

## **PROPUESTA DE PROTOCOLO AAEAR**

### **USO PERIOPERATORIO DE FARMACOS INHIBIDORES DE LA HEMOSTASIA EN CIRUGIA PROGRAMADA**

Aurelio Gómez Luque, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Catedrático de la Universidad de Málaga

Bartolomé Fernández Torres, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Profesor Asociado Universidad de Sevilla.

Ángela María Soriano Pérez, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

Gabriel José Yanes Vidal, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Pedro Díaz Serrano, Hospital Universitario de Valme de Sevilla

La terapéutica antitrombótica se ha incrementado recientemente con la incorporación de nuevos fármacos antiagregantes y antiacoagulantes. Para el anestesiólogo, este hecho supone modificar pautas establecidas y avaladas por la utilización durante años de la medicación antitrombótica tradicional. Este documento propone un protocolo de actuación que facilite la toma de decisiones sobre su uso perioperatorio.

El objetivo de este documento es doble: disminuir la variabilidad individual en el manejo perioperatorio de los fármacos que inhiben la hemostasia e incrementar la seguridad del paciente disminuyendo tanto el riesgo hemorrágico como trombotico perioperatorio. La mayoría de las recomendaciones ofrecidas por este documento tienen bajo nivel de evidencia. Se basan en conclusiones de grupos de trabajo, en principios farmacocinéticos y en la prudencia que debe regir el manejo de fármacos que alteran la hemostasia. La decisión final corresponderá al anestesiólogo quien, analizando cada caso concreto, aplicará la decisión individualizada más acertada a su juicio.

## **1. FARMACOS ANTITROMBÓTICOS.**

### **Antiagregantes plaquetarios**

Los fármacos antiagregantes actúan inhibiendo algunos de los procesos implicados en la activación y en la agregación plaquetaria (ver descripción detallada en Tabla 1 y anexo). Los cuatro grupos usados habitualmente en clínica son: i) inhibidores de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) implicada en la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> [ácido acetilsalicílico (AAS), triflusal]; ii) antagonistas del receptor ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y cangrelor); iii) inhibidores de la fosfodiesterasa (dipiridamol, cilostazol); iv) y, en menor medida, los antagonistas del receptor GP IIb-IIIa (abciximab, eptifibatide y tirofiban). Recientemente se ha autorizado por la FDA el uso de un antagonista de la trombina (vorapaxar). Finalmente, una última opción terapéutica consiste en la inhibición del receptor de prostaciclina (epoprostenol, PGI<sub>2</sub>). Este compuesto se usa eventualmente como alternativa a la heparina no fraccionada en técnicas de depuración extrarenal. Su corta vida media plasmática (t<sub>1/2</sub>) (inferior a 5 minutos), descarta cualquier interacción importante por lo que no será considerado en este documento.

### **Anticoagulantes tradicionales**

Este grupo está formado por dos tipos de compuestos: heparinas y antivitaminas K. A efectos prácticos se han incluido también algunos fármacos que actúan inhibiendo selectivamente algún factor de la coagulación como el factor X (fondaparinux) o la trombina (argatroban y bivalirudina). Una descripción más detallada se muestra en el Anexo.

La heparina no fraccionada es un anticoagulante de uso intravenoso utilizado para producir anticoagulación de forma rápida al potenciar el efecto inhibitorio de la

antitrombina III sobre los factores activados II y X. Antiguamente se utilizaba por vía subcutánea con finalidad profiláctica de la trombosis venosa profunda, pero las heparina de bajo peso molecular (HBPM) la han sustituido totalmente en esta indicación. Las HBPM son fragmentos de heparina no fraccionada que potencian especialmente el efecto de la antitrombina III sobre el factor Xa. Son igual de eficaces que la heparina no fraccionada y más seguras en la mayoría de sus indicaciones. Hasta la aparición de los nuevos anticoagulantes orales directos han constituido la base del tratamiento profiláctico de la patología tromboembólica venosa.

Las antivitaminas K (warfarina y, especialmente en nuestro medio, acenocumarol) inhiben la síntesis hepática de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II o trombina, VII, IX y X). Tienen la ventaja de su administración oral pero, por el contrario, presentan frecuentes y numerosas interacciones. Esto obliga a un control estricto de su efecto anticoagulante, lo que implica la determinación periódica del INR (*International Normalized Ratio*) para comprobar su efecto terapéutico. Se han utilizado ampliamente en la profilaxis (primaria y secundaria) y en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Muchas, aunque no todas, de sus antiguas indicaciones están siendo realizadas por los nuevos anticoagulantes. Así, por ejemplo, continúan siendo los anticoagulantes de elección en pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas.

En este grupo se incluyen también dos fármacos que actúan inhibiendo de forma selectiva y directa (sin la participación de ningún cofactor, como por ejemplo la antitrombina III) la acción del factor II. Dos compuestos, argatroban y bivalirudina, inhiben la trombina y se utilizan como anticoagulantes alternativos a la heparina, por ejemplo, en presencia de una trombocitopenia inducida por heparina. Bivalirudina también se utiliza como anticoagulante en el intervencionismo coronario.

Finalmente, fondaparinux produce una activación selectiva de la antitrombina III sobre el factor Xa, se ha utilizado en la profilaxis primaria de la enfermedad tromboembólica, en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar y el síndrome coronario agudo. Su administración es exclusivamente parenteral y requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

### **Nuevos anticoagulantes orales directos**

La terapéutica antitrombótica se ha incrementado recientemente con la incorporación de nuevos fármacos antiacoagulantes orales: rivaroxabán, apixaban, edoxaban y dabigatrán, cuyas principales características farmacológicas se describen en el Anexo. Estos compuestos actúan sobre sus lugares de acción, factor Xa para rivaroxaban, apixaban o edoxaban y factor IIa o trombina para dabigatran, de forma directa y sin cofactor, a diferencia de otros anticoagulantes como heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux. Por este motivo, a estos nuevos compuestos se los conoce como anticoagulantes orales directos (ACOD) o nuevos anticoagulantes orales (NACO o NOAC por sus siglas en inglés). En este documento se utilizará la terminología NACO para referirse a ellos.

Los NACO se han utilizado en la profilaxis primaria de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía ortopédica mayor (artroplastia de cadera y rodilla), en la profilaxis primaria de la TVP en patología no quirúrgica, en la profilaxis del ictus en fibrilación auricular (FA) de causa no valvular, en el tratamiento y profilaxis secundaria a corto y largo plazo de la TVP, en el tratamiento y profilaxis secundaria del embolismo pulmonar y en la prevención del síndrome coronario agudo. En todos los estudios realizados, los NACO han demostrado ser al menos igual de eficaces y seguros que sus controles (warfarina o HBPM) con la ventaja adicional de su fácil administración (frente a HBPM ó fondaparinux) y la falta de necesidad de controles analíticos rutinarios (frente a antivitaminas K). En el Anexo se describen sus principales características farmacológicas.

## 2. RIESGO HEMORRÁGICO

La competencia hemostática es fruto de la acción conjunta de elementos vasculares (vasoconstricción) y humorales (función endotelial y plaquetar, factores de coagulación y fibrinólisis). Por este motivo, el paciente tratado con inhibidores de la hemostasia no tiene eliminada por completo su competencia hemostática aunque, evidentemente, su riesgo hemorrágico se incrementa.

En la actualidad, no existe ninguna herramienta clínica que permita predecir de forma fiable el riesgo hemorrágico de un paciente que va a ser intervenido quirúrgicamente. Esto se debe a la diversidad de los factores implicados en el proceso, como la presencia de enfermedades predisponentes, tratamiento con inhibidores de la hemostasia o el tipo de intervención, entre otros.

Diversos factores individuales como edad avanzada, diabetes mellitus, disfunción renal o hepática, hipertensión arterial, bajo peso corporal, anemia o historia previa de sangrado se relacionan con mayor riesgo de sangrado perioperatorio (*Gresele P 2013*). Aunque puede orientar sobre la posibilidad de riesgo hemorrágico perioperatorio, la escala HAS-BLED (**Tabla 1**) solo está validada para valorar el riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por fibrilación auricular (*Lip GYH et al 2011*).

Como se comentará posteriormente, el tratamiento con fármacos inhibidores de la hemostasia (antiagregantes y anticoagulantes) predispone al sangrado perioperatorio. Además, la probabilidad de sangrado se incrementa con su administración conjunta (terapia dual con AAS + antagonistas P2Y12, AAS + antiacoagulante, etc.). Algunas pruebas de laboratorio de fácil realización (ejemplo, INR para antivitaminas K) guardan buena relación con su actividad farmacológica, por lo que un valor dentro de rango normal excluye efecto residual del fármaco y garantiza la competencia hemostática. Sin embargo, otras pruebas que también guardan relación con el sangrado perioperatorio (test de función plaquetar y sangrado en cirugía cardiaca o pruebas específicas para los nuevos anticoagulantes orales), son más complejas de realizar y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios (*Petricevic M et al 2015; Hidalgo F et al 2015*).

Finalmente, la significación clínica del sangrado dependerá del volumen de sangre perdida y de su localización. En lugares no vitales o con fácil acceso para el control mecánico de la hemorragia, tendrá menos consecuencias que en lugares críticos, donde se puede comprometer la vida o la función del paciente (sangrado intracerebral o espinal) o

tener importantes repercusiones negativas en el resultado de la cirugía. Diversos autores han intentado establecer una relación entre los diversos procesos quirúrgicos y el riesgo hemorrágico asociado, pero existe un bajo grado de consenso en este sentido (**Baron TH et al 2013; Spyropoulos AC et al 2016**). La propuesta más ambiciosa es la realizada por un grupo de consenso italiano clasificando el riesgo hemorrágico en bajo, intermedio o alto en función del tipo de especialidad quirúrgica (**Rossini R et al. 2014**), pero su implementación a nivel nacional puede ser dificultosa debido a la diferencia de criterios existentes entre los diversos equipos quirúrgicos inter-centro. Una clasificación del riesgo hemorrágico más simple, pero más aceptada, se muestra en la **Tabla 2 (Ferrandis R et al 2013)** basada en la probabilidad de transfusión, facilidad para la hemostasia y potencial gravedad del sangrado. Esta clasificación adolece de concreción y obliga a realizar un consenso a nivel local con los diversos equipos quirúrgicos, pero sirve para realizar una estratificación inicial. Las técnicas espinales anestésicas (intradural y epidural) tienden a ser consideradas de alto riesgo hemorrágico (**Baron TH et al 2013**). En el mismo sentido, un grupo de trabajo multinacional ha propuesto una clasificación del riesgo hemorrágico de determinadas técnicas intervencionistas utilizadas en el tratamiento del dolor (**Tabla 3 (Narouze S et al 2015; Narouze S et al 2017)**). Este grupo propone, en general, tiempos de suspensión de antiagregantes y anticoagulantes manifiestamente más largos que los recomendados por la mayoría de las guías de práctica clínica. Esta clasificación de riesgo hemorrágico de técnicas intervencionistas ha sido adaptada a nivel local modificada por un grupo nacional (**Herrero Trujillano M et al 2015**). Más recientemente, un grupo de trabajo de un hospital nacional (**Fernández Hernández M et al 2017**) han presentado un protocolo sobre el manejo de fármacos inhibidores de la hemostasia en técnicas intervencionistas que, debido a la celeridad con que se están produciendo cambios en este campo, no coincide totalmente con las recomendaciones más actuales.

### **Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento antiagregante**

Globalmente, los pacientes tratados con antiagregantes tienen incrementado su riesgo hemorrágico. La incidencia de sangrado mayor es especialmente alta (5%) en pacientes ancianos (**Goodman SG et al 2003; Avezum A et al 2005**) y potencialmente fatal si aparece en el contexto de un síndrome coronario agudo, incrementando en un factor de 5 la mortalidad precoz (< 30 días) (**Eikelboom JW, et al 2006**). Otros predictores de riesgo incrementado de sangrado son: sexo femenino, insuficiencia renal, anemia, historia previa de sangrado, y bajo peso corporal (**Wiviott SD et al. 200; Gresele P. 2013**).

Obviamente, estos datos no pueden ser totalmente extrapolados al periodo perioperatorio, pero han determinado la adopción de una actitud prudente por parte del anestesiólogo, ya que es de esperar que el mantenimiento del tratamiento se asocie a un riesgo de incremento del sangrado aunque algunas publicaciones estén en desacuerdo con esta afirmación (**Fang X et al 2016**). De hecho, un reciente metaanálisis que ha incluido más de 30.000 pacientes, concluye que mantener el tratamiento antiagregante se asocia a un ligero incremento en el riesgo de sangrado (**Columbo JA et al 2017**).

*Ácido acetilsalicílico*

El tratamiento con AAS incrementa el riesgo hemorrágico aunque este parece ser de carácter intrascendente. De hecho, encuestas realizadas a cirujanos en cirugía de carótida hace años ya demostraba que éstos no podían distinguir, en base al sangrado perioperatorio, a los pacientes tratados o no con AAS (*Lindblad B et al 1993*).

Burger W. et al (*Burger W et al 2005*) en su metaanálisis realizado en 2005, encontraron que dosis bajas de AAS (75-100 mg), mantenidas durante el periodo perioperatorio, incrementaba el riesgo de sangrado un 50% (RR 1,5,  $p < 0,005$ ). Sin embargo, el incremento de sangrado no se acompañaba de un aumento de la morbilidad o mortalidad quirúrgica, por lo que concluían que el beneficio neto de continuar el tratamiento con AAS durante el perioperatorio podía superar al riesgo trombótico de interrumpirlo. El análisis incluyó un gran ensayo clínico con más de 13.000 pacientes intervenidos de fractura de cadera a los que se administró 160 mg/día de AAS para la prevención del embolismo pulmonar.

Este estudio, a pesar de sus limitaciones metodológicas (la definición de sangrado en los estudios analizados fue muy heterogénea y muchos de los trabajos eran observacionales), ha favorecido durante la última década el mantenimiento perioperatorio del AAS en dosis bajas (<100 mg/día) como una práctica segura, especialmente porque algunos ensayos clínicos posteriores confirmaron sus hallazgos (*Oscarsson A et al. 2010*). La aparente inocuidad del mantenimiento perioperatorio de AAS en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos ha sido aceptada por gran número de sociedades científicas y grupos de trabajo aunque mostrando cautela en algunos tipos concretos de cirugía (neurocirugía, resección transuretral de próstata, amigdalectomía, etc.) (*Korte W et al 2011; Kozek-Langenecker SA et al 2013*).

La unanimidad, sin embargo, se ha visto comprometida con la publicación del estudio POISE-2, estudio amplio (> 10.000 pacientes) y multicéntrico (135 hospitales de 23 países) que analizó la eficacia y seguridad de la administración de dosis bajas de AAS vs placebo en el perioperatorio de cirugía mayor no cardíaca en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (32,7%) o con más de tres factores de riesgo cardiovascular (67,3% restante). La conclusión del estudio fue que, en pacientes con bajo o moderado riesgo de trombosis programados para intervenciones de cirugía no cardíaca, el hecho de iniciar o continuar la AAS durante el perioperatorio no previene de la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte en los 30 primeros días postcirugía y, por el contrario, aumenta el riesgo de sangrado (x 1,23) (*Devereaux PJ et al 2014*). El hallazgo del estudio POISE-2 ha determinado que algunos documentos de consenso elaborados posteriormente, incluyan entre sus recomendaciones, interrumpir el tratamiento con AAS en aquellos pacientes de bajo riesgo trombótico (*Fleisher LA et al 2014*) a pesar de que su mantenimiento no incrementa el sangrado en cirugía de alto riesgo como hepática o neurocirugía (*Lee AT et al 2017, Monden K et al 2017*)

#### *Clopidogrel.*

La mayoría de los estudios que relacionan clopidogrel con aumento de sangrado perioperatorio se han realizado en cirugía de revascularización coronaria asociado a AAS (terapia dual). Un metaanálisis reciente demuestra que los pacientes que mantienen el

tratamiento con clopidogrel hasta un periodo inferior a 5 días antes de la cirugía, tienen mayor incidencia de reintervención, de sangrado grave y de una variable compuesta (mortalidad, IAM, isquemia recurrente, ictus y revascularización emergente) (**Cao C et al. 2014**) confirmando datos similares previos publicados hace una década (**Chassot PG et al 2007**).

El incremento del sangrado producido por clopidogrel en cirugía cardíaca ha determinado su prudente interrupción en cirugía no cardíaca, lo que ha determinado que exista poca experiencia en este tipo de cirugía. Chassot PG et al, detectaron que su mantenimiento en el perioperatorio de cirugía no cardíaca se relacionaba con un aumento medio del 50 % del sangrado quirúrgico y la tasa de transfusión en biopsia transbronquial y cirugía vascular, visceral y oral, aunque sin incremento de la morbilidad ni mortalidad excepto en neurocirugía, donde su mantenimiento se ha relacionado con casos fatales de hemorragia cerebral (**Qureshi A et al 2002**). No obstante, la experiencia acumulada en esta última década ha determinado que cada vez más grupos de opinión avalen su mantenimiento perioperatorio como una práctica quirúrgica segura en diversas especialidades como cirugía digestiva (**Chu EW et al 2016; Fang X et al 2016**), cirugía vitreoretiniana (**Gallice M et al 2015**) y cirugía mayor (**Strosberg D et al 2016**). Por el contrario, otras especialidades quirúrgicas muestran su desacuerdo con su mantenimiento perioperatorio como cirugía ortopédica mayor (**Shubert D et al 2015**), urología (**Gidon E et al 2015**), cirugía de cabeza y cuello (**Robson A et al 2016**), cirugía toracoscópica (**Yu WS et al 2015**) y existe disparidad de criterios en cirugía vascular (**Jones DW et al 2017; Goodney PP et al 2016; Barkat M et al 2017**).

#### *Prasugrel y Ticagrelor.*

Prasugrel posee mayor efecto antiagregante que clopidogrel y se ha relacionado con mayor riesgo de sangrado. El estudio TRITON-TIMI 38 mostró que en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria, a los que se suspendió la administración de tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) siete días antes de la intervención, el sangrado perioperatorio fue cuatro veces mayor en el grupo tratado con prasugrel vs clopidogrel (**Wiviott SD et al 2007**). En el estudio PLATO, que comparaba pacientes con ticagrelor y clopidogrel, el sangrado perioperatorio fue similar en ambos grupos (**Held et al 2011**).

Existe poca experiencia en cirugía no cardíaca sobre el riesgo hemorrágico quirúrgico ocasionado por el tratamiento con prasugrel y ticagrelor.

#### **Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante**

La presencia de pacientes anticoagulados en el área quirúrgica es cada vez más frecuente por un una doble motivo: prevenir episodios perioperatorios de TVP o prevención secundaria de eventos tromboticos (TVP o embolismo pulmonar previo, trombofilias, FA, portadores de prótesis valvulares, etc.). Para esta finalidad se utilizan

tanto anticoagulantes parenterales (HBPM y fondaparinux) como orales (antivitaminas K y NACO).

#### *Heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux*

El tromboembolismo venoso es una complicación frecuente y grave de la cirugía ortopédica mayor. En ausencia de profilaxis adecuada, la prevalencia de TVP comprobada por flebografía oscila entre el 40-60%, con afectación proximal media del 25% y un 7-11% de embolias pulmonares asintomáticas en pacientes intervenidos de artroplastia de rodilla o cadera y cirugía de fractura de cadera (**Granero Xiberta et al 2008**). Esta alta prevalencia se reduce de forma notable mediante la utilización de fármacos anticoagulantes que, al ser administrados durante el periodo perioperatorio, pueden incrementar el riesgo de sangrado como efecto colateral inherente al mecanismo antitrombótico. La incorporación de las HBPM a la profilaxis de la TVP agudizó este problema y determinó que, desde el primer momento, se establecieran dos protocolos profilácticos diferentes. Así, en Europa la práctica profiláctica habitual con HBPM consistió en la iniciación de la tromboprofilaxis 12 h antes del inicio de la intervención (pauta preoperatoria) mientras que EEUU y Canadá la tromboprofilaxis se inició 12-24 h después de la intervención con el objetivo de disminuir el riesgo de sangrado (pauta postoperatoria). Además, en base a que el riesgo de trombosis comienza en el momento mismo del inicio de la intervención, algunos autores propusieron regímenes posológicos inmediatamente antes (2-4 h) o después (4-6 h) de la intervención (pauta perioperatoria). Esta última pauta se ha potenciado en los últimos años con la incorporación de nuevos fármacos antitrombóticos diferentes a la HBPM como fondaparinux y más recientemente con el uso de los NACO, ya que las tendencias se decantan por un uso en el postoperatorio inmediato intentando equilibrar eficacia antitrombótica y riesgo hemorrágico.

La administración de HBPM, tanto en pauta pre, peri o postoperatoria, se asocia a un riesgo de sangrado grave (1,4%, 6,3% y 2,5%, respectivamente) que es mayor cuanto más cercana esté su administración de la intervención quirúrgica (**Strebel et al 2002**). Similar valor de sangrado grave (2,7%) se asocia con la utilización de fondaparinux administrado 4-8 h después de la cirugía (**Turpie A et al 1986**). Por este motivo, existe una práctica unanimidad en los documentos de consenso en la necesidad de respetar un intervalo de seguridad entre su administración y la realización de cirugía, anestesia regional o técnica intervencionista en el tratamiento del dolor (**Baron TH et al 2013; Narouze S et al 2015**).

#### *Antivitaminas K*

La terapia anticoagulante tradicional se asocia ineludiblemente a un incremento en el riesgo hemorrágico (**Nutescu EA 2013**). Las antivitaminas K son un claro ejemplo. La incidencia de hemorragia intracraneal, gastrointestinal o retroperitoneal producida por el uso de warfarina oscila entre el 0-16% por año, con una proporción, también variable (0-3% anual), de hemorragias fatales (**Pollack C 2013**) y de 3,09-3,5 de hemorragias graves (**Miller CS et al 2012**).

Como se ha comentado anteriormente (Tabla 2), se han desarrollado escalas (HAS-BLED) para valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA tratados con fármacos anticoagulantes. Lamentablemente, estas escalas no están validadas para calcular el riesgo hemorrágico perioperatorio pero ofrecen una buena orientación en este sentido.

De manera general, el riesgo de sangrado perioperatorio por efecto de las antivitaminas K es elevado y sólo debería ser asumido si el riesgo hemorrágico es mínimo y/o existe la posibilidad de realizar una hemostasia eficaz. Por este motivo, tradicionalmente se ha propuesto la suspensión preoperatoria del anticoagulante oral un tiempo variable (3-5 días) que garantice la normalización de la hemostasia. En casos de alto riesgo trombótico, se ha recomendado su sustitución por HBPM (*terapia puente*), generalmente enoxaparina (1 mg/Kg dos veces al día, última dosis 24 h antes de la intervención o 1,5 mg/Kg en dosis única diaria, última dosis también 24 h antes de la intervención) (**Spyropoulos AC et al 2016**).

La terapia puente ha sido, con frecuencia, usada de una forma inadecuada. Desde sus primeras recomendaciones, esta práctica quedaba reservada a pacientes de moderado-alto riesgo trombótico asociado a alto riesgo hemorrágico (**Douketis JD et al 2008**). Sin embargo, un uso abusivo de esta recomendación generalizó también su uso a pacientes de bajo-moderado riesgo trombótico en los que no estaba aconsejada, contribuyendo a incrementar el riesgo hemorrágico de forma innecesaria. En este sentido, un metaanálisis realizado en 2012 (**Siegal D et al 2012**) no encontró diferencias significativas entre aplicar terapia puente y la suspensión simple de warfarina en la incidencia de trombosis pero sí un notable incremento del sangrado (OR 3,6) en el grupo tratado con terapia puente. No obstante, muchos estudios incluidos en el metaanálisis eran observacionales y de gran heterogeneidad, lo que planteaba dudas sobre la utilidad del estudio. Para responder a esta última cuestión, Douketis JD et al han realizado un amplio ensayo clínico (estudio BRIDGE) comparando la terapia puente tradicional con enoxaparina vs placebo en pacientes con FA intervenidos de cirugía programada a los que se suspendía warfarina cinco días antes. Los resultados muestran similar incidencia de eventos trombóticos (0,3-0,4%) en ambos grupos pero un notable incremento de sangrado mayor en el grupo con terapia puente (1,3 vs 3,2%, Riesgo Relativo [RR] 0,41 intervalo de confianza [CI] 95%, 0,20 to 0,78; P = 0,005) (**Douketis J et al 2015**). Un estudio de diseño similar realizado en pacientes de bajo riesgo hemorrágico (implantación de marcapasos y desfibriladores) muestra similares resultados de fenómenos trombóticos y, asimismo, incremento del sangrado local en el grupo tratado con terapia puente con HBPM (3,5% vs 16%, [RR] 0,19 IC 95%, 0,10 to 0,36; P<0,001) (**Birnie DH et al 2013**). Otro ensayo clínico, realizado en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo arterial, que compara la terapia puente con la interrupción de antivitaminas K se encuentra en desarrollo en la actualidad (PERIOP-2).

La publicación de estos estudios ha modificado sustancialmente las recomendaciones sobre el uso perioperatorio de la terapia puente. En la actualidad, parece razonable evitarla en pacientes con riesgo bajo o moderado de tromboembolismo y utilizar la suspensión de la antivitamina K como única recomendación (warfarina última dosis 5 días antes de la intervención y acenocumarol 3 días), reservando la terapia puente con HBPM solo en pacientes con alto riesgo trombótico (**Douketis JD et al 2012**). De este modo, la terapia puente quedaría reservada para los portadores de válvula protésica

mecánica con alto riesgo trombótico y, posiblemente, también para los pacientes con ACxFA de alto riesgo trombótico (ictus/AIT < 3 meses o CHA2DS2-VASC 7-9) (**Spyropoulos AC et al 2016**). La **Tabla 4** muestra un esquema de terapia puente.

#### *Nuevos anticoagulantes orales.*

El riesgo hemorrágico asociado a los NACO no está incrementado respecto al producido por los anticoagulantes tradicionales. La incidencia de sangrado grave (**Tabla 5**) es similar o incluso menor a la producida por las antivitaminas K, HBPM o AAS en la profilaxis de la TVP en cirugía ortopédica mayor (artroplastia de rodilla y cadera) y en la profilaxis del embolismo en la ACxFA de causa no valvular (**DeLoughery TG 2011; Miller CS et al 2012; Giugliano RP et al 2013**). Los pacientes con FA tratados con dabigatrán, rivaroxabán y apixaban tienen un menor riesgo de hemorragia intracraneal que los tratados con warfarina (RR 0,49, IC 95% 0,36-0,66) al igual que edoxaban (0,39% vs 0,85%). Por el contrario, se observa que la incidencia de «hemorragia gastrointestinal mayor» es más elevada en pacientes tratados con dabigatrán, rivaroxabán y edoxaban, aunque en el caso de apixaban no se observan diferencias significativas respecto a los AVK (RR 1,25; IC 95% 0,91-1,72). (**Miller CS et al 2012; Giugliano RP et al 2013**).

Lamentablemente, los cuatro grandes estudios clínicos que han analizado el efecto de estos fármacos (RE-LY 13, ROCKET 14, ARISTOTLE 15 y ENGAGE AF-TIMI 48) no fueron diseñados para el análisis del riesgo hemorrágico perioperatorio. Por ese motivo, desde su introducción en terapéutica se realizaron una serie de recomendaciones empíricas sobre su uso perioperatorio basadas sobre todo en parámetros farmacocinéticos (**Sié P et al 2011**). Éstas han incluido su suspensión preoperatoria en un tiempo variable (tiempo de seguridad 1-4 días) en función del riesgo hemorrágico de la cirugía y de la función renal del paciente. En los primeros momentos, estas recomendaciones incluían la opción de terapia puente con HBPM asociado a una suspensión más prolongada (5 días) para aquellos pacientes con disfunción renal y alto riesgo trombótico-hemorrágico (**Ferrandis R et al 2013**). En la actualidad, las últimas recomendaciones evitan el uso de terapia puente en todos los supuestos (**Albaladejo P et al 2017**).

### **3. RIESGO TROMBÓTICO**

Las complicaciones trombóticas en el perioperatorio son frecuentes y se relacionan, entre otros factores, con el tipo de cirugía. La **Tabla 6** muestra el riesgo trombótico (muerte de origen cardiovascular o infarto agudo de miocardio) asociado a diversos procesos quirúrgicos (**Kristensen SD et al. 2014**).

Los pacientes programados para cirugía que están en tratamiento con fármacos antiagregantes o anticoagulantes suman al riesgo trombótico habitual (individualizado y del proceso quirúrgico) el derivado de la suspensión de su tratamiento antitrombótico habitual, lo que obviamente incrementa su riesgo. Esto ha determinado que diversos grupos de trabajo hayan recomendado estrategias de actuación ante esta población de riesgo específica. A efectos prácticos, conviene diferenciar entre escalas que valoran el

riesgo trombótico perioperatorio en pacientes tratados con fármacos anticoagulantes o antiagregantes.

### ***Valoración del riesgo trombótico perioperatorio en pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes***

La escala más utilizada con esta finalidad es la propuesta por Douketis JD et al. (*Douketis JD et al 2012*) que contempla aspectos descritos previamente en la escalas de Caprini (*Caprini JA et al 1991*), e incorpora la escala CHADS2 como método de estratificación del riesgo trombótico en los pacientes con FA. Los pacientes afectados por estas patologías son tratados habitualmente con fármacos anticoagulantes (tradicionales o NACO) y más raramente con antiagregantes plaquetarios. Estos fármacos son habitualmente suspendidos durante el periodo perioperatorio, sumando al riesgo trombótico del proceso quirúrgico el propio de la patología del paciente.

Más recientemente, un grupo de trabajo nacional (*Ferrandis R et al. 2013*) ha propuesto una modificación de la escala propuesta por Doukatis incorporando la nueva escala CHA2DS2-VASc, recomendada actualmente por las principales sociedades cardiológicas del mundo en sustitución de la escala CHADS2. La escala CHA2DS2-VASC tiene una puntuación máxima de 9 puntos: 1 punto por cada ítem: insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad vascular (IAM, arteriosclerosis aórtica o arteriopatía periférica), sexo femenino, edad 65-74 años y 2 puntos por cada ítem: edad > 75 años, enfermedad tromboembólica (Ictus, accidente isquémico transitorio, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar). La **Tabla 7** muestra esta nueva escala de riesgo combinado de tromboembolismo arterial (TEA) y tromboembolismo venoso (TEV) y lo estratifica en bajo (riesgo < al 4% anual de TEA o < 4% mensual de TEV), intermedio (riesgo < al 4-10% anual de TEA o < 4-10% mensual de TEV) o alto (riesgo > al 10% anual de TEA o >10% mensual de TEV). Incluye tres tipos de patologías tromboembólicas (prótesis valvulares cardiaca, ACxFA y enfermedades desencadenantes de tromboembolismo venoso como trombofilias o cáncer) y permite estratificar con bastante exactitud a la mayoría de los pacientes implicados.

### ***Valoración del riesgo tromboembólico perioperatorio en pacientes en tratamiento con fármacos antiagregantes***

El documento de consenso sobre el uso perioperatorio de antiagregantes publicado en 2011 (*Sierra P et al 2011*) utilizaba una escala de estratificación del riesgo trombótico perioperatorio que también distingue entre riesgo bajo, intermedio o alto (**Tabla 8**). Para el cálculo del riesgo se utiliza un criterio cronológico (alto < 3 meses, intermedio 3-6 meses o bajo > 6 meses), en función del tiempo transcurrido desde el evento trombótico (IAM e ictus), cirugía de revascularización miocárdica, intervencionismo coronario o cirugía vascular. Esta escala se basa en modelos de previsión de riesgo publicados por las sociedades de cardiología en las últimas décadas construidos a partir de las variables de riesgo significativas obtenidas en las publicaciones (*Goldman L et al. 1977; Detsky AS et al 1986; Lee TH et al. 1999, Valgimigli M et al, 2017*). Si el proceso se realiza en el

contexto de un síndrome coronario agudo o coexisten comorbilidades (diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica, la disfunción ventricular izquierda severa o historia previa de ictus y/o accidente isquémico transitorio) se incrementa el riesgo trombótico del paciente (**Palmerini T et al, 2012**).

Especial protagonismo adquiere la presencia de antecedente de un “stent” coronario debido a la elevada mortalidad asociada a su trombosis (30-45%) (**Iakovou I, et al. 2005**). La principal causa de trombosis de stent es la interrupción prematura del tratamiento antiagregante, especialmente por motivo de cirugía no cardíaca (**Rabbitts J, et al. 2008**).

Existen dos tipos de dispositivos: metálicos (*Bare Metal Stent*, BMS) y farmacoactivos (*Drug Eluting Stent*, DES). En este documento utilizaremos las siglas SLF (stent liberador de fármaco) y SM (stent metálico). Los primeros endotelizan rápidamente (4-6 semanas) y los segundos, especialmente los de primera generación, pueden necesitar más de un año. Sin embargo se ha producido un gran cambio en los últimos años con la llegada de nuevas generaciones de stents coronarios con periodos más cortos de endotelización. De este modo la necesidad de terapia dual se ha ido acortando a periodos de 6 meses e incluso 3 meses para determinados SLF (stent liberador de fármaco) con margen de seguridad adecuado para eventos trombóticos (**Roffi M et al 2015, Levine GN et al 2016**).

Las evidencias recientes en cuanto a manejo de stents coronarios así como la utilización cada vez más frecuente de la terapia antiagregante en otras patologías con cada vez un mayor intervencionismo vascular obligaba a un cambio conceptual en la evaluación del riesgo trombótico. Se propone en la Tabla 8 la valoración del riesgo trombótico en pacientes en tratamiento con antiagregación atendiendo a estudios de riesgo trombótico cuando existen, a las guías de recomendaciones de sociedades científicas o a recomendaciones de expertos, basados siempre en la mejor evidencia disponible (**Sierra P, et al 2017; Valgimigli M, et al 2017; Aboyans V, et al 2017**). Se han incluido en la tabla de valoración situaciones previamente no contempladas en guías previas como determinados procedimientos hemodinámicos o intervencionismos vasculares.

#### 4. RECOMENDACIONES

Estas recomendaciones están destinadas a facilitar la toma de decisiones en el manejo perioperatorio de los inhibidores de la hemostasia en cirugía programada. Por tanto, la primera cuestión que debe ser resuelta es la propia justificación de la cirugía. En términos generales, toda cirugía indicada en un paciente con riesgo trombótico intermedio o alto que pueda ser demorada, debiera ser retrasada hasta que el paciente cumpla criterios de bajo riesgo trombótico, donde los elementos de actuación están más aceptados y el riesgo para el paciente es menor.

El uso racional de los inhibidores de la hemostasia en el perioperatorio implica la realización de un juicioso análisis riesgo-beneficio. Para realizarlo, es recomendable seguir una ordenada estrategia en cuatro fases (**Figura 1**):

- Fase 1: *Valorar riesgo hemorrágico* (común para tratamientos con anticoagulantes y antiagregantes). La Tabla 2 recoge una propuesta en este sentido, diferenciando entre riesgo bajo, intermedio o alto. Esta clasificación debiera ser analizada y consensuada por cada institución en función de sus características locales.
- Fase 2: *Valorar el riesgo trombótico* que se realizará en función del tipo y cronología de la patología trombótica y del tratamiento que reciba el paciente. Las Tablas 7 y 8 clasifican este riesgo en bajo, moderado y alto.
- Fase 3: *Establecer estrategia de suspensión, sustitución o mantenimiento* de la medicación con un procedimiento que será diferente en base al tipo de tratamiento seguido por el paciente:
  - Anticoagulantes parenterales (heparina no fraccionada, HBPM y fondaparinux):
    - **suspensión.** La corta vida media de esos compuestos garantiza su eliminación del organismo en un tiempo que oscila entre 4-24 h. La tabla 9 muestra los tiempos de seguridad (tiempo libre de fármaco) de los inhibidores de la hemostasia.
  - Antivitaminas K (warfarina y acenocumarol): en pacientes tratados con estos compuestos pueden darse tres posibilidades diferentes:
    - **Mantener** el tratamiento: tan solo se ha demostrado la inocuidad de mantener el tratamiento con antivitaminas K (siempre con INR <3) en unos pocos procedimientos de bajo riesgo hemorrágico (cardiología intervencionista, cirugía oftalmológica de cámara anterior o dermatológica) (AlTurki A et al 2016; Grzybowski A et al 2015; Palamaras I & Semkova K 2015). Esta decisión debe ser consensuada localmente con los equipos quirúrgicos correspondientes.
    - **Suspender:** en pacientes intervenidos de cirugía de riesgo hemorrágico bajo (cuando no exista consenso previo para mantener la medicación) o riesgo hemorrágico intermedio/alto + riesgo trombótico bajo/intermedio, se recomienda suspender el tratamiento (ver tiempos de seguridad recomendados en Tabla 9).
    - **Sustituir:** nuevas evidencias sobre la eficacia y seguridad de la terapia puente perioperatoria con heparina en pacientes tratados con antivitaminas K (ver Anexo) recomiendan que la terapia puente con HBPM se utilice únicamente en pacientes con riesgo trombótico alto (ver en Tabla 4 propuesta de terapia puente con HBPM para warfarina y acenocumarol).
  - Nuevos anticoagulantes directos (NACO):
    - **Suspender.** La corta vida media de estos compuestos recomienda, al igual que con los anticoagulantes parenterales, su suspensión antes de la cirugía en espera de que se consensuen que procedimientos pueden

realizarse bajo tratamiento. El tiempo de seguridad varía en función del riesgo hemorrágico de la intervención y de la función renal del paciente utilizando como índice el aclaramiento de creatinina (Cl/Cr) (Tabla 9). Las recomendaciones más recientes han abandonado la práctica de terapia puente con HBPM en sustitución de los NACO (*Spyropoulos AC et al 2016*).

- Dabigatran:
  - ClCr >80 ml/min:
    - Riesgo hemorrágico bajo: tiempo de seguridad 1 día
    - Riesgo hemorrágico intermedio y alto: tiempo de seguridad 2 días
  - ClCr 50-79 ml/min:
    - Riesgo hemorrágico bajo: tiempo de seguridad 2 días
    - Riesgo hemorrágico intermedio y alto: tiempo de seguridad 3 días
  - ClCr < 50 ml/min:
    - Riesgo hemorrágico bajo: tiempo de seguridad 3 días
    - Riesgo hemorrágico intermedio y alto: tiempo de seguridad 4 días
  -
- Rivaroxaban apixaban y edoxaban
  - ClCr >30 ml/min:
    - Riesgo hemorrágico bajo: tiempo de seguridad 1 día
    - Riesgo hemorrágico intermedio y alto: tiempo de seguridad 2 días
  - ClCr 15-29 ml/min:
    - Riesgo hemorrágico bajo: tiempo de seguridad 2 días
    - Riesgo hemorrágico intermedio y alto: tiempo de seguridad 3 días
- Antiagregantes: la estrategia es similar a la utilizada con las antivitaminas K (mantener, suspender o sustituir) en función del riesgo hemorrágico de la intervención y del riesgo trombótico perioperatorio del paciente (Figura 2):
  - Riesgo hemorrágico bajo: Mantener, especialmente en pacientes de riesgo trombótico intermedio y alto. Reducir dosis superiores de AAS o triflusal a 100 o 300mg/día, respectivamente, 5 días antes.
  - Riesgo hemorrágico intermedio:

- Riesgo trombótico bajo: el tratamiento de estos pacientes suele ser en monoterapia (AAS, triflusal o clopidogrel). Hasta hace poco tiempo, la recomendación más usual era suspender el tratamiento con clopidogrel y mantener AAS o triflusal. Recientes evidencias (**Devereaux PJ et al 2014**) sugieren que mantener el AAS no disminuye la incidencia de trombosis y aumenta el discretamente sangrado perioperatorio. Ante la falta de consenso ambas opciones (mantener o suspender) pueden considerarse válidas.
  - Riesgo trombótico intermedio: Se recomienda suspender el tratamiento con antagonistas P2Y12 y mantener el AAS. (**Kozek-Langenecker SA et al 2017**).
  - Riesgo trombótico alto: en este tipo de pacientes se recomienda mantener el tratamiento antiagregante (habitualmente con terapia dual), especialmente en portadores de un stent coronario. Si fuera preciso suspender el tratamiento con tienopiridinas mantener al menos el AAS (**Rossini R et al 2015**).
- Riesgo hemorrágico alto:
    - Riesgo trombótico bajo e intermedio: Suspender. En portadores de *stent*, valorar mantener el AAS.
    - Riesgo trombótico alto:
      - suspender antiagregantes y valorar posibilidad de establecer terapia puente con tirofiban y, en un futuro próximo con cangrelor.
      - En caso de no poder realizar terapia puente puede individualizarse el tiempo de seguridad acortándolo (por ejemplo, a 3 días para AAS, clopidogrel y ticagrelor y 5 días para prasugrel). En este sentido, diversas publicaciones han comunicado que, pasados estos tiempos, se recupera gran parte de la función plaquetaria (**Gurbel et al, 2009; Zisman E et al, 2010; Price MJ et al, 2012; Mannacio V et al 2014**). Este intervalo más cortos de ticagrelor (3 días) no se acompaña de incremento en el sangrado en cirugía cardíaca (**Tomsic A et al, 2016; Hansson EC et al, 2016**) por lo que ha sido recomendados como periodo de seguridad recientemente (**Valgimigli M et al, 2017**).
      - En portadores de *stent* intentar mantener siempre el AAS.

- Se recomienda que este tipo de pacientes sean intervenidos en centros con disponibilidad inmediata de realización de cateterismo coronario (**Valgimigli M et al, 2017**).
- Fase 4 o de restablecimiento del tratamiento: la mayoría de las recomendaciones en este sentido aconsejan restablecer el tratamiento lo antes posible en el postoperatorio una vez transcurrido un tiempo mínimo que garantice la hemostasia (12-24 h) en función del tipo de intervención.

**Bibliografía**

Aboyans V, Ricco JB, Bäterlink MLEL, Björck M, Brodman M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Journal of Vascular and Endovascular Surgery (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>

Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36:73-76.

ALTurki A, Proietti R, Birnie DH, Essebag V. Management of antithrombotic therapy during cardiac implantable device surgery. *J Arrhythm.* 2016;32:163-9.

Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. for the GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005; 149: 67-73.

Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53:53-67.

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

Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013;368:2084-93.

Burger W, Chemnitz JM, Kneissel GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its preoperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation—review and meta-analysis. *J Int Med* 2005;257:399-414.

Cao C, Indraratna P, Ang SC, Manganas C, Park J, Bannon PG et al. Should clopidogrel be discontinued before coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:3092-8.

Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17 Suppl 3:304-12.

Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99:316-28.

Chu EW, Chernoguz A, Divino CM. The evaluation of clopidogrel use in perioperative general surgery patients: a prospective randomized controlled trial *Am J Surg*. 2016;211:1019-25.

Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL et al. A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery. *Ann Surg*. 2017 May 1. doi: 10.1097/SLA.0000000000002279. [Epub ahead of print]

DeLoughery TG. Practical aspects of the new oral anticoagulants. *Am J Hematol*. 2011;86:586-90.

Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986;146:2131-34.

Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1494-503.

Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871-98.

Douketis J, Spyropoulos A, Kaatz S, Becker R, Caprini J, Dunn A, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.

Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):299S-339S.

Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012b;141(2 Suppl):e326S-50S.

Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Cie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774-82.

Fang X, Baillargeon JG, Jupiter DC. Continued Antiplatelet Therapy and Risk of Bleeding in Gastrointestinal Procedures: A Systematic Review. *J Am Coll Surg*. 2016;222:890-905.e11.

Fernández Hernández M, Royuela Martínez N, Pérez Montes R, Cuesta García A, González-Mesones B, Bouzas Pérez D. Protocolo de sustitución de anticoagulantes y antiagregantes en las infiltraciones para el tratamiento del dolor crónico, atendiendo al riesgo hemorrágico y trombótico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017; 24:333-355.

Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Haemost.* 2013;110:515-22.

Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:2215-45.

Gallice M, Rouberol F, Albaladejo P, Brillat Zaratzian E, Palombi K, Aptel F, et al. Managing antithrombotic therapy in vitreoretinal surgery. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38:61-73.

Gidon E, Camm A, Datta SN. Novel anticoagulants and antiplatelet agents; a guide for the urologist. *BJU Int.* 2015;116:687-96.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;28;369:2093-104.

Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977;297:845-50.

Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A, for the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation.* 2003;107:238-44.

Goodney PP, Conrad MF, Nolan BW, Rzcudlo EM, Powell RJ, Cronenwett JL, et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2016;63:1262-70.

Granero Xiberta J, Soler Minoves JM, García Nuño L. Enfermedad tromboembólica en pacientes de cirugía ortopédica. *Med Clin (Barc).* 2008;131(Supl 2):18-24.

Gresele P. Antiplatelet agents in clinical practice and their haemorrhagic risk. *Blood Transfus.* 2013;11:349-56.

Grzybowski A, Ascaso FJ, Kupidura-Majewski K, Packer M. Continuation of anticoagulant and antiplatelet therapy during phacoemulsification cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26:28-33.

Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120:2577-85.

Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016;37:189-97.

Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672-84.

Herrero Trujillano M, Insausti Valdivia J, Mendiola de la Osa A, Pejellero Collado EM. Manejo de antiagregantes y anticoagulantes en procedimientos intervencionistas de dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2015;22:126-33.

Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, de Andres J, Gomar C, et al. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015;62:450-60.

Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.

Jones DW, Schermerhorn ML, Brooke BS, Conrad MF, Goodney PP, Wyers MC, et al. Vascular Quality Initiative. Perioperative clopidogrel is associated with increased bleeding and blood transfusion at the time of lower extremity bypass. *J Vasc Surg*. 2017;65:1719-28.

Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von Heymann C, Hofmann N, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*. 2011;105:743-9.

Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30:270-382.

Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:332-95.

Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383-431.

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-49.

Lee AT, Gagnidze A, Pan SR, Sookplung P, Nair B, Newman SF, et al. Preoperative Low-Dose Aspirin Exposure and Outcomes After Emergency Neurosurgery for Traumatic Intracranial Hemorrhage in Elderly Patients. *Anesth Analg*. 2017;125:514-20.

Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2016;134:e123–e155.

Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind placebo-controlled, randomized study. *Stroke*. 1993;24:1125-8.

Lip G Y H, Frison L, Halperin JL, Lane CD: Comparative validation of a Novel Risk Score for predicting Bleeding Risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173-80.

Mannacio V, Meier P, Antignano A, Di Tommaso L, De Amicis V, Vosa C. Individualized strategy for clopidogrel suspension in patients undergoing off-pump coronary surgery for acute coronary syndrome: a case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1299-306.

Monden K, Sadamori H, Hioki M, Ohno S, Saneto H, Ueki T, et al. Safety and feasibility of liver resection with continued antiplatelet therapy using aspirin. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24:375-381.

Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:453-60.

Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:182-212.

Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, et al. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 Dec 22. doi: 10.1097/AAP.0000000000000700. [Epub ahead of print]

Nutescu EA. Oral anticoagulant therapies: Balancing the risks. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70 Suppl 1:S3-11.

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; 104: 305- 12.

Palamaras I, Semkova K. Perioperative management of and recommendations for antithrombotic medications in dermatological surgery. *Br J Dermatol*. 2015;172:597-605.

Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393-402.

Petricevic M, Milicic D, White A, Boban M, Mihaljevic MZ, Piljic D, et al. Development of a concept for a personalized approach in the perioperative antiplatelet therapy administration/discontinuation management based on multiple electrode aggregometry in patients undergoing coronary artery surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 ;40:383-91.

Pollack CV. Managing bleeding in anticoagulated patients in the emergency care setting. *J Emerg Med*. 2013;45:467-77.

Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2338-43.

Qureshi A, Saad M, Zaidat OO, Suarez JJ, Alexander MJ, Fareed M, et al. Intracerebral hemorrhages associated with neurointerventional procedures using a combination of antithrombotic agents including abciximab. *Stroke*. 2002; 33:1916-9.

Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology*. 2008;109:596-604.

Robson A, Sturman J, Williamson P, Conboy P, Penney S, Wood H. Pre-treatment clinical assessment in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laringol Otolology*. 2016;130 (Suppl. S2):S13-S22.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti FB, et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.

Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014;10:38-46.

Rossini R, Mesumeci G, Capodano D, Lettieri C, Limbruno U, Tarantini G, et al. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. *Thromb Haemost.* 2015;113:272-82.

Shubert D, Bono J, Nandi S. Uninterrupted perioperative clopidogrel and bleeding-related events after total joint arthroplasty: a case series. *J Surg Orthop Adv.* 2015;24:115-9.

Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:669-76.

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;126:1630-9.

Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llau JV; Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2011;58:243-50.

Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost.* 2016;14:875-85.

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;162:1451-56.

Strosberg DS, Corbey T, Henry JC, Starr JE. Preoperative antiplatelet use does not increase incidence of bleeding after major operations. *Surgery.* 2016;160:968-76.

Tomšič A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:849-56.

Turpie A, Levine M, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986;315:925-29.

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. [Epub ahead of print]

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe MC, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.

Yu WS, Jung HS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY, Lee CY. Safety of thoracoscopic surgery for lung cancer without interruption of anti-platelet agents. *J Thorac Dis.* 2015;7:2024-32.

Zisman E, Erport A, Kohanovsky E, Ballagulah M, Cassel A, Quitt M, et al. Platelet function recovery after cessation of aspirin: preliminary study of volunteers and surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:617-23.