - <24 h
  - >24 h
- ✓ Dosis de heparina reintroducida
  - Profiláctica.
  - Terapéutica.
- ✓ Complicación trombótica para los APP/AC y fecha de la misma.
- ✓ Complicación hemorrágica para los APP/AC y fecha de la misma.
- ✓ Complicación muerte para los APP/AC y fecha de la misma.
- ✓ Adherencia al protocolo (si/no).
- ✓ Causa de no adherencia al protocolo.
  - Suspensión en tiempo inadecuado
  - Pauta /fármaco/dosis de sustitución inadecuada
  - Otras.
- ✓ Reintroducción de APP correcta/incorrecta.
- ✓ Reintroducción de heparina correcta/incorrecta.
- ✓ Reintroducción del AVK de forma correcta/incorrecta.
- ✓ Reintroducción de AC correcta/incorrecta.



**Anexo III.- PUBLICACIONES/COMUNICACIONES/PATENTES**

- **Manejo perioperatorio adecuado de la anticoagulación en cirugía no cardíaca electiva.** POSTER .  
Autores: Bastida JM; Vaquero M; López-Parra M; Alonso L; López-Godino O; D.vila J; Alonso S; Caballero JC; Rosado B; Martín-Herrero F; Lozano FS; Alberca I; González-Porras JR.  
LVI Congreso Nacional de la SEHH. XXX Congreso Nacional de la SETH.  
Del 6 al 8 de noviembre de 2014. Madrid.
- **Implantación y evaluación de una estrategia para el manejo de tratamiento antiagregante plaquetario en el perioperatorio de la cirugía no cardíaca electiva.** POSTER.  
J. Dávila, J. M. Bastida, P. Rubio; J. Sánchez; S. Alonso, J. C. Caballero; F Martín-Herrero, P Pabon, PL Sánchez, FS Lozano, M. Vaquero, J. R. González-Porras.  
Congreso Regional de Hematología. Ponferrada. 2014.
- **¿Es correcto el manejo perioperatorio de la Anticoagulación en cirugía no cardíaca electiva en nuestro centro?** POSTER.  
Autores: J.A. Sanchez Crespo, P. Rubio Babiano, J.M. Bastida, M.Vaquero, A. Diaz , J.R. González-Porras.  
XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Del 15 al 17 de Octubre de 2015. Santander.
- **An audit of perioperative bridging anticoagulation therapy.**  
Autores: Mario Vaquero, Jose Maria Bastida, Julio Dávila, Laura Alonso, Miriam Lopez-Parra, Oriana Lopez-Godino, Pedro Pabón, Francisco Lozano, Pedro Luis Sanchez, Francisco Martín-Herrero, José Ramón González-Porras.  
J Thromb Haemost 2015. (Submitted).  
**DESARROLLO DE LA APLICACIÓN (APP) PARA EL MENEJO DE ESTOS FÁRMACOS EN EL PERIOPERATORIO**, junto con los Dr. Martín Herrero y González Porras, por parte de Línea de Comunicación (2015). Comité asesor: Dr. L. V. LLau y J. I. Arcellus.

