

MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

*Perioperative management of patients in
therapy with antiplatelet agents*



Autora:

Maialen Guerrero Gómez

Directores:

Dr. Jose Manuel Calvo Villas, Dra. Nuria Fernández Mosteirín

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
RESUMEN/ABSTRACT	2
PALABRAS CLAVE/KEY WORDS.....	3
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	6
Fármacos antiagregantes	6
❖ Fármacos inhibidores de la COX-1	6
❖ Fármacos inhibidores del tromboxano	8
❖ Fármacos antagonistas del receptor P ₂ Y ₁₂	8
❖ Fármacos inhibidores de la glucoproteína plaquetaria (GP) IIb/IIIa	10
❖ Fármacos antagonistas del receptor de la trombina	11
❖ Fármacos moduladores del AMPc plaquetario	11
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
Manejo de la antiagregación en el perioperatorio según riesgo trombótico y hemorrágico. 19	
❖ Pacientes tratados con AAS.....	19
❖ Pacientes tratados con antagonistas de P ₂ Y ₁₂	20
❖ Pacientes tratados con doble antiagregación	20
❖ Reintroducción del tratamiento antiagregante	21
❖ Manejo de pacientes con otros tratamientos.....	21
❖ Terapia puente	21
Cirugía de urgencia.....	22
Procedimientos endoscópicos digestivos	24
Procedimientos neuroquirúrgicos.....	28
Procedimientos quirúrgicos cardiacos	29
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

RESUMEN

El aumento de la esperanza de vida y el cambio de hábitos en nuestra sociedad, favorece que haya más pacientes con enfermedad vascular periférica y enfermedad aterosclerótica en tratamiento con fármacos antiagregantes. El incremento de la prescripción de estos medicamentos hace aconsejable que los médicos aprendan a usarlos en situaciones clínicas especiales, como la cirugía y los procedimientos diagnósticos invasivos. En este trabajo de fin de grado (TFG) se propone un algoritmo general de manejo de los fármacos antiagregantes en pacientes quirúrgicos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Su diseño se basa en una revisión de la literatura médica publicada sobre el tema. En primer lugar, se ha recogido la información más relevante de cada grupo de fármacos antiplaquetarios y, a continuación, se presenta el algoritmo propuesto de manejo de estos pacientes en tratamiento antiagregante en el periodo periquirúrgico. El primer paso del algoritmo consiste en una evaluación del riesgo trombótico derivado de la patología del paciente y del riesgo hemorrágico asociado al tipo de cirugía. Una vez valorado se pasa a realizar ajustes en la prescripción. En líneas generales, el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) se puede mantener en la mayoría de pacientes quirúrgicos a dosis de 100 mg/día. Sin embargo, para los antagonistas de P_2Y_{12} se prefiere suspenderlos unos días antes de la cirugía. Si el riesgo trombótico del paciente es demasiado alto para retirar el fármaco antiagregante se recomienda diferir la cirugía y, si esto no es posible, se actúa en función del riesgo hemorrágico. Si el riesgo de sangrado es bajo se recomienda mantener la antiagregación con AAS a dosis bajas y si es moderado o alto se propone suspender el fármaco antagonista de P_2Y_{12} pudiendo utilizar en el periodo prequirúrgico terapia puente con fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. La reintroducción de la antiagregación se realiza normalmente 24 horas tras la cirugía, aunque puede demorarse si el riesgo de hemorragia es elevado. El TFG incluye también un algoritmo de manejo de los pacientes antiagregados que se someten a procedimientos endoscópicos digestivos y recomendaciones de su manejo en neurocirugía y cirugía cardíaca.

ABSTRACT

The increasing life expectancy and changing habits of our society have resulted in a surge of patients with peripheral vascular and atherosclerotic diseases requiring treatment with antiplatelet drugs. The growing number of prescriptions of these drugs highlights the need for physicians to learn how to use them in special situations, such as surgery and invasive diagnostic procedures. In this "Trabajo de Fin de Grado" (TFG) we propose a general algorithm for the management of antiplatelet drugs in surgical patients at the Hospital Miguel Servet in Zaragoza. Its design is based on a review of the published medical literature on the subject. Firstly, the

most relevant information of each group of antiplatelet drugs was collected in the introduction, and then, a management algorithm for these patients who are on antiplatelet therapy in the peri-surgical period is presented. As a first step, in this algorithm an initial evaluation of the thrombotic risk derived from patient's pathology and the bleeding risk associated with each type of surgery is presented. Generally speaking, treatment with acetylsalicylic acid (ASA) in most surgical patients can be maintained at a dose of 100 mg/day. However, for P₂Y₁₂ antagonists it is preferred to discontinue or suspend them a few days prior to surgery. If the patient's thrombotic risk is too high to withdraw the antiplatelet drug, it is recommended to defer surgery and, if this is not possible, to delay the procedure, acting according to the bleeding risk: if this one is low, it is recommended to maintain antiplatelet therapy with low-dose ASA, and if the bleeding risk is moderate or high, it is proposed to discontinue the P₂Y₁₂ antagonist drug and to use bridging therapy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during the preoperative period. Reintroduction of antiplatelet therapy is usually performed 24 hours after surgery, but it may be delayed if the risk of bleeding is high. This TFG also includes a treatment algorithm for these antiplatelet patients undergoing endoscopic digestive procedures, as well as recommendations for their management in neurosurgery and cardiac surgery.

Palabras clave: terapia antiagregante, cirugía, endoscopia gastrointestinal, trombosis arterial.

Key words: antiplatelet agents, surgical procedure, gastrointestinal endoscopy, arterial thrombosis.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAS:	ácido acetilsalicílico.
ACUITY:	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy.
AINEs:	antiinflamatorios no esteroideos.
AIT:	accidente isquémico transitorio.
AMPc/AMP:	adenosín monofosfato cíclico/ adenosín monofosfato.
ARE:	antagonistas del receptor de la endotelina.
ATP:	adenosín trifosfato.
ASA:	acetylsalicylic acid.
CIMA-AEMPS:	Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
COX:	enzima ciclooxigenasa.
CPRE:	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
CRC:	cirugía de revascularización coronaria.
CRUSADE:	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.
CV:	cardiovascular.
DM:	diabetes mellitus.
EA:	enfermedad arterial.
EC:	enfermedad coronaria.
ECV:	enfermedad cerebro vascular.
EGD:	endoscopia gastroduodenal.
EMA:	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).
ESC:	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología).
FA:	fosfatasa alcalina.
FEVI:	fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FR:	factores de riesgo.
GP:	glucoproteína plaquetaria.
HAP:	hipertensión arterial pulmonar.
Hb:	hemoglobina.
HBPM:	heparina de bajo peso molecular.
HEPNA:	heparina sódica.
HIC:	hemorragia intracraneal.
HTA:	hipertensión arterial.
HTB:	ácido 3-hidroxi-4-(trifluorometil) benzoico.
Hto:	hematocrito.
IAMCEST:	infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
ICC:	insuficiencia cardiaca congestiva.
ICP:	intervención coronaria percutánea.
IH:	insuficiencia hepática.
IRC:	insuficiencia renal crónica.
LCR:	líquido cefalorraquídeo.
LOX:	lipooxigenasa.
NYHA:	New York Heart Association (Asociación Americana del Corazón).
PAAF:	punción-aspiración con aguja fina.

PDE:	fosfodiesterasa.
PG:	prostaglandina.
SCA:	síndrome coronario agudo.
SEC:	Sociedad Española de Cardiología.
SFA:	stent farmacoactivo.
SM:	stent metálico.
TCI:	tronco coronario izquierdo.
TFG:	trabajo de fin de grado.
TG:	triglicéridos.
TXA2:	tromboxano A2.
Vm:	semivida.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad muchos pacientes reciben tratamiento antiagregante crónico por padecer una patología vascular periférica, o como prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica. Al tratarse en la mayoría de casos de medicación administrada de forma crónica, es necesario plantear qué hacer en el probable escenario de que en algún momento de su vida necesiten someterse a un acto quirúrgico. Para ello, hay que evaluar el riesgo trombótico del paciente causado por la enfermedad y el riesgo hemorrágico asociado a la cirugía. En estos pacientes es necesario individualizar el manejo perioperatorio según el tipo de cirugía e involucrar a los profesionales sanitarios en el manejo quirúrgico de estos pacientes. (1)

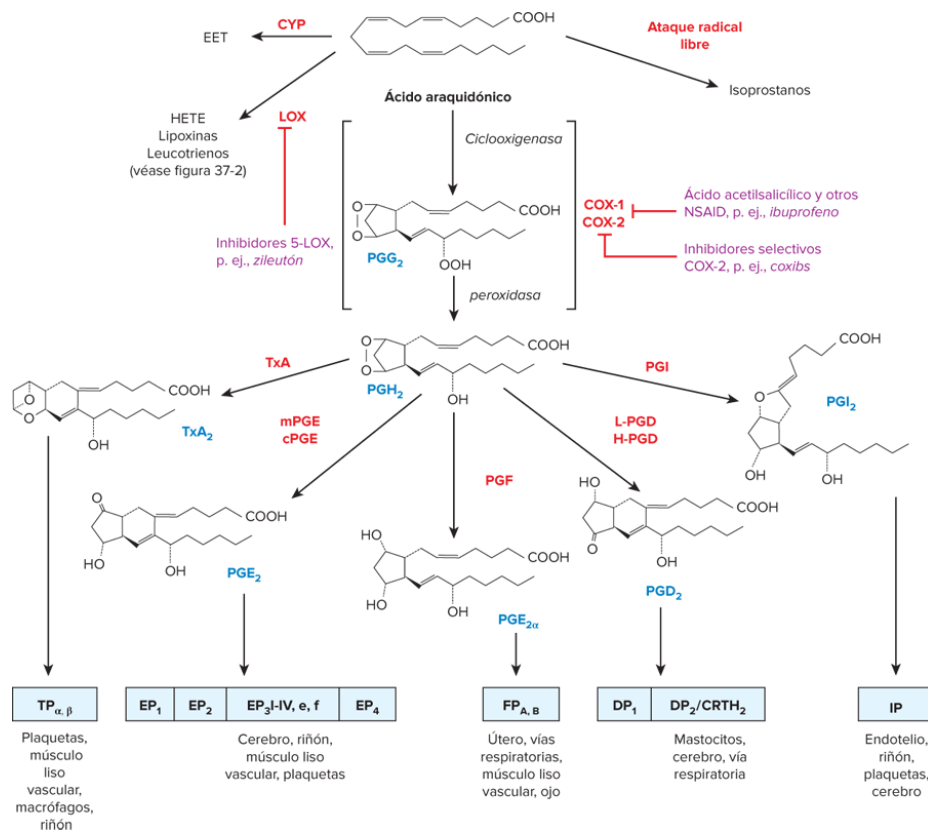
Para comenzar, voy a describir y comentar de forma breve los grupos de fármacos antiagregantes disponibles.

Fármacos antiagregantes

❖ Fármacos inhibidores de la COX-1

La ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina endoperóxido sintasa 2 (prostaglandina G/H sintasa y ciclooxigenasa) es la enzima productora de los prostanoideos, prostaglandina (PG), PGI₂ y tromboxano A₂ (TXA₂). (Figura 1). (2)

Figura 1. El AAS y los AINEs no selectivos son inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2. No actúan sobre la LOX, enzima que también actúa sobre el ácido araquidónico. (2)



El grupo de fármacos antiagregantes inhibidores de la isoforma COX-1 incluye (tabla 1):

1. Los fármacos que bloquean la actividad de COX-1 de forma irreversible y, a concentraciones superiores, también la COX-2, como el ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS tiene también actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica. En los pacientes tratados con este grupo de fármacos antiagregantes es recomendable administrar dosis bajas para alcanzar la inhibición única de la enzima COX-1 sin afectar la actividad de COX-2. La principal indicación del AAS es la prevención secundaria de eventos tromboticos en pacientes con patología arterial periférica, coronaria o cerebrovascular. El AAS no precisa monitorización de forma general. Su uso está contraindicado de forma absoluta en hemorragia activa, de forma relativa en el tercer trimestre del embarazo y se debe individualizar su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El empleo del AAS incrementa el riesgo de sangrado, mientras que otros efectos adversos son infrecuentes. (1,3,4)

2. Los *antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)* inhiben la acción de COX-1 de forma reversible y competitiva. El triflusal, que es el único AINE con indicación como antiagregante disponible en España, inhibe la COX-1 de forma irreversible. La acción antiagregante del triflusal se produce, por una parte, al inhibir el propio fármaco de forma irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria (impidiendo la generación del TXA₂) respetando la acción de la ciclooxigenasa vascular y, por otro lado, mediante la inhibición reversible de la ciclooxigenasa plaquetaria que produce su principal metabolito, el ácido 2- hidroxi-4-(trifluorometil) benzoico (HTB), que amplifica la acción antiagregante del triflusal. Además, tanto el triflusal como el HTB aumentan la concentración de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) en las plaquetas, y estimulan la liberación de óxido nítrico en los neutrófilos. Considerando la poca experiencia en su uso, se debe tener precaución al usarlo en pacientes con insuficiencia renal o hepática, durante el embarazo y la lactancia. La administración conjunta de AINEs inhibidores de la COX-1 junto con AAS antagoniza la acción de la AAS, no ocurriendo esto en el caso de los AINEs que actúan sobre la COX-2. Los efectos adversos más frecuentes de los AINEs son los digestivos y la cefalea. (3,5)

Tabla 1. Fármacos Inhibidores de COX-1. Ácido acetyl salicílico (AAS) y triflusal (AINE). (4,5)

Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
- AAS: inhibición irreversible COX-1 y 2	PROFILAXIS SECUNDARIA: - Infarto de miocardio (IAM).	- Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente.	- Cefalea.
- Triflusal: inhibición reversible COX-1	- Angina estable o inestable. - Accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente.	- Hipersensibilidad a otros salicilatos. - Úlcera péptica activa o antecedentes de úlcera péptica complicada.	- Dispepsia, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, vómitos, flatulencia, anorexia.
Semivida plasmática:	- Reducción de la oclusión del injerto después de bypass coronario.	- Hemorragia activa.	
- AAS: 20 minutos			
- Triflusal: 30 minutos			

❖ Fármacos inhibidores del tromboxano

El AAS inhibe la función de COX-1 (que condiciona una inhibición de la producción de TXA₂) aunque existen mecanismos extraplaquetarios de formación del mismo y agonistas de sus receptores que facilitan que continúe su acción agregante). El mecanismo de antiagregación de los fármacos inhibidores del TXA₂ es el bloqueo reversible de sus receptores. Además, los fármacos de este grupo, como el terutrobán, ifetrobán y sulotrobán, tienen un efecto preventivo de la enfermedad aterosclerótica, por limitar la vasoconstricción y su interacción entre los leucocitos y el endotelio. En España actualmente no se encuentra ninguno comercializado por no haber demostrado ventajas clínicas frente al AAS. (3,6)

❖ Fármacos antagonistas del receptor P₂Y₁₂

Este grupo de fármacos antiagregantes se clasifican en (tablas 2 y 3):

Tabla 2. Fármacos antagonistas de P₂Y₁₂. Tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel). (7-9)

Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Antagonistas irreversibles del receptor P ₂ Y ₁₂ del ADP	<p>Ticlopidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención de accidentes tromboembólicos. - Profilaxis secundaria de ECV cuando AAS no sea adecuado. - Prevención y corrección de trastornos plaquetarios por circuitos extracorpóreos. - Prevención de la progresión del número de microaneurismas en DM tipo 2 con retinopatía inicial. - Prevención de oclusiones tras cirugía coronaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente. - Hemorragia activa (diátesis si ticlopidina). 	<ul style="list-style-type: none"> - Erupciones cutáneas - Diarrea, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal.
<p>Semivida plasmática:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ticlopidina: 30-50 horas - Clopidogrel: 8 horas - Prasugrel: 4 horas 	<p>Clopidogrel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención aterotrombosis en: - IAM (desde pocos días antes hasta máximo 35 días). - Ictus (desde 7 días antes hasta máximo 6 meses después). - EA establecida. 	<p>Ticlopidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesiones susceptibles de sangrar. - Hemopatías con alargamiento del tiempo de sangría. - Antecedentes de leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis. <p>Clopidogrel y prasugrel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IH grave. SIGLAS <p>Prasugrel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia de ictus o AIT. 	<p>Ticlopidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia o agranulocitosis. - Elevación colesterol, TG, FA y transaminasas. - Dolor de cabeza, mareo. <p>Clopidogrel y prasugrel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Más complicaciones hemorrágicas.

1. *Fármacos pertenecientes al grupo de las tienopiridinas:* ticlopidina, clopidogrel y prasugrel. Son profármacos que requieren biotransformación hepática para ejercer su acción antiagregante. Una vez activados, inhiben irreversiblemente el receptor plaquetario de ADP, P₂Y₁₂, evitando la actividad de la adenilciclasa, que amplificaría y estabilizaría la agregación plaquetaria. La ticlopidina es el fármaco de primera generación, que fue sustituido precozmente por clopidogrel por su menor toxicidad hematológica. En relación a la biodisponibilidad, el 85% del fármaco absorbido se elimina por esterasas plasmáticas y el 15% restante precisa una

activación previa en el hígado. El prasugrel es la siguiente generación y sólo requiere un paso en su transformación hepática obteniendo una mayor y más rápida inhibición plaquetaria. En el embarazo y la lactancia se restringe el uso de los fármacos de este grupo a situaciones donde sea imprescindible. En insuficiencia hepática grave están contraindicadas y se debe tener precaución con la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La ticlopidina es el fármaco con mayores efectos secundarios tanto hepáticos (eleva la fosfatasa alcalina y las transaminasas hepáticas) como hematológicos (agranulocitosis). Por ello, debe valorarse cuidadosamente el balance riesgo/beneficio para el paciente antes de comenzar este tratamiento. (1,3,7–9)

2. El *ticagrelor*, una ciclopentiltriazolopirimidina, inhibe de forma reversible el receptor P_2Y_{12} . El 30-40% del efecto del ticagrelor se debe a metabolitos producidos tras el paso hepático, aunque para ser activo no necesita una activación previa, por lo que su inicio de acción es más precoz y potente que los anteriores. (10)

3. El *cangrelor* comparte el mismo mecanismo de acción que el ticagrelor y, al inhibir de forma reversible el receptor, la acción antiagregante desaparece rápidamente independientemente de la dosis administrada, lo que le confiere un muy buen perfil de seguridad. Cangrelor se debe administrar por vía intravenosa y es el fármaco antiagregante de elección si la vía oral está contraindicada o si se precisa antiagregación inmediata.

Además de las contraindicaciones que comparte con otros tipos de antiagregantes, ticagrelor no se puede administrar de forma conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4, y cangrelor está contraindicado en pacientes con antecedente de ictus o con un accidente isquémico transitorio. Los efectos secundarios más frecuentes son disnea y hemorragias y en el caso de ticagrelor puede producir hiperuricemia. (11)

Tabla 3. Fármacos antagonistas de P_2Y_{12} . Ciclopentiltriazolopirimidinas (*ticagrelor*, *cangrelor*). (9–11)

Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Antagonistas reversibles del receptor P_2Y_{12} del ADP	Coadministrado con AAS. Ticagrelor y prasugrel: - Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en SCA o IAM previo y alto riesgo de acontecimiento aterotrombótico.	- Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. - Sangrado activo o aumento del riesgo de sangrado.	- Hematoma, hemorragia. - Disnea. Cangrelor: - Exudado en lugar de la punción. - Disminución de Hto y Hb.
Semivida plasmática: - Ticagrelor: 12 horas - Cangrelor: 5-10 minutos	Cangrelor: - Reducción acontecimientos CV tromboticos en adultos con EA coronaria: ICP sin antagonista de P_2Y_{12} antes del procedimiento. - No posible vía oral.	Ticagrelor: - IH grave. - Administrado con inhibidores de CYP3A4. Cangrelor: - Antecedentes de ictus o AIT.	Ticagrelor: - Hiperuricemia.

4. Por último, en este grupo se encuentra elinogrel, el cual no está disponible actualmente para uso clínico, con características muy similares a ticagrelor y cangrelor y administración intravenosa y oral. Tiene menos indicaciones clínicas que otros antiagregantes, entre las que se incluye la prevención secundaria del síndrome coronario agudo. (6)

❖ Fármacos inhibidores de la glucoproteína plaquetaria (GP) IIb/IIIa

La inhibición de los receptores GP IIb/IIIa bloquea el último paso del fenómeno trombótico. Una parte de estos fármacos (como el abciximab) funciona bloqueando irreversiblemente el receptor GP, mientras que otros (eptifibátida, tirofibán y lamifibán) bloquean reversible y competitivamente la GP, y el efecto antiagregante depende de su concentración en plasma.

Tabla 4. Fármacos Inhibidores de GP IIb/IIIa. *Abciximab, eptifibátida y tirofibán.* (12–14)

Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
<ul style="list-style-type: none"> - Abciximab: bloqueo irreversible del receptor GP IIb/IIIa - Eptifibátida y tirofibán: bloqueo reversible 	<p>Coadministrado con heparina y ácido acetilsalicílico en prevención de isquemia en ICP.</p> <p>Abciximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción a corto plazo (un mes) del riesgo de IAM en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento médico y programado para ICP. <p>Eptifibátida y tirofibán:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención IAM precoz en angina inestable o IAM sin onda Q (en tirofibán SCASEST) con dolor torácico en últimas 24 horas y cambios en ECG o enzimas cardíacas elevadas. - Preferiblemente en 3-4 primeros días tras síntomas de angina aguda. <p>Tirofibán:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de eventos CV mayores en IAMCEST con primera ICP programada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo, excipientes, (anticuerpos monoclonales murinos o papaína si abciximab). - Cirugía mayor o traumatismo (abciximab y tirofibán 6 semanas previas, eptifibátida 2 meses). - Hemorragia (30 días previos si eptifibátida o tirofibán). - Historia diátesis hemorrágica. - HTA maligna y/o mal controlada. - Enfermedad intracraneal. - ECV 2 años previos en abciximab, 30 días en eptifibátida y tirofibán. Cualquier historia de ictus hemorrágico. - Insuficiencia hepática y renal severa. - Trombocitopenia, TP >1,2 veces el control o INR >2. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia. - Cefalea. - Hemorragia, descenso Hto y Hb. - Náuseas. - Fiebre. <p>Abciximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión. - Edema periférico. - Bradicardia. - Dolor lumbar, torácico, en la zona de punción, abdominal.
<p>Semivida plasmática:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abciximab: 20-30 minutos - Eptifibátida: 1,5-2 horas - Tirofibán: 2-3 horas 			

Estos fármacos se administran por vía intravenosa, las formas orales para tratamiento a largo plazo (xemilofibán, sibrafibán, orbofibán) se han asociado a un aumento de mortalidad. Sus indicaciones se restringen a situaciones de cardiopatía isquémica reciente o pasada. Las contraindicaciones más comunes incluyen hemorragia activa, trombocitopenia y pacientes con insuficiencia hepática y renal. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran

hemorragias, cefaleas, dolor lumbar y trombocitopenia. Las características principales de estos fármacos figuran en la *tabla 4*. (6,12–14)

❖ *Fármacos antagonistas del receptor de la trombina*

El vorapaxar y el atopaxar (*tabla 5*) son moléculas no proteicas que actúan como potentes antagonistas competitivos del receptor PAR-1 de la trombina. Actualmente vorapaxar tiene anulada su autorización para uso clínico. Estos fármacos se administran por vía oral, teniendo vorapaxar mayor semivida y rapidez en su inicio de acción. (6,15).

Tabla 5. Fármacos antagonistas del receptor de la trombina. Vorapaxar. (15)

Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Bloqueo del receptor PAR-1 de la trombina	AUTORIZACIÓN ANULADA Previamente indicado en cotratamiento con AAS (y clopidogrel) para reducción de eventos aterotrombóticos en antecedentes de IAM y EA periférica sintomática.	- Antecedentes de ictus, AIT o HIC. - Hemorragia patológica activa. - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. - IH grave.	- Hematomas. - Epistaxis. - Hematuria. - Contusión.
Semivida plasmática: 115-317 horas			

❖ *Fármacos moduladores del AMPc plaquetario*

El objetivo de estos fármacos es aumentar el AMPc citoplasmático, introducir el calcio dentro de los gránulos densos plaquetarios e inhibir la activación plaquetaria. Hay dos vías para conseguir este resultado:

1. *La potenciación de la adenilciclase para estimular el paso de ATP (adenosín trifosfato) a AMPc mediante la prostaciclina.* Medicamentos análogos de la prostaciclina, como el treprostinilo, el epoprostenol y el iloprost tienen efecto antiagregante y vasodilatador. La administración de los tres fármacos es por vía intravenosa, el iloprost también se puede administrar inhalado para el tratamiento sintomático de la hipertensión pulmonar grado III, es decir, asociada a patología respiratoria. La indicación de uso intravenoso es para patologías isquémicas severas, como la tromboangiitis obliterante avanzada o la enfermedad arterial oclusiva periférica grave. El iloprost se incluye dentro de este grupo porque es un análogo de la prostaciclina, aunque no se conoce de forma exacta su mecanismo de acción. El epoprostenol es actualmente el antiagregante más potente. Tiene una vida media de 2-3 minutos (a diferencia del treprostinilo cuya vida media es entre 2 y 4 horas) y se puede administrar por vía subcutánea al ser estable a temperatura ambiente. Actualmente hay poca experiencia en el uso del treprostinilo. Sus contraindicaciones incluyen la hemorragia, la insuficiencia hepática grave, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y el riesgo de edema pulmonar. Los efectos adversos más frecuentes de este grupo de fármacos son diferentes al resto de antiagregantes, como se muestra en la *tabla 6*. (6,16–18)

2. El segundo mecanismo de acción que incrementa el AMPc es *la inhibición de las fosfodiesterasas que catabolizan el paso del AMPc a AMP (adenosín monofosfato)*. El dipiridamol presenta tanto propiedades antiagregantes como vasodilatadoras. Otro fármaco incluido en este grupo es el cilostazol, indicado principalmente en la claudicación intermitente. (6,19,20)

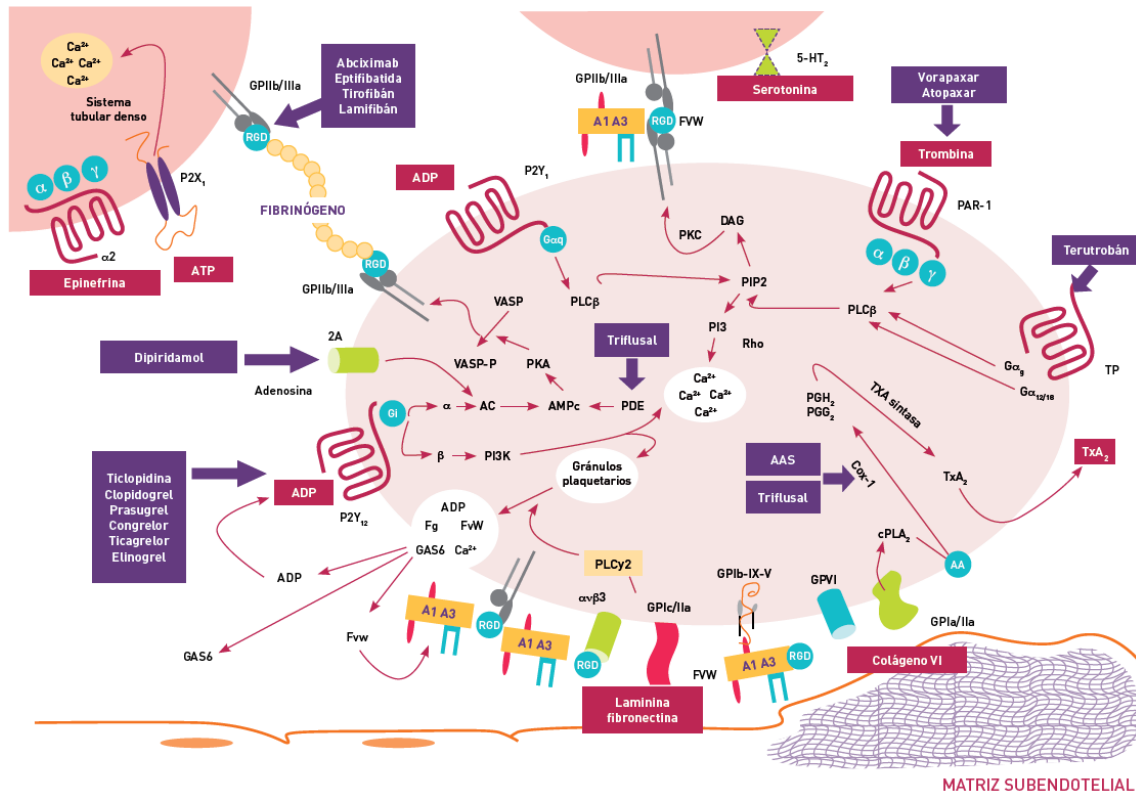
3. *Selexipag y su metabolito*, considerablemente más potente, produce vasodilatación y antiagregación mediante el efecto agonista muy selectivo del receptor prostanoide IP. Este mecanismo evita los efectos secundarios gastrointestinales, inmunitarios y vasculares. (21)

Tabla 6. Fármacos Moduladores del AMPc plaquetario. Iloprost, epoprostenol, treprostinilo, dipiridamol, cilostazol y selexipag. (16–21)

Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
<ul style="list-style-type: none"> - Iloprost, epoprostenol y treprostinilo: análogos de prostaciclina que aumentan AMPc en citoplasma plaquetario. - Dipiridamol: bloqueo de fosfodiesterasas impidiendo el paso de AMPc a AMP. - Selexipag: agonista del receptor prostanoide IP. 	<p>Iloprost:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tromboangeítis obliterante con isquemia grave de extremidades sin revascularización. - EA oclusiva periférica grave + riesgo de amputación y cirugía o angioplastia no posible. <p>Raynaud grave que no responde.</p> <p>Epoprostenol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HAP clase funcional III y IV de la OMS. - Hemodiálisis cuando heparina contraindicada. <p>Treprostinilo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HAP idiopática o hereditaria III de la NYHA. <p>Dipiridamol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención tromboembolismo con válvulas cardiacas mecánicas. <p>Selexipag:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento HAP clase II-III de la OMS. - Con ARE y/o inhibidor de PDE-5 si mal control. <p>Cilostazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapia si no candidatos a lo anterior. <p>Cilostazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Claudicación intermitente Fontaine II refractaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. - Sangrado activo o riesgo hemorrágico alto (iloprost, treprostinilo y cilostazol). - Angina inestable, IAM últimos 6 meses, arritmias. - ICC aguda (dipiridamol no) o crónica (epoprostenol si edema pulmonar en fase de búsqueda de dosis). - Sospecha de congestión pulmonar (iloprost). HAP + venooclusión (treprostinilo). - ECV 3 últimos meses (treprostinilo, selexipag). - Iloprost y cilostazol: embarazo y lactancia. <p>Treprostinilo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IH grave. - Anomalías valvulares + repercusión cardiaca <p>Selexipag:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso con inhibidores de CYP2C8. <p>Cilostazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRC grave. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cefaleas, mareos. - Rubefacción, hipotensión, y otros signos de alergia. - Náuseas, vómitos, diarrea. - Dolor mandibular, artralgias, mialgias. - Dolor zona de inyección, taquicardia, bradicardia, agitación, somnolencia, etc. (iloprost, epoprostenol, cilostazol). - Pérdida de apetito (iloprost, selexipag). - Hemorragia (epoprostenol, treprostinilo). - Angina de pecho (iloprost, dipiridamol, cilostazol).
<p>Semivida plasmática:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iloprost: 2-5 horas - Epoprostenol: < 6 minutos - Treprostinilo: 1-3 horas - Dipiridamol: 2-3 horas - Cilostazol: 11-13 horas - Selexipag: 6-14 horas 			

En la *figura 2* se recogen las representaciones gráficas de los mecanismos de acción de los diferentes fármacos antiagregantes.

Figura 2. Mecanismos de acción de los principales fármacos antiagregantes. (6)



OBJETIVOS

Los objetivos principales de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) son:

1. Completar una revisión bibliográfica sobre el manejo del tratamiento antiagregante en pacientes sometidos a cirugías y/o procedimientos diagnósticos invasivos durante el perioperatorio.
2. Diseñar un algoritmo de práctica clínica asistencial del manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento crónico con fármacos antiagregantes que van a recibir una cirugía o un procedimiento diagnóstico invasivo en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Es importante tener en cuenta que en el esquema general de actuación del paciente en tratamiento crónico con fármacos antiagregantes durante el periodo periquirúrgico es necesario individualizar la actuación médica según las características del paciente y del riesgo quirúrgico de la cirugía, con el fin de adaptar el algoritmo general de manejo a cada paciente y cirugía en concreto.

Los objetivos secundarios son:

1. Revisar el modo de evaluación del riesgo trombotico del paciente y la valoración del riesgo hemorrágico asociado a cada procedimiento o especialidad quirúrgica.
2. Establecer un algoritmo de manejo de los fármacos antiagregantes en algunas técnicas y especialidades quirúrgicas, como endoscopias digestivas, neurocirugía y cirugía cardiaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

Como se ha mencionado en los objetivos, el fundamento de este TFG es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el manejo del tratamiento antiagregante durante el perioperatorio en pacientes sometidos a cirugías y procedimientos diagnósticos invasivos. Para ello, se ha empleado la siguiente estrategia planificada de búsqueda de información:

Se accedió a la página web del Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS), utilizando el buscador para profesionales sanitarios, agregando el nombre del principio activo, para la búsqueda de las diferentes fichas técnicas de los fármacos nombrados. Una de estas fichas técnicas fue extraída de la página de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Para la búsqueda de artículos científicos acerca de los mecanismos de acción de los fármacos antiagregantes se realizó desde la web de la Revista Española de Cardiología (<https://www.revespcardiol.org/es-busqueda-avanzada>), realizando una búsqueda avanzada con los términos “mecanismos de acción antiagregantes”, filtrando por título y en los últimos 10 años.

Se buscó en la bibliografía recomendada por la asignatura de *procedimientos diagnósticos y terapéuticos farmacológicos y dietéticos II* Para acceder a ello, desde la página web de la Facultad de Medicina de Zaragoza, <https://medicina.unizar.es>, en el desplegable de “Grado Medicina”, encontramos dicho plan de estudios, donde hallaremos las asignaturas del plan 304. Para consultar los documentos de consenso sobre el manejo perioperatorio de los fármacos antiagregantes se realizaron dos búsquedas. Por una parte, mediante la bibliografía del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología (SEC, accesible en su web <https://secardiologia.es/cientifico/grupos-de-trabajo/trombosis>) y, por otra, desde el apartado de farmacología y farmacoterapia de las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>). De estas búsquedas se extrajo el consenso sobre el manejo de perioperatorio del tratamiento antitrombótico, desarrollado por diversas sociedades médicas españolas en 2018, el cual se emplea en este TFG como documento básico de referencia (además de otras publicaciones nacionales e internacionales sobre el mismo tema). La finalidad de esta búsqueda fue encontrar evidencia en la que asentar unas bases genéricas a todas las especialidades y sus procedimientos quirúrgicos, profundizando a posteriori en algunos de ellos. (1)

También se planteó acceder a publicaciones más recientes sobre el tema a tratar en este TFG. Para ello, se buscó el consenso mencionado de la SEC en PubMed®, y se accedió al apartado de “cited by”. Estos archivos, por haber citado a dicho artículo de la SEC, son necesariamente

posteriores al mismo y, por consiguiente, se halló información más actual acerca del manejo de los fármacos antiagregantes.

El texto de base sobre el que se desarrollaron los resultados del TFG se obtuvo de varios documentos. Uno de ellos se puede encontrar en PubMed, mediante la siguiente búsqueda:

1. perioperative*[Title/Abstract] NOT period[Title/Abstract]
2. platelet aggregation inhibitor*[Title/Abstract] OR platelet inhibitor*[Title/Abstract] OR antiplatelet*[Title/Abstract] OR antiaggrega*[Title/Abstract] OR platelet antagonist*[Title/Abstract]
3. #1 AND #2 Filters: Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, from 2015 – 2022

Para la búsqueda de información acerca de ciertas escalas de riesgo hemorrágico se utilizaron artículos que aparecen en la bibliografía del mencionado inmediatamente anterior a esto, además de haberse realizado el siguiente algoritmo en PubMed®:

1. "Haemorrhage"[Mesh] AND "Weights and Measures"[Mesh] AND "Risk Assessment"[Mesh] Filters: from 2015 – 2022

Para hallar información reciente relacionada con este tema se ha realizado la siguiente búsqueda:

1. perioperative*[Title/Abstract] NOT nursing[Title/Abstract]
2. platelet aggregation inhibitor*[Title/Abstract] OR platelet inhibitor*[Title/Abstract] OR antiplatelet*[Title/Abstract] OR antiaggrega*[Title/Abstract] OR platelet antagonist*[Title/Abstract]
3. #1 AND #2 Filters: from 2015-2022. Sort by: most recent

Sobre este algoritmo, se continuó con búsquedas más específicas:

1. "neurosurgical procedures"[Mesh] AND #3 Filters: from 2015-2022
2. "cardiac surgical procedures" [Mesh] AND #3 Filters: from 2015-2022

Asimismo, se obtuvo información de UpToDate®, mediante la búsqueda *perioperative medication management*. Así se llegó tanto a información para el diseño del algoritmo general, como para el algoritmo propuesto para situaciones especiales, como el manejo de pacientes en tratamiento antiagregante que se someten a procedimientos endoscópicos invasivos.

Además, en la discusión se realizó una comparación entre la evidencia de diferentes artículos científicos, analizando la evolución temporal de este tema. Para ello, además de utilizar la información actual (ya especificado anteriormente el modo de búsqueda) y se consultaron artículos científicos que formaban parte del consenso nacional que ha servido de base para este TFG.

RESULTADOS

Como se menciona en la introducción, en pacientes con tratamiento antiagregante crónico se debe hacer un balance del riesgo trombótico del propio paciente y del riesgo hemorrágico asociado a la cirugía. Es decir, se debe tener en cuenta que el riesgo hemorrágico depende principalmente del tipo de intervención quirúrgica, aunque también puedan influir particularidades individuales del paciente que aumenten su tendencia al sangrado (*tabla 7*). El riesgo trombótico se asocia a la patología médica por la que se indica la toma de los fármacos antiagregantes, de las características y tiempo de evolución de su enfermedad y del tipo de tratamiento administrado (*tabla 8*). Como ejemplo, existen variables pronósticas de diversas patologías protrombóticas, como la diabetes, la enfermedad renal crónica o incluso las variaciones anatómicas vasculares del paciente. Por ello, en primer lugar, se debe valorar el riesgo trombótico, como se especifica en la *tabla 8*. (1,22)

A continuación, hay que valorar el riesgo hemorrágico de la cirugía. En general, las intervenciones quirúrgicas con mayor riesgo de sangrado serán las que precisen abordajes amplios por implicar a un territorio más extenso y por su vascularización. También tendrán un mayor riesgo de sangrado especialidades como la neurocirugía, ya que una hemorragia condiciona un aumento de la tensión intracraneal o intraespinal que pone en riesgo la vida del paciente. Este tipo de intervenciones de alto riesgo de sangrado necesitan conseguir un nivel de hemostasia lo más perfecto posible para minimizar la posibilidad de hemorragia en estos territorios. (1,23)

Según lo anterior, los criterios para clasificar una cirugía como de riesgo hemorrágico bajo, moderado o alto, dependerán principalmente de si puede comprometer el resultado de la cirugía, del riesgo vital para el paciente, y de la necesidad de transfusión (*tabla 7*). Las cirugías con riesgo hemorrágico bajo serán en las que el tratamiento antiagregante no afecte el resultado quirúrgico, las que no requieren transfusiones y dónde el riesgo vital del paciente es bajo. Una cirugía es de riesgo hemorrágico moderado si hay posibilidad de que se complique la hemostasia, si aumenta la necesidad de transfusión o de reintervención, pero no hay riesgo vital para el paciente. Y, por su parte, las cirugías de alto riesgo serán las que comprometan la vida del paciente y/o la finalización correcta del procedimiento quirúrgico. (1)

Tabla 7. Clasificación del riesgo hemorrágico.

	Bajo	Moderado	Alto
<i>Cirugía</i>	No afectada	Con complicaciones	Afectada
<i>Riesgo vital</i>	Bajo	Bajo	Alto
<i>Transfusión</i>	No	Puede	Probable

Tabla 8. Estratificación del riesgo trombotico en función de la causa de la antiagregación y el tiempo de evolución de la patología. (1)

Riesgo	Tiempo de evolución (meses)	Motivo de la antiagregación			
		SCA	EC estable	ECV	EA periférica
Alto	< 3	Tratamiento médico	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC	-Ictus isquémico -Implante de stent carotídeo	Evento agudo vascular periférico + revascularización con SLF o en oclusiones crónicas
	< 6	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco, CRC	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC + FR asociados		
	< 12	-ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC + FR asociados -ICP + SLF de primera generación (rapamicina, paclitaxel) y stent con armazón vascular bioabsorbible	-ICP + SLF de primera generación (rapamicina, paclitaxel) y stent con armazón vascular bioabsorbible		
Moderado	3-6	Tratamiento médico	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC	-Ictus isquémico -Implante de stent carotídeo	Evento agudo vascular periférico + revascularización con SLF o en oclusiones crónicas
	6-12	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco, CRC	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC + FR asociados		
	> 12	-ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC + FR asociados -ICP + SLF de primera generación (rapamicina, paclitaxel) y stent con armazón vascular bioabsorbible	-ICP + SLF de primera generación (rapamicina, paclitaxel) y stent con armazón vascular bioabsorbible		
Bajo	> 6	Tratamiento médico	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC	-Ictus isquémico -Implante de stent carotídeo	Evento agudo vascular periférico + revascularización con SLF o en oclusiones crónicas
	> 12	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco, CRC	ICP + SM/SLF/balón liberador de fármaco o CRC + FR asociados		

FR asociados: AIT previo, DM, IRC, ICP complejo (stent largos, múltiples, bifurcaciones, TCI, vasos únicos, solapamiento, vasos < 2,5 mm o injertos de vena safena). El riesgo trombotico es especialmente alto el primer mes de tratamiento

Además, existen procedimientos diagnósticos y terapéuticos no quirúrgicos, como diferentes tipos de endoscopias y procesos en radiología intervencionista, en los cuales el éxito de la hemostasia no depende tanto de los aspectos mencionados; por lo que se habla de porcentaje de probabilidad de hemorragia (bajo si es <1% y moderado o alto si es mayor), así como de la gravedad del sangrado. (1)

Por último, es conveniente hablar de los factores individuales que pueden afectar al riesgo de sangrado (1). Para valorarlos, existen escalas de riesgo hemorrágico, como la escala HAS-BLED diseñada para anticoagulación en fibrilación auricular (*tabla 9*), o la ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) (*tabla 10*) y la CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) (*tabla 10*), para la predicción de sangrado mayor en síndrome coronario agudo (24,25). Pese a que en el riesgo hemorrágico los factores que más influyen son los propios de la intervención, se debe realizar una valoración preoperatoria del paciente evaluando la presencia de antecedentes hemorrágicos, patologías que favorecen el sangrado o la toma de medicación que pueda interferir con la hemostasia. Por tanto, coagulopatías congénitas como la hemofilia o la enfermedad de von Willebrand, al igual que enfermedades adquiridas como la insuficiencia renal o hepática, la anemia, la trombocitopenia y otras comorbilidades, alteran de múltiples formas la hemostasia. (22)

Tabla 9. Escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED. (24)

Letra	Característica clínica	Puntuación
H	Hipertensión	1
A	Anormal función renal y hepática (1 punto cada uno)	1 o 2
S	Stroke (ictus)	1
B	Bleeding (sangrado)	1
L	Labile INRs (INRs lábiles)	1
E	Edad >65 años	1
D	Drugs or alcohol (drogas o alcohol, 1 punto cada uno)	1 o 2

Tabla 10. Escalas de riesgo hemorrágico CRUSADE y ACUITY. Ambas son calculadoras del riesgo (a más puntuación más riesgo hemorrágico). (25)

CRUSADE	ACUITY
Sexo (más riesgo si femenino)	Sexo (de riesgo si femenino)
Diabetes	Anemia
Signos de fallo cardiaco	Empleo de bivalirudina
Enfermedad arterial periférica	Tipo de SCA (de más a menos riesgo: SCACEST, SCASEST, angina inestable)
Hematocrito basal (más riesgo si bajo)	Edad (avanzada más riesgo)
Aclaramiento de creatinina (bajo más riesgo)	Creatinina sérica (elevada más riesgo)
Frecuencia cardiaca (más riesgo si elevada)	Leucocitos séricos (elevados más riesgo)
Presión arterial sistólica (baja más riesgo)	

Manejo de la antiagregación en el perioperatorio según riesgo trombotico y hemorrágico

❖ Pacientes tratados con AAS

En la actualidad, se acepta que la no discontinuación del tratamiento con AAS en el perioperatorio presenta beneficios significativos, aun teniendo en cuenta la posibilidad de sufrir pequeños incrementos del sangrado postoperatorio. En la cirugía de revascularización coronaria, ciertos estudios reportan un aumento del sangrado con mayores requerimientos transfusionales o de reexploración tras el procedimiento quirúrgico. Además, señalan que no se reducen significativamente los fallecimientos postoperatorios con el mantenimiento del tratamiento antiagregante. (1,26,27)

No obstante, la mayoría de guías clínicas recomiendan la continuación del fármaco. Esto es debido a que se considera que existe una clara disminución del riesgo trombotico sin un incremento significativo del hemorrágico. Aun así, habrá que valorar siempre la relación entre el riesgo y el beneficio de mantener la antiagregación con respecto al sangrado. La retirada de la antiagregación con AAS se plantea cuando el riesgo hemorrágico sea particularmente alto como en neurocirugía, donde un sangrado leve en un paciente antiagregado puede condicionar un aumento de presión en la cavidad craneal. Como la acción del AAS es irreversible, tarda entre 7 y 10 días en dejar de actuar. Sin embargo, para lograr la hemostasia no es necesario que desaparezca totalmente su efecto, y podrá retirarse el fármaco entre 3 y 5 días antes de la operación. (1,22,26,27)

En relación con esto, incluso sangrados relativamente leves pueden complicarse con consecuencias fatales para el paciente. Por tanto, si se mantiene el tratamiento antiagregante, se recomienda la administración AAS a dosis bajas (100 mg/día). Aunque no sea una situación óptima, la administración de dosis mayores de fármaco no es una contraindicación para la realización de la cirugía. (1,22,26)

❖ Pacientes tratados con antagonistas de P₂Y₁₂

La recomendación para pacientes con tratamiento único con clopidogrel u otros antagonistas de P₂Y₁₂ es su suspensión previa a la cirugía. Cuando sea posible se prefiere sustituirlo por AAS a dosis bajas. Las recomendaciones generales de retirada de la antiagregación se exponen en la *figura 3* (1,26). Los tiempos de suspensión de los fármacos varían en función de las diferentes guías clínicas, pero se acepta como tiempo máximo entre 7 y 10 días antes de la cirugía. Estos tiempos de retirada de la antiagregación aumentan en intervenciones de neurocirugía, donde se recomienda sumar dos días más de suspensión a las recomendaciones generales. (22,28)

❖ Pacientes tratados con doble antiagregación

Lo primero a valorar en pacientes con doble antiagregación es la posibilidad de aplazar la intervención, con el fin de lograr una disminución del riesgo hemorrágico del paciente. En las situaciones en que no sea posible aplazar la cirugía, las combinaciones de AAS con clopidogrel y de AAS con ticagrelor aumentan el riesgo de sangrado respecto al tratamiento en monoterapia con AAS o monoterapia con los antagonistas de P₂Y₁₂. Este riesgo hemorrágico se incrementa aún más en el caso de la combinación de AAS con prasugrel. Por ello, en estos pacientes se recomienda la discontinuación del tratamiento: clopidogrel, ticagrelor y prasugrel se retirarán, y se mantendrá el AAS a dosis de 100 mg/día. Así quedaría reducido el riesgo hemorrágico y cubierto el riesgo trombótico con tratamiento únicamente con AAS. (1,22,26)

La cirugía urgente aplazable permite retirar el fármaco antagonista de P₂Y₁₂ y dejar unos días libres de administración, de forma que la acción antiagregante del principio activo desaparece. Los tiempos de aclaramiento del fármaco son 3 días para clopidogrel y ticagrelor y 5 días para prasugrel (1,26). No obstante, en cirugías de este tipo, si el riesgo hemorrágico es lo suficientemente bajo, se puede optar por realizar la intervención sin discontinuar el tratamiento. Antes de llevarlo a cabo se debe tener en cuenta, por una parte, si el balance entre los riesgos trombótico y hemorrágico hace conveniente la continuación de la agregación y, por otra, el tiempo en tratamiento con doble antiagregación del paciente, ya que siempre se intenta evitar su retirada en los primeros 30 días desde el inicio de la doble terapia (1,26). Esto es debido a que, según la evidencia disponible, el riesgo trombótico es mayor cuanto más cercana está la fecha de inicio de la antiagregación. (22,27)

Como en el caso de la monoterapia con fármacos antiagregantes, se acepta que no se debe suspender más de 7-10 días la doble antiagregación. Los tiempos de retirada expuestos son los más extendidos en la práctica clínica habitual. (22,27)

❖ Reintroducción del tratamiento antiagregante

En caso de suspensión del tratamiento antiagregante (*figura 4*) previo a la cirugía, éste se reanuda en las primeras 24 horas tras la cirugía. Previamente a su reintroducción, se debe comprobar que se ha logrado una hemostasia adecuada sin hemorragia activa. Si el riesgo hemorrágico es elevado, se alargará este tiempo de suspensión de la antiagregación, reintroduciéndose el fármaco 48-72 horas tras el procedimiento. Por otra parte, si el paciente tiene un riesgo tromboembólico alto, se administrará una dosis de carga (300-600 mg de clopidogrel, 60 mg de prasugrel y 180 mg de ticagrelor). Clopidogrel es el antiagregante que menos demora requiere para su reintroducción, debido a que el inicio de su acción es más lento que el de otros agentes. (1,26,29)

❖ Manejo de pacientes con otros tratamientos

Con otros fármacos como el dipiridamol o el cilostazol hay menos evidencia en su manejo. Sin embargo, en caso de discontinuar el tratamiento con dipiridamol, no se debe administrar por lo menos hasta 2 días tras la cirugía. El cilostazol es conveniente retirarlo 2-3 días antes, aunque el laboratorio recomienda suspenderlo al menos 5 días previos a la cirugía. (30)

❖ Terapia puente

La evidencia de la terapia puente en el periodo prequirúrgico es más limitada en el tratamiento con fármacos antiagregantes que con los anticoagulantes. La práctica bastante extendida de administrar heparinas [heparina sódica (HEPNA), heparina de bajo peso molecular (HBPM)] con este objetivo es errónea, ya que no sólo no presentan un beneficio clínico claro, sino que genera un efecto rebote aumentando la reactividad plaquetaria. Por esto, si se propone una terapia puente, se han de utilizar para ello fármacos antiagregantes. Actualmente se han valorado varios fármacos antiplaquetarios como posibles opciones de terapia puente. (1,26,27)

La semivida corta de cangrelor, que permite la recuperación de la función plaquetaria entre 30 y 60 minutos tras suspender la infusión, lo hizo un candidato para terapia puente en pacientes antiagregados. Sin embargo, cangrelor, no tiene aprobada su utilización en el perioperatorio (a excepción de las ICP), y su uso se ha asociado a un aumento de sangrados leves, sin diferencias en la disminución de incidencia de eventos trombóticos frente a placebo. (22)

La otra opción de terapia puente son los inhibidores de los receptores GP IIb/IIIa, como tirofiban y eptifibatida. La evidencia de sus resultados es controvertida por lo que, a día de hoy, solamente están indicados en casos concretos con un riesgo hemorrágico y trombótico alto, en pacientes que llevan menos de 30 días con pauta antiagregante, y en los casos en que la cirugía no se pueda posponer. La pauta se iniciará 72 horas después de la última administración de antagonista de P₂Y₁₂, hasta 4-6 horas antes del inicio de la cirugía. La dosis de tirofiban es 0,1

mg/kg/min, y la de eptifibatida 2 mg/kg/min, sin dosis de carga. La terapia puente con inhibidores de los receptores GP IIb/IIIa se reinicia postoperatoriamente 4-6 horas tras la intervención, hasta que la medicación habitual del paciente pueda restablecerse. (1,26,27)

Todas las pautas se muestran esquematizadas en la *figura 3*, y explicadas en el apartado de *reintroducción del tratamiento antiagregante*.

Cirugía de urgencia

En situaciones de cirugía no demorable no da tiempo a retirar la medicación. En ocasiones se solicitan pruebas de función plaquetaria (como el mapping plaquetario, que se realiza mediante tromboelastografía) para evaluar el nivel de antiagregación del paciente. Las pruebas de función plaquetaria tienen un uso limitado ya que no suelen estar disponibles en los laboratorios de hemostasia de urgencias de los hospitales. Por otra parte, el fármaco antiagregante es de interés también para el tipo de anestesia a administrar en cada paciente. Por ejemplo, la anestesia neuroaxial (espinal y epidural) no está contraindicada con la toma de AAS, pero sí lo está con la de fármacos antagonistas del P₂Y₁₂, debido al riesgo de aparición de hematoma espinal, que puede originar plejías e isquemias neurológicas. (1,23,26,28)

En la situación en que el riesgo hemorrágico lo requiera, se puede realizar una transfusión de concentrados de plaquetas. Debe pasar un tiempo mínimo desde la última toma del fármaco hasta la transfusión plaquetar, que es variable en función de las guías clínicas consultadas. El documento de consenso de la SEC (1) habla de un periodo de al menos 2 horas desde la última administración de AAS hasta la transfusión de plaquetas, y de al menos 12-24 horas desde la última administración de fármacos antagonistas del P₂Y₁₂. Keeling et al (26) proponen un tiempo mínimo entre la última toma del fármaco y la transfusión plaquetaria de 6-12 horas para cualquier fármaco antiagregante. Y por otra parte Cao et al (22) proponen un periodo de 4-6 horas desde la última toma de tienopiridinas y 10-12 horas desde la última de ticagrelor. Este tiempo de espera de la transfusión es necesario para evitar que los fármacos antiagregantes interfieran con las plaquetas transfundidas. (1,22,26)

Figura 3. Algoritmo general de manejo del tratamiento antiagregante en el perioperatorio. (1)

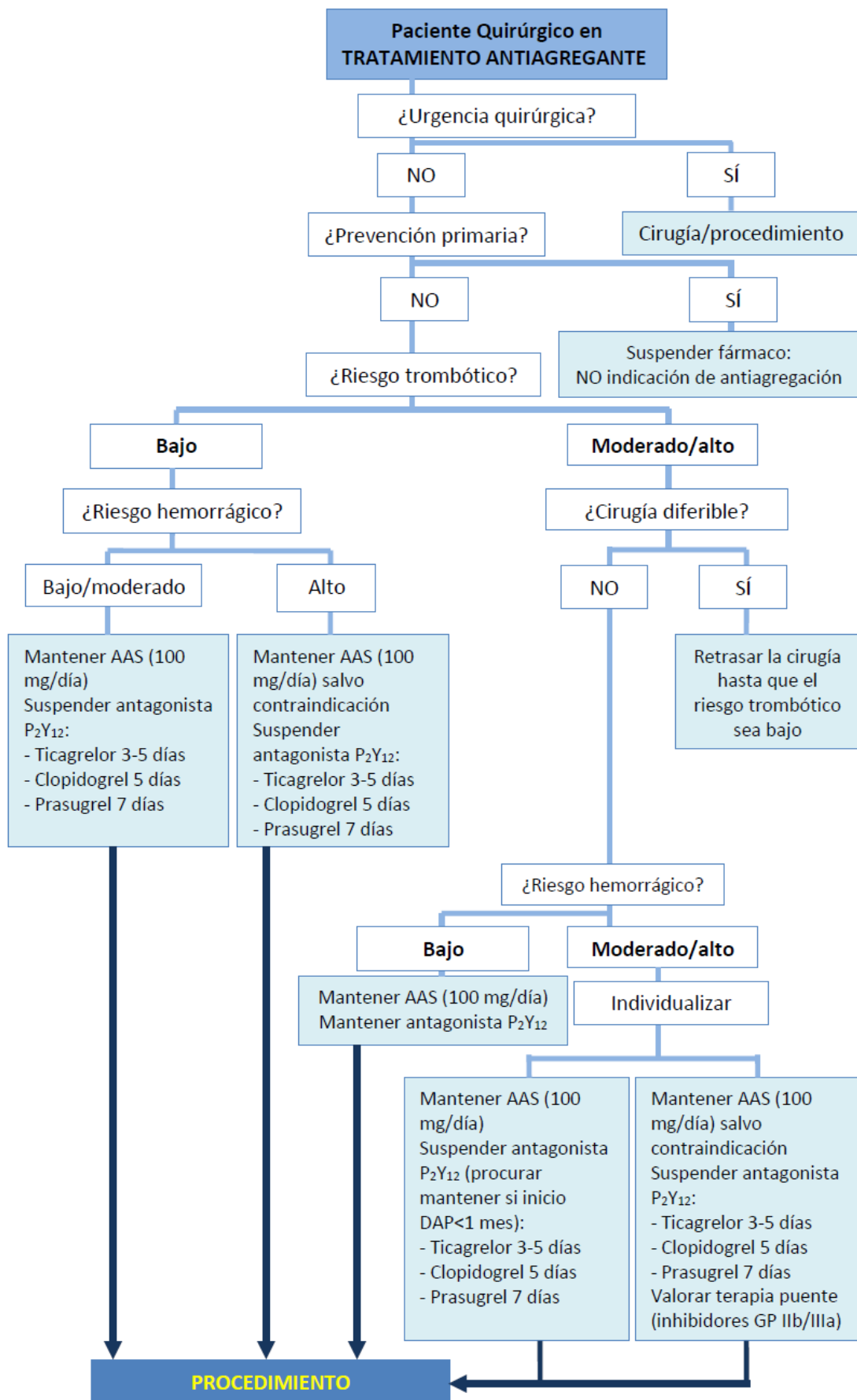
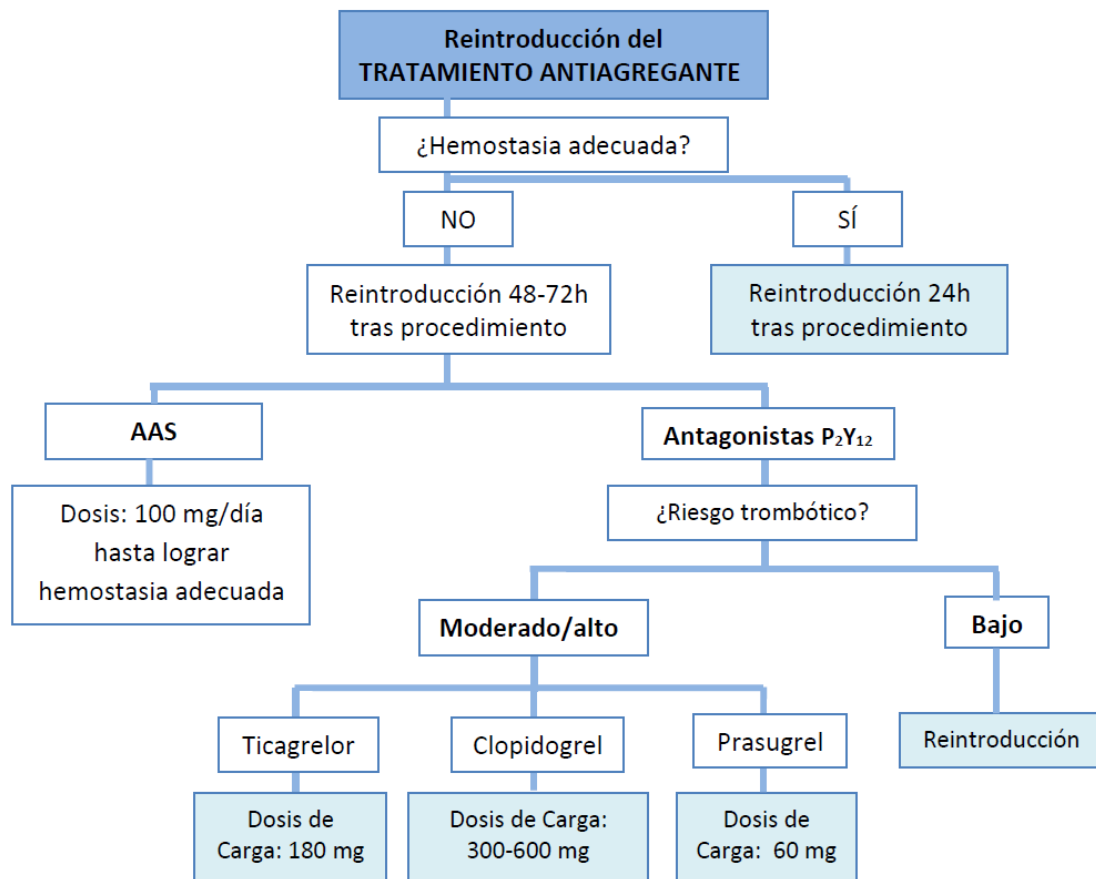


Figura 4. Algoritmo general de reintroducción del tratamiento antiagregante en el postoperatorio.



Elaboración propia

Además, se debe tener en cuenta la variedad interindividual, ya que la metabolización del fármaco ocurre de manera más o menos rápida en cada persona y que el tiempo necesario para revertir el AAS es considerablemente menor que el necesario para revertir otros antiagregantes. Actualmente, está en desarrollo clínico un antídoto/anticuerpo monoclonal recombinante humano para ticagrelor, con resultados muy prometedores. (1,22,26)

Debido a la amplia variedad de técnicas terapéuticas y diagnósticas médicas y quirúrgicas, y que la principal variable para el manejo de los fármacos antiplaquetarios durante la cirugía son las características del paciente y del tratamiento antiagregante, es también interesante evaluar el manejo de la medicación antiagregante según el tipo de cirugía. A continuación, se van a analizar situaciones quirúrgicas especiales en relación con el manejo de la antiagregación periquirúrgica para su comentario por separado: los procedimientos endoscópicos diagnósticos y terapéuticos, los procedimientos neuroquirúrgicos y la cirugía cardíaca.

Procedimientos endoscópicos digestivos

Al igual que en el algoritmo general de manejo periprocedimiento, la antiagregación se retira siempre si la indicación del fármaco es por prevención primaria de la trombosis, puesto que los

fármacos antiagregantes no están indicados para ello. A continuación, se valora el riesgo hemorrágico (tabla 11). (29)

Tabla 11. Riesgo hemorrágico en endoscopias digestivas. (1)

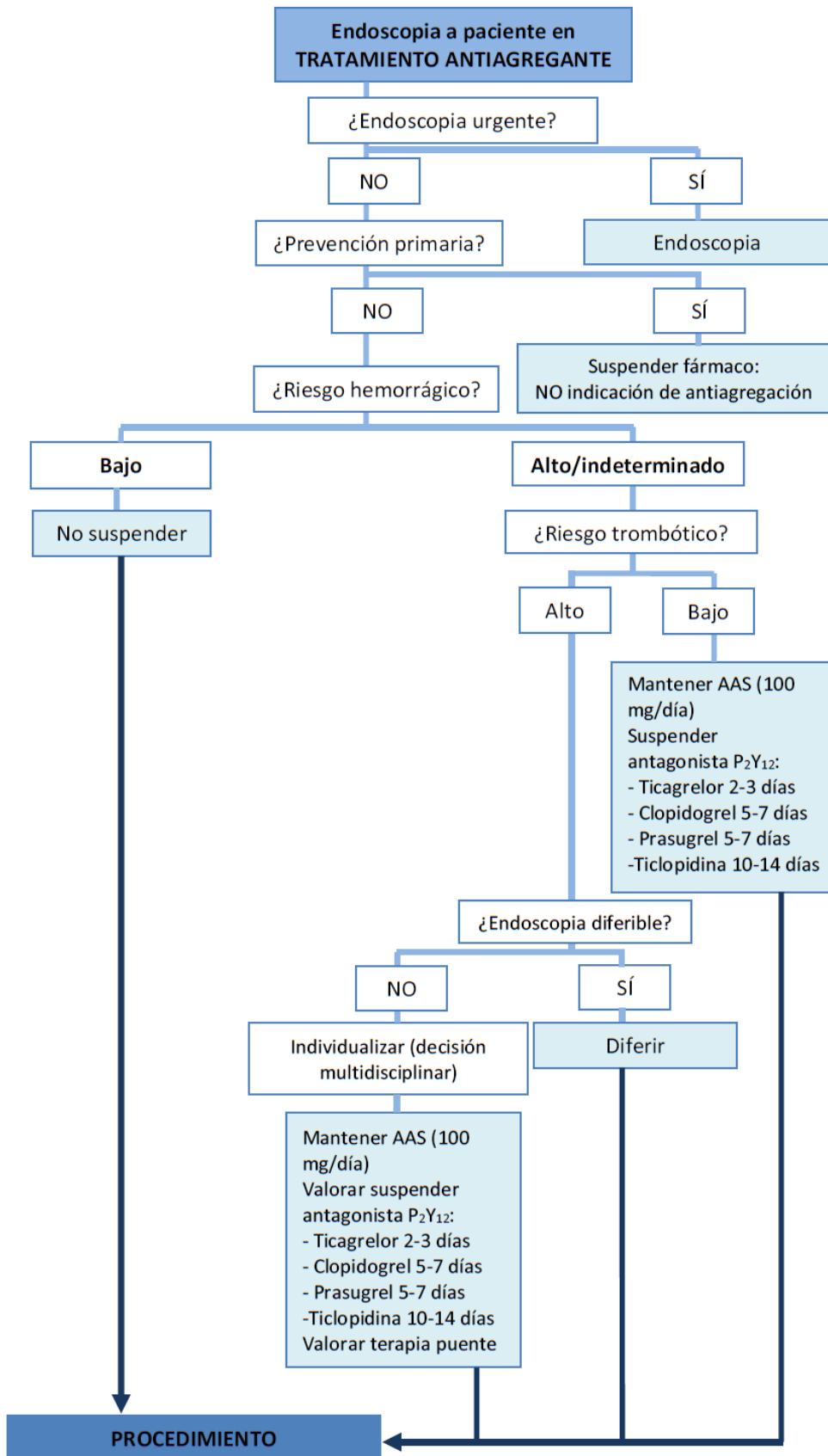
BAJO	ALTO
Diagnóstico (EGD, colonoscopia, sigmoidoscopia flexible) incluyendo biopsia de la mucosa ^a	Polipectomía, resección endoscópica mucosa o disección submucosa
CPRE con colocación de stent o dilatación papilar con balón	Ampulectomía, CPRE con esfinterotomía
Colocación de prótesis enterales	Colocación de ostomías percutáneas
Ecoendoscopia sin PAAF	Ecoendoscopia con PAAF o biopsia, o intervencionista
Ablación de esófago de Barret con radiofrecuencia	Ablación tumoral, terapia de tumores hepáticos por ecografía, biopsia hepática
	Enteroscopia terapéutica con balón asistido, dilatación neumática o con bujías
	Hemostasia endoscópica
	Tratamiento de varices
	Drenajes por ecografía

^aProcedimientos de bajo riesgo donde el posible sangrado sea clínicamente poco importante y asumible por el operador

En los pacientes de bajo riesgo hemorrágico no es necesario ningún cambio en la medicación antiagregante antes de la endoscopia. No obstante, la endoscopia digestiva muchas veces es a la par diagnóstica y terapéutica, como una colonoscopia, que puede ser diagnóstica de patología del colon y también terapéutica por la extirpación de pólipos visualizados en la misma. Esto hace imposible en ocasiones evaluar el riesgo real de sangrado antes del procedimiento, lo que origina un riesgo hemorrágico indeterminado o incierto de la endoscopia. En los procedimientos endoscópicos de riesgo incierto se debe actuar como si fueran de riesgo alto para no infravalorar la posibilidad de sangrado. (29)

Por lo demás, el manejo es similar al del algoritmo general, que se expone en la figura 5. Se debe tener en cuenta que, aunque no se retire como tal el AAS, en pacientes con riesgo hemorrágico alto se tiende a no administrarlo hasta pasadas 24 horas tras el procedimiento. Los tiempos recomendados para la retirada de los fármacos antiagregantes se corresponden con los mínimos aconsejados para el resto de cirugías tratando de individualizar su manejo según las características especiales en cada caso. En las endoscopias en las que el riesgo hemorrágico sea muy elevado, la reintroducción del fármaco puede demorarse de 4 a 7 días. Igual que en el manejo general, la reintroducción del clopidogrel en pacientes con riesgo trombótico elevado debe hacerse con dosis de carga el primer día, volviendo a la dosis habitual del fármaco a partir del segundo día. La actuación frente a la doble antiagregación no cambia con respecto al esquema general, ni tampoco el manejo de la terapia puente con otros antiagregantes. (29)

Figura 5. Manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en procedimientos endoscópicos digestivos electivos.



Elaboración propia.

La evidencia disponible sobre el dipiridamol en la actualidad establece que no es necesario suspenderlo, incluso cuando el riesgo hemorrágico es alto, excepto si se administra junto con AAS. Sin embargo, si el paciente toma esta combinación, el dipiridamol se suspende 3 días antes de la endoscopia, dejando el AAS a dosis mínimas en monoterapia. La reintroducción del dipiridamol se realiza a las 24 horas del procedimiento, si se ha restaurado la hemostasia. (29)

A continuación, se revisará el manejo de la antiagregación en los pacientes que precisen procedimientos endoscópicos urgentes. En pacientes con sangrado activo, la decisión de retirada o mantenimiento del fármaco está condicionada por la gravedad del sangrado y su procedencia, el riesgo de resangrado, el tratamiento específico pautado y su riesgo trombótico. Si la hemorragia amenaza la vida del paciente se suspende toda la medicación antiagregante. La duración de la disfunción plaquetaria varía según el fármaco (entre 3 y 9 días para los antagonistas de P_2Y_{12} , entre 4 y 8 horas para los inhibidores de GP IIb/IIIa, etc.). En aquellos pacientes que precisen una corrección urgente de la función plaquetaria, se deben transfundir concentrados de plaquetas.(29)

Sin embargo, si el sangrado no es tan grave, la actuación del médico se debe basar en el riesgo trombótico del paciente. Si este riesgo trombótico es bajo, generalmente se suspende la antiagregación, y se siguen las recomendaciones ya comentadas para su reintroducción, teniendo en cuenta si se ha logrado restituir la hemostasia y el riesgo de resangrado. La posibilidad de que ocurra un nuevo sangrado será baja si la hemostasia es normal, si no hay una fuente activa de hemorragia o si se objetiva un vaso visible como fuente de sangrado. Es importante valorar que a veces no se puede esperar tanto tiempo como hiciera falta ante un riesgo hemorrágico alto, porque el riesgo trombótico supera al hemorrágico. Además, si el riesgo trombótico es alto, se intenta mantener la terapia con antiagregantes. No obstante, en ocasiones es necesaria su interrupción para lograr la hemostasia gastrointestinal. Por ello, es importante una decisión individualizada del manejo de los antiagregantes en cada situación de riesgo trombótico y/o hemorrágico. (29)

En ocasiones el paciente no presenta sangrado activo. En este caso, primero se valora si se puede realizar una intervención de bajo riesgo de sangrado de forma temporal para completarla en un segundo tiempo. A veces esto no es posible, debiendo realizar en el momento inicial procedimientos como toma de biopsias, punciones, etc. El manejo en esta situación será similar a la ya comentada para los pacientes con hemorragia activa. (29)

Procedimientos neuroquirúrgicos

Los procedimientos de neurocirugía son especiales, debido al conflicto de espacio de la cavidad craneal y la espinal que puede producir una hemorragia. El riesgo trombótico de los pacientes se muestra en la *tabla 8* y, el riesgo hemorrágico en neurocirugía, en la *tabla 12*.

El riesgo hemorrágico en estos procedimientos es alto en las cirugías de acceso intradural, intracraneal e intraespinal, moderado en la descompresión de nervios periféricos, y bajo, en las biopsias de nervios periféricos o musculares. (31)

Tabla 12. Riesgo hemorrágico en neurocirugía. (1)

BAJO	MODERADO	ALTO
Cirugía menor bajo anestesia local: <ul style="list-style-type: none">- Biopsia muscular o de nervio periférico- Revisión de herida quirúrgica- Angiografía cerebral- Procedimientos facetarios y rizólisis	Procedimientos mínimamente invasivos: <ul style="list-style-type: none">- Stent carotídeo- Descompresión de nervios periféricos- Acceso percutáneo a trigémino- Cifo/vertebroplastia^a- Punción lumbar- Instrumentación espinal percutánea sin acceso a canal espinal- Procedimientos epidurales, transforaminales y caudales	Procedimientos invasivos: <ul style="list-style-type: none">- Craneotomía/ectomía- Biopsia cerebral/medular- Cirugía de raquis compleja o con acceso al canal espinal- Endarterectomía carotídea- Embolizaciones, embolectomía mecánica- Estimulación/electrodos cerebrales profundos- Derivaciones de LCR- Cirugía transesfenoidal y endoscópica de base del cráneo

^aSe recomienda individualizar.

La principal variación en neurocirugía son los tiempos de retirada de los fármacos antiagregantes. En cuanto a los antagonistas de la P_2Y_{12} , los tiempos se alargan, y se retiran una media de 7 días antes de la intervención. En relación con el AAS, en procedimientos de riesgo hemorrágico alto se debe retirar 5 días antes de la intervención. En las cirugías de riesgo bajo se debe mantener el AAS a dosis de 100mg/día. En los procedimientos de riesgo moderado se individualizará la decisión en función del riesgo trombótico del paciente. En ocasiones la neurocirugía es urgente, pero se puede aplazar unos días para suspender la antiagregación. Este tiempo de retirada es de 2 días para el AAS, y 5 para los antagonistas de P_2Y_{12} . (31)

En neurocirugía, se mantiene la recomendación de mantener la doble antiagregación un mínimo de 30 días, aplazando la intervención si este tiempo no se cumple y la cirugía es electiva. Sumado a esto, hay casos que tampoco permiten la retirada del AAS, por lo que también se deberá esperar a que el riesgo trombótico disminuya y, en caso de que no se prevea lograr una retirada segura del fármaco, se mantendrá en monoterapia y a dosis mínima de AAS a 100 mg/día. La terapia puente tiene un papel incierto en la neurocirugía, por lo que se prefiere el

mantenimiento de AAS a dosis bajas frente a otros fármacos. La reintroducción de la medicación antiagregante se realizará entre 12 y 24 horas tras la intervención. (31,32)

En las urgencias de sangrado en las intervenciones neuroquirúrgicas (hemorragias cerebrales y medulares), se debe suspender el fármaco antiagregante. Si estas complicaciones son susceptibles de cirugía, se debe transfundir un concentrado de plaquetas, mientras que, si no son quirúrgicas, se administra desmopresina vía intravenosa en monodosis de 0,4 mg/kg. Además, estas complicaciones suponen un caso especial para la reintroducción de los fármacos antiagregantes ya que, si el paciente requiere también anticoagulación, el tratamiento antiagregante no se debe reiniciar. En el resto de casos, sólo se reintroducirá la antiagregación si el riesgo trombótico del paciente es elevado. (31)

Procedimientos quirúrgicos cardiacos

La evaluación del riesgo hemorrágico en cirugía cardiaca se detalla en la *tabla 13*.

Tabla 13. Riesgo hemorrágico en cirugía cardiaca. (1)

BAJO	MODERADO	ALTO
Ventana pericárdica subxifoidea	CRC no urgente	Cirugía urgente
	Cirugía valvular mitral/aórtica	Dissección de aorta ascendente/arco
	Cirugía de aorta ascendente	Complicaciones mecánicas de IAM
	Implantación marcapasos diafragmático	Cirugía valvular urgente/endocarditis
		Reintervención coronaria y/o valvular
	Pericardiectomía	

El manejo de las cirugías cardiacas es muy similar, con alguna excepción al ya detallado en el algoritmo de manejo para el resto de cirugías. Los tiempos de retirada de los antagonistas del P₂Y₁₂, se mantienen igual que los comentados para todas las cirugías, con la excepción del ticagrelor que en cirugías de bypass no es 3, sino 5 días antes de la cirugía. En pacientes con doble antiagregación se suspenden los antagonistas del P₂Y₁₂ y se mantiene el AAS a dosis mínimas. En el tratamiento con AAS en monoterapia se seguirá la misma indicación excepto en cirugía cardiaca no coronaria e intervenciones con riesgo elevado de sangrado como reintervenciones complejas, insuficiencia renal severa o enfermedades hematológicas, en los que se debe suspender por lo menos 5 días antes de la cirugía. (33)

La terapia puente se valora con los mismos fármacos ya comentados, dando quizá un papel más importante al cangrelor que a los inhibidores de la GP IIb/IIIa, al contrario de lo que sucedía en el algoritmo de manejo general para todas las cirugías. La reintroducción de los antagonistas de P₂Y₁₂ lo harán de la manera ya comentada, intentando administrarlo lo antes posible. El AAS reduce el riesgo trombótico si se reintroduce pasadas solamente 6 horas tras la cirugía. El manejo de la cirugía cardiaca urgente no varía de lo ya expuesto. (33,34)

DISCUSIÓN

Debido al incremento de la prevalencia de las patologías trombóticas arteriales, el tratamiento antiagregante crónico es cada vez más común entre la población y, por lo tanto, también son más frecuentes las intervenciones quirúrgicas a pacientes tratados con esta medicación. A fin de garantizar su seguridad, el manejo asistencial se debe basar en protocolos clínicos adaptados al periodo perioperatorio de todas las cirugías, de forma que se pueda aplicar en la mayoría de los pacientes antiagregados. Es también necesario hacer una valoración y un manejo individualizado de los fármacos antiplaquetarios durante el periodo perioperatorio en situaciones especiales, tanto por la patología del paciente como por las características de la cirugía. Numerosos grupos han estudiado este tema estableciendo consensos multidisciplinares entre varias sociedades médicas, como son los casos de Vivas et al. (1), Rossini et al. (35) o Kristensen et al. (27) entre otros.

La evidencia científica consultada para la realización de este TFG es información actual extraída de estudios desarrollados en la misma localización geográfica donde realizamos nuestro desempeño profesional. Por ello, se concluye que los algoritmos y las recomendaciones propuestas se pueden aplicar a la mayoría de pacientes a los que se indique cualquier intervención quirúrgica en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, cumpliéndose así con el objetivo principal de dicho TFG y tratando de mejorar en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes. El criterio geográfico se cumple por haber consultado trabajos realizados en su mayoría por profesionales y sociedades médicas españolas, sociedades científicas de países cercanos como Italia y, englobando estos, sociedades científicas europeas. Y el criterio temporal se basa en que la información recogida incluye documentos desde el 2014 (27,35) los más antiguos, al 2022 (28,30) los más recientes, lo que quiere decir que los últimos progresos en el manejo de los pacientes con medicación antiagregante que se van a someter a una cirugía se evidencia en la revisión bibliográfica realizada en este TFG. En rasgos generales se observa que los protocolos que los profesionales sanitarios recomiendan apenas se modifican a lo largo de los años.

En este TFG se expone por una parte un algoritmo general de manejo clínico de los pacientes en tratamiento antiagregante para cualquier intervención quirúrgica, y por otra, otros algoritmos de manejo propuestos específicamente para cirugías concretas de varias especialidades quirúrgicas (neurocirugía, cirugía cardíaca, etc.). Al compararlos, se observan diferentes variaciones en el uso de la antiagregación debidas a las características especiales de cada procedimiento y llegando a una actuación médica considerablemente diferente a la esperable inicialmente si sólo se presta atención a los protocolos de manejo genéricos para la mayoría de la población. Esto muestra que, a pesar de la importancia de las recomendaciones genéricas

aplicables a la mayor parte de la población diana, es relevante personalizar el manejo de los fármacos antiagregantes en los pacientes en función de las variables que modifican el riesgo hemorrágico condicionado por la cirugía y el riesgo trombótico del paciente en cada caso particular.

En relación con esta idea, una de las limitaciones del TFG consiste en la incapacidad de conseguir una aplicación de los algoritmos propuestos para todos los pacientes y cirugías. Sin embargo, es imposible abarcar un número infinito de supuestos quirúrgicos con sus factores determinantes. Para cumplir con la extensión del TFG, no se ha profundizado de forma suficiente en las patologías o características personales del paciente quirúrgico que modifican el riesgo trombótico y, en ocasiones, también el riesgo hemorrágico. Como consecuencia, no se ha diseñado ningún algoritmo específico según las características de cada paciente como sí se ha hecho en función de diferentes tipos de intervención. Esto, por tanto, limita la aplicabilidad de los algoritmos propuestos para todos los especialistas implicados en la atención médica de los pacientes antiagregados que van a experimentar una cirugía.

De cara a nuevos trabajos, será necesaria una actualización del manejo general en función de las nuevas evidencias científicas. Sería de interés disponer de los algoritmos específicos en función de las características de los enfermos, individualizando en mayor medida el manejo del tratamiento antiagregante durante el periodo perioperatorio. No obstante, se debe tener en cuenta que no es posible una exposición exhaustiva en un TFG de toda la variabilidad de manejo clínico según los diferentes riesgos trombóticos y hemorrágicos. En otros ámbitos clínicos podría ser útil una guía de práctica clínica con algoritmos de manejo en el perioperatorio de pacientes con tratamiento antiagregante crónico que incluya todas las situaciones clínicas paciente/cirugía posibles, ya que en la actualidad se pueden consultar guías clínicas multidisciplinares que incluyen un amplio abanico de especialidades (1), sin llegar a la elaboración de un archivo tan extenso como la que proponemos.

CONCLUSIONES

1. La valoración del riesgo trombótico se realiza en función de la patología por la que el paciente recibe el tratamiento antiagregante y la evaluación del riesgo hemorrágico según el tipo de intervención quirúrgica a la que va a ser sometido.
2. La mayoría de pacientes en tratamiento antiagregante crónico no precisan la retirada del AAS en el perioperatorio, mientras que se recomienda la suspensión de los fármacos antagonistas de la P₂Y₁₂ entre 3 y 7 días previos a la cirugía.
3. Los pacientes con riesgo trombótico muy elevado pueden recibir terapia puente, principalmente con fármacos inhibidores de la GP IIb/IIIa.
4. El tiempo que el paciente permanecerá sin terapia antiagregante será el menor posible, asegurando siempre una correcta hemostasia antes de reintroducir la antiagregación.
5. En cirugía de urgencia en pacientes antiagregados la transfusión de concentrados de plaquetas se debe retrasar unas horas después de la última toma de fármacos antiagregantes.
6. En endoscopias digestivas, si son de bajo riesgo hemorrágico, no se precisa la retirada de la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2018;71:553–564.
2. Smyth EM, Grosser T, Fitzgerald GA. Capítulo 37: Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factor activador de plaquetas. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. 13th ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; [cited 2022 Feb 16]. p. 17. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.cuarzo.unizar.es:9443/book.aspx?bookid=2457>
3. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, de Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004;25:166–181.
4. AEMPS-CIMA. Ficha técnica ácido acetilsalicílico STADA 100 mg comprimidos gastrorresistentes EFG [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76237/FichaTecnica_76237.html
5. AEMPS-CIMA. Ficha técnica triflusal cinfa 300 mg cápsulas duras EFG [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68201/68201_ft.pdf
6. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2013;13:8–15.
7. AEMPS-CIMA. Ficha técnica ticlopidina cinfa 250 mg comprimidos recubiertos EFG [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63680/63680_ft.pdf
8. AEMPS-CIMA. Ficha técnica clopidogrel TecniGen 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71773/71773_ft.pdf
9. AEMPS-CIMA. Ficha técnica prasugrel Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82930/82930_ft.pdf
10. AEMPS-CIMA. Ficha técnica briliq 90 mg comprimidos bucodispensables [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110655013/FT_110655013.html
11. AEMPS-CIMA. Ficha técnica kengrexal 50 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115994001/FT_115994001.html
12. AEMPS-CIMA. Ficha técnica ReoPro 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60660/60660_ft.pdf
13. AEMPS-CIMA. Ficha técnica integrilin 2 mg/ml, solución inyectable [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99109002/FT_99109002.html

14. AEMPS-CIMA. Ficha técnica Tirofiban Altan 50 microgramos/ml solución para perfusión EFG [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78408/FT_78408.html
15. EMA. Vorapaxar: ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [cited 2022 Feb 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zontivity-epar-product-information_es.pdf
16. AEMPS-CIMA. Ficha técnica iloprost teva 20 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84421/FT_84421.html
17. AEMPS-CIMA. Ficha técnica treprostín ferrer 2,5 mg/ml solución para perfusión EFG [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83747/FT_83747.html
18. AEMPS-CIMA. Ficha técnica epoprostenol NORMON 0,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73901/FT_73901.html
19. AEMPS-CIMA. Ficha técnica persantín 100 mg comprimidos recubiertos [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 17]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56981/FT_56981.html
20. AEMPS-CIMA. Ficha técnica pletal 100 mg comprimidos [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 17]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69562/FT_69562.html
21. AEMPS-CIMA. Ficha técnica uptravi 600 mcg comprimidos recubiertos con película [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151083005/FT_1151083005.html
22. Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, Berger JS, Levin MA, Hawn MT, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18:37–57.
23. Hernández Granados P. Paciente con tratamiento previo antiagregante y cirugía. Recomendaciones y criterios de derivación habitual. [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: http://www.asecma.org/Documentos/Blog/LIB_I_15_C_1.PDF
24. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
25. Correia LCL, Ferreira F, Kalil F, Silva A, Pereira L, Carvalhal M, et al. Comparison of AUCITY and CRUSADE scores in predicting major bleeding during acute coronary syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;105:20–27.
26. Keeling D, Tait RC, Watson H, British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *British Journal of Haematology*. 2016;175:602–613.
27. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, de Hert S, 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). *European Heart Journal*. 2014;35:2383–2431.

28. Aslan J, Gragnano F, Jourdi G, Godier A, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, et al. Antiplatelet Therapy for Atherothrombotic Disease in 2022-From Population to Patient-Centered Approaches. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 5];1:805525. Available from: www.frontiersin.org
29. Kamath P, Robson K. Management of antiplatelet agents in patients undergoing endoscopic procedures [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-antiplatelet-agents-in-patients-undergoing-endoscopic-procedures>
30. Muluk V, Cohn SL, Whinney C. Perioperative medication management [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/perioperative-medication-management/print?search=Perioperativemedicationmanagement&source=search_resource
31. Arian Abelló F, Ley Urzaiz L, Fernández Alén J, Martín Láz R. Protocolo de consenso en el tratamiento antitrombótico (anticoagulación y antiagregación) durante el periodo perioperatorio y periprocedimiento en neurocirugía. *Neurocirugía*. 2017;28:284–293.
32. Skardelly M, Mönch L, Roder C, Hockel K, Tatagiba MS, Ebner FH. Survey of the management of perioperative bridging of anticoagulation and antiplatelet therapy in neurosurgery. *Acta Neurochirurgica*. 2018;160:2077–2085.
33. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2018;53:5–33.
34. Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Massicotte MP. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16:2133–2146.
35. 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.