

## Artículo original

## Registro observacional prospectivo sobre la utilización del tratamiento antitrombótico durante el periodo perioperatorio y periprocedimiento en el «mundo real»: estudio REQXAA



David Vivas<sup>a,b,\*</sup>, María Anguita-Gámez<sup>a,b</sup>, Raquel Ferrandis<sup>c</sup>, María Asunción Esteve-Pastor<sup>d,e</sup>, Marysol Echeverri<sup>c</sup>, Jesús Igualada<sup>c</sup>, Manuel Anguita<sup>f</sup>, Isabel Egocheaga<sup>g</sup>, Beatriz Nozal-Mateo<sup>h</sup>, Ane Abad-Motos<sup>h,i</sup>, Elena Figuerola<sup>j</sup>, Nuria Bouzô-Molina<sup>k</sup>, Teresa Lozano<sup>l</sup>, Carlos Álvarez-Ortega<sup>m</sup>, Javier Torres<sup>n</sup>, María José Descalzo<sup>o</sup>, Juan Carlos Catalá<sup>p</sup>, Enrique Martín-Rioboo<sup>q</sup>, Alejandra Molines<sup>r</sup>, Rocío Rodríguez-Contreras<sup>s</sup>, Manuel Carnero-Alcázar<sup>t</sup> y Francisco Marín<sup>d,e</sup>, en representación de los investigadores del estudio REQXAA <sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB)-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>e</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides para la Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

<sup>g</sup>Medicina de Familia, Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España

<sup>h</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>i</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Gipuzkoa, España

<sup>j</sup>Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>k</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>l</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Doctor Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>m</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPaz), Madrid, España

<sup>n</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

<sup>o</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

<sup>p</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>q</sup>Medicina de Familia, Unidad de Gestión Clínica Poniente, Instituto Maimónides para la Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

<sup>r</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

<sup>s</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España

<sup>t</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2022

Aceptado el 23 de enero de 2023

On-line el 29 de enero de 2023

## Palabras clave:

Antitrombóticos

Anticoagulante

Antiagregación plaquetaria

Cirugía

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Existe escasa evidencia acerca del impacto de las actuales recomendaciones sobre la utilización del tratamiento antitrombótico durante el periodo perioperatorio y periprocedimiento en el «mundo real». El objetivo de este estudio es analizar la utilización de los fármacos antitrombóticos en una población de pacientes que van a someterse a una cirugía/procedimiento, así como evaluar la implicación que tiene su retirada o mantenimiento en la incidencia de eventos adversos trombóticos y/o hemorrágicos.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo, multicéntrico y multiespecialidad de pacientes en tratamiento antitrombótico que precisen alguna intervención. El objetivo principal fue la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos a 30 días en función del uso periintervención de los fármacos antitrombóticos.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 1.266 pacientes (el 63,5% varones; media de edad, 72,6 años). El 48,6% de ellos se encontraban anticoagulados (la mayoría por fibrilación auricular; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>, 3,7) y el 53,3%, antiagregados, con mayor frecuencia por cardiopatía isquémica. El 66,7% tenía un riesgo isquémico bajo y el 51,9%, un riesgo hemorrágico de la intervención bajo. El tratamiento antitrombótico periprocedimiento según las recomendaciones actuales fue idóneo únicamente en el 57,3% de los casos. Los pacientes con un uso inadecuado de los fármacos antitrombóticos periprocedimiento presentaron una incidencia de eventos adversos trombóticos y hemorrágicos significativamente mayor.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dvivas@secardiologia.es](mailto:dvivas@secardiologia.es) (D. Vivas).

@docvivas

◇ La lista de los investigadores del estudio REQXAA se puede consultar en el [anexo A](#).

**Conclusiones:** A pesar de las recomendaciones actuales acerca de la utilización de fármacos antitrombóticos en el periodo perioperatorio/periprocedimiento, su implementación en el «mundo real» continúa siendo baja. Un uso inadecuado se asocia con un aumento de la incidencia de eventos adversos, tanto tromboticos como hemorrágicos.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Prospective observational registry of perioperative and periprocedural management of antithrombotic therapy in “real world”: the REQXAA study

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Antithrombotic  
Anticoagulant  
Antiplatelet  
Surgery

**Introduction and objectives:** There is scarce real-world evidence on the management of perioperative antithrombotic treatment according to current recommendations. The aim of this study was to analyze the management of antithrombotic treatment in patients undergoing surgery or another invasive intervention and to assess the consequences of this management on the occurrence thrombotic or bleeding events.

**Methods:** This prospective, observational, multicenter and multispecialty study analyzed patients receiving antithrombotic therapy who underwent surgery or another invasive intervention. The primary endpoint was defined as the incidence of adverse (thrombotic and/or hemorrhagic) events after 30 days of follow-up with respect to management of perioperative antithrombotic drugs.

**Results:** We included 1266 patients (male: 63.5%; mean age 72.6 years). Nearly half of the patients (48.6%) were under chronic anticoagulation therapy (mainly for atrial fibrillation; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: 3.7), while 53.3% of the patients were under chronic antiplatelet therapy (mainly for coronary artery disease). Low ischemic and hemorrhagic risk was found in 66.7% and 51.9%, respectively. Antithrombotic therapy management was in line with current recommendations in only 57.3% of the patients. Inappropriate management of antithrombotic therapy was an independent risk factor for both thrombotic and hemorrhagic events.

**Conclusions:** The implementation of recommendations on the perioperative/periprocedural management of antithrombotic therapy in real-world patients is poor. Inappropriate management of antithrombotic treatment is associated with an increase in both thrombotic and hemorrhagic events.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

ACOD: anticoagulante oral de acción directa  
AVK: antagonista de la vitamina K  
FA: fibrilación auricular  
ICP: intervención coronaria percutánea  
INR: índice internacional normalizado

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el número de pacientes que requieren una intervención quirúrgica ha aumentado, y se estima en más de 300 millones anuales<sup>1</sup>. Además, el aumento de la esperanza de vida hace que sea frecuente que los pacientes que se someten a algún procedimiento invasivo ya estén en tratamiento antitrombótico antes de este<sup>2</sup>. Cerca de un millón de personas viven anticoaguladas en España, fundamentalmente por fibrilación auricular (FA), una cifra en aumento debido al envejecimiento de la población y el incremento de los factores de riesgo<sup>3</sup>. Además, el uso del tratamiento antiagregante plaquetario como prevención secundaria de la enfermedad aterotrombótica se ha multiplicado, dados el aumento de procedimientos de intervención coronaria percutánea (ICP) y los estudios que recomiendan su prolongación<sup>4–7</sup>. Para evitar eventos adversos periprocedimiento, es importante conocer la idoneidad de interrumpir el tratamiento antitrombótico y el momento exacto, en caso de que se requiera, de suspenderlo. De hecho, la decisión de retirar o mantener dicho tratamiento está determinada por la interacción entre el riesgo trombotico del paciente y el riesgo hemorrágico de la intervención<sup>8–10</sup>.

Se han publicado varios documentos y posicionamientos acerca de la utilización de fármacos antitrombóticos en el periodo perioperatorio en diferentes situaciones clínicas que han intentado simplificar la toma de decisiones en la práctica clínica<sup>11–18</sup>. Entre ellos, un documento de consenso nacional coordinado por el Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología y certificado por más de 20 sociedades científicas españolas acerca del uso perioperatorio/periprocedimiento de los fármacos antitrombóticos<sup>19</sup>. A pesar de estas recomendaciones, se desconoce cuál es el impacto en el «mundo real» de los pacientes tratados con fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios que precisan una intervención. El objetivo del presente estudio es analizar la utilización del tratamiento antitrombótico en una población de pacientes que van a someterse a una cirugía/procedimiento, así como evaluar la implicación que tiene su retirada o mantenimiento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares y/o hemorrágicos.

### MÉTODOS

El registro REQXAA (Registro Español acerca del manejo periCirugía/periprocedimiento de los fármacos Anticoagulantes y Antiagregantes) es un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y multiespecialidad con seguimiento clínico de pacientes en tratamiento antitrombótico (antiagregación plaquetaria y/o anticoagulación) que precisen una cirugía/procedimiento.

### Población del estudio

Se incluyó a pacientes con edad  $\geq 18$  años sometidos a cualquier tipo de intervención (cirugía o procedimiento) en tratamiento

crónico con al menos 1 fármaco antitrombótico oral: antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) o anticoagulante, bien un antagonista de la vitamina K (AVK) como acenocumarol o warfarina, bien un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán. Los criterios de exclusión fueron la ausencia de consentimiento informado y/o la imposibilidad de seguimiento durante los 30 días posteriores a la intervención.

Los datos demográficos, antecedentes clínicos, valores de laboratorio y medicación concomitante se obtuvieron de la anamnesis y la historia clínica de los pacientes antes de la intervención. El riesgo trombotico del paciente y el riesgo hemorrágico de la intervención se definieron según las recomendaciones del documento de consenso español ya descrito<sup>19</sup>. En resumen, se definió el riesgo tromboembólico del paciente en función de las características clínicas (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> para la FA, localización de las prótesis valvulares y comorbilidades asociadas), datos angiográficos (tipo de *stent*) y tiempo desde el evento agudo previo (síndrome coronario, ictus, enfermedad tromboembólica venosa) que indicó el tratamiento antitrombótico. Respecto al riesgo hemorrágico, se consideró en función de las consecuencias que una eventual hemorragia pudiera acarrear: alto si comprometiera la vida del paciente o el resultado de la cirugía; moderado si pudiera aumentar el riesgo de transfusión o reintervención; y bajo si fuera potencialmente controlable (tablas 1 y 2 del material adicional). Se registró si se continuaba o no con el fármaco antitrombótico, así como el tiempo de suspensión hasta el procedimiento, el uso o no de un tratamiento puente, así como el momento de la reintroducción. El uso perioperatorio del fármaco antitrombótico quedó a discreción del facultativo responsable del paciente, sin que los investigadores realizaran ningún tipo de intervención en la decisión de suspender, mantener o reintroducir el tratamiento. Se llevó a cabo un seguimiento clínico durante los primeros 30 días tras la cirugía recogiendo la incidencia de eventos adversos. El estudio fue diseñado para reclutar durante 1 año a todos los pacientes consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión. Sin embargo, debido a las dificultades que la pandemia por COVID-19 supuso para la inclusión y el seguimiento de pacientes, el comité de coordinación decidió prolongar el registro 2 años.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y fue autorizado por el resto de los centros participantes. Todos los pacientes aceptaron su participación por escrito mediante la firma del consentimiento informado para la participación del estudio.

### Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue la incidencia del evento adverso clínico neto a 30 días tras la intervención, definido como el combinado de: mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, trombosis del *stent*, ictus isquémico no fatal (focalidad neurológica causada por evento isquémico), embolia periférica, enfermedad tromboembólica venosa y/o complicaciones hemorrágicas de grado > 2 según la clasificación BARC<sup>20</sup>. El objetivo secundario del estudio fue la incidencia de eventos adversos en función de la idoneidad del tratamiento antitrombótico perioperatorio/periprocedimiento, definido según las recomendaciones del documento de consenso español<sup>19</sup>. En resumen, el documento de consenso propone, entre otras cosas, suspender el tratamiento anticoagulante el mínimo tiempo posible según la farmacocinética del antitrombótico, limitar la utilización de terapia puente a pacientes con alto riesgo tromboembólico, mantener el ácido acetilsalicílico periprocedimiento en la casi

totalidad de las intervenciones (a excepción prácticamente de neurocirugías) y valorar que se mantenga el tratamiento antiagregante plaquetario doble en cirugías de bajo riesgo hemorrágico. El uso apropiado/inadecuado del tratamiento antitrombótico fue valorado por investigadores independientes mediante la aplicación *web QXAAApp*, desarrollada para aplicar las recomendaciones del documento de consenso español<sup>21</sup>.

### Análisis estadístico

Se comprobó la distribución normal de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media ± desviación estándar si cumplían la condición de normalidad o mediante mediana [intervalo intercuartílico] en caso contrario. La asociación entre variables categóricas se comprobó mediante el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher cuando al menos el 25% de los valores presentaban una frecuencia esperada < 5. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para comparar variables cuantitativas con dicotómicas. Se consideraron significativas las diferencias encontradas con una probabilidad de error < 5% ( $p < 0,05$ ). Para identificar todas las variables que tuvieran una asociación independiente de que ocurriera el evento adverso combinado definido como objetivo principal, se construyó un modelo de regresión logística de efectos mixtos que incluía como efectos aleatorios el centro investigador y como covariables, las que resultaron estadísticamente significativas (con una significación de  $p < 0,20$ ) y se consideraron clínicamente relevantes, evitando aquellas que pudieran producir colinealidad. Los datos se expresaron mediante la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95%. Para el análisis de los datos se utilizó el programa STATA versión 17.0 (Stata Corp, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Características basales

Durante el periodo de mayo de 2020 a mayo de 2022, el total de pacientes con datos válidos completos durante el periodo pericirugía/periprocedimiento fue de 1.266 (figura 1 del material adicional). Se obtuvieron datos del seguimiento durante los primeros 30 días tras la intervención de 1.152 pacientes (91,0%). La tabla 1 resume las características basales de la población. La mayoría de los pacientes eran varones (63,5%), con una media de edad de 72,6 años y, en general, presentaban importantes comorbilidades: hipertensión arterial (74,7%), diabetes mellitus (36,6%), antecedente de cardiopatía isquémica (31,8%), FA (43,0%), insuficiencia cardiaca (20,9%) o ictus (16,8%). En cuanto al tratamiento antitrombótico previo a la intervención, 615 pacientes (48,6%) se encontraban anticoagulados, la mayoría por FA (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>,  $3,7 \pm 1,6$ ; HASBLED,  $2,1 \pm 1,1$ ) y el 57,4% de estos con un ACOD. El 53,3% (676) de los pacientes tomaban antiagregantes plaquetarios, principalmente por cardiopatía isquémica (597 con ácido acetilsalicílico, en más del 95% con una dosis < 150 mg). Además, 103 pacientes (8,1%) se encontraban en el momento de la inclusión en tratamiento antiagregante plaquetario doble (la gran mayoría con ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y 24 (1,9%) tomaban tratamientos antiagregante plaquetario y anticoagulante concomitantes.

Respecto al tipo de intervención según la especialidad (tabla 3 del material adicional), los procedimientos relacionados con cardiología intervencionista y cirugía cardiovascular representaron el 35,1%; el resto de las cirugías incluidas mantenían una distribución más homogénea. El 66,7% tenían un riesgo trombotico

**Tabla 1**  
Análisis demográfico de los pacientes incluidos (n = 1.266)

Variable	
Edad (años)	72,6 ± 21,7
Varones	804 (63,5)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	
Fumador activo	245 (19,4)
Hipertensión	946 (74,7)
Dislipemia	799 (63,1)
Diabetes mellitus	463 (36,6)
<b>Comorbilidades</b>	
Cardiopatía isquémica	403 (31,8)
Ictus	213 (16,8)
Enfermedad vascular periférica	202 (16,0)
Insuficiencia cardíaca	265 (20,9)
Fibrilación auricular	545 (43,0)
Portador de válvula mecánica	61 (4,8)
Enfermedad tromboembólica venosa	104 (8,2)
Enfermedad renal crónica	213 (16,8)
EPOC	173 (13,7)
Cáncer	242 (19,1)
Hepatopatía	57 (4,5)
Enolismo activo	81 (6,4)
Anemia	183 (14,5)
Hemorragia previa	87 (6,9)
Diátesis hemorrágica	4 (0,3)
<b>Tratamiento antitrombótico</b>	
Ácido acetilsalicílico	597 (47,2)
Clopidogrel	145 (11,5)
Prasugrel	2 (0,2)
Ticagrelor	25 (2,0)
Acenocumarol/warfarina	262 (20,7)
Dabigatrán	49 (3,9)
Rivaroxabán	71 (5,6)
Apixabán	152 (12,0)
Edoxabán	81 (6,4)
<b>Datos de laboratorio</b>	
Hemoglobina (g/dl)	13,3 ± 2,4
Plaquetas (1.000/μl)	225,2 ± 80,7
ClCr (ml/min)	66,4 ± 22,3

ClCr: aclaramiento de creatinina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

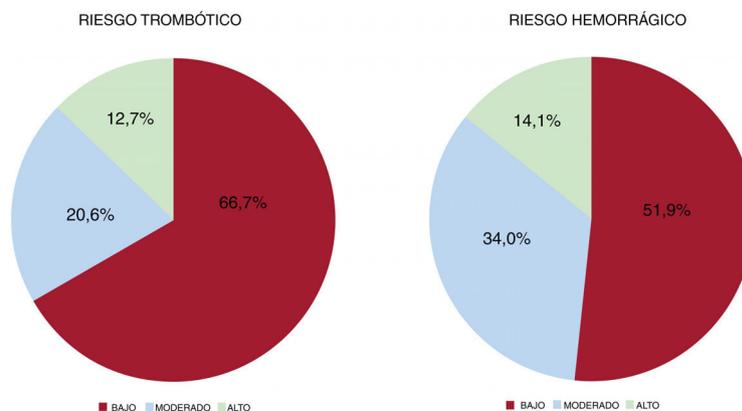
bajo y el 51,9%, un riesgo hemorrágico de la intervención bajo (figura 1).

### Tratamiento antitrombótico perioperatorio/periprocedimiento

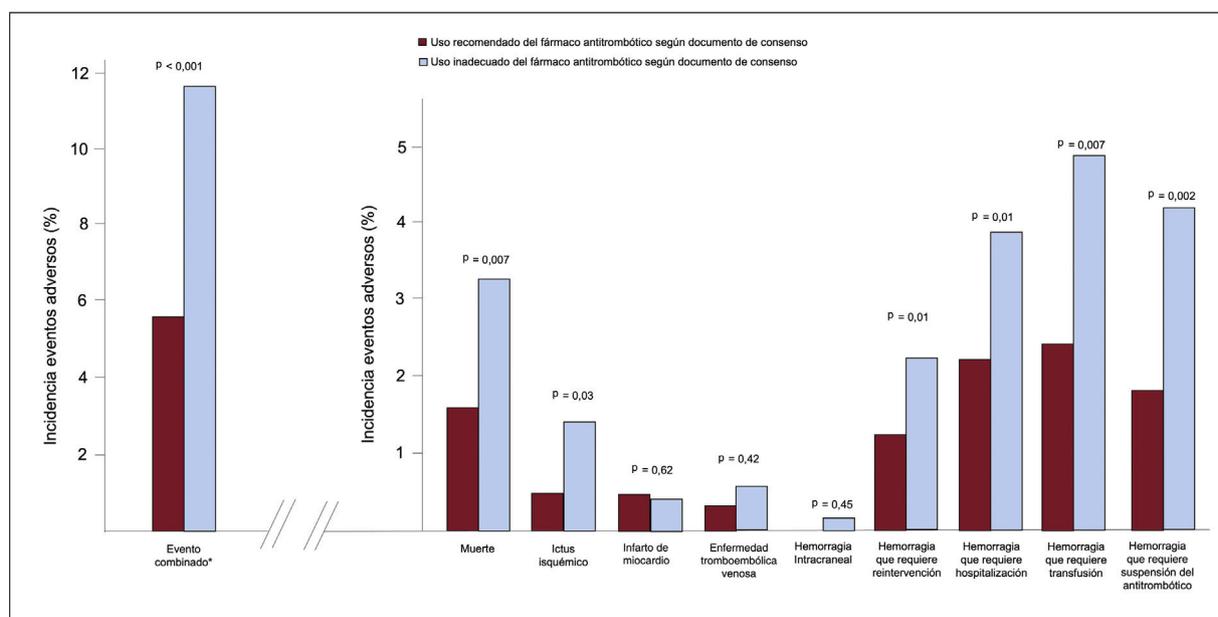
Únicamente en el 57,3% de los pacientes intervenidos fue idóneo el tratamiento antitrombótico (el 62,1% de los pacientes antiagregados y el 49,1% de los anticoagulados). Se dio tratamiento puente periprocedimiento a 238 pacientes (18,8%), la mayoría en tratamiento anticoagulante: 231 (97,1%) con heparina de bajo peso molecular, 5 (2,1%) con heparina no fraccionada y solo a 2 pacientes con antiagregación plaquetaria doble (0,8%) se les administró un antiplaquetario endovenoso (tirofibán). De los 541 pacientes con un uso inadecuado, a 282 (52,1%) se les retiró el fármaco más precozmente de lo recomendado y a 13 (2,4%) de manera más tardía; el fármaco no se retiró cuando así estaba recomendado a 76 (14,0%) y se utilizó terapia puente de manera inapropiada en 170 (31,4%). Los pacientes cuyo tratamiento antitrombótico periprocedimiento se consideró inapropiado tenían con mayor frecuencia antecedentes de insuficiencia cardíaca, FA, anemia y hemorragia; además, estaban en tratamiento crónico con medicación anti-coagulante y presentaron mayor utilización de terapia puente (tabla 4 del material adicional). La incidencia del evento adverso combinado fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con utilización inadecuada (el 11,7 frente al 5,6%;  $p < 0,001$ ), al igual que los eventos tromboticos y hemorrágicos analizados por separado (figura 2).

### Incidencia y factores de riesgo del evento principal

La incidencia del evento combinado definido como objetivo primario del estudio durante los primeros 30 días tras la intervención fue del 7,6% (96 pacientes) (tabla 2). Se valoraron las características epidemiológicas de los pacientes que sufrieron el evento adverso combinado definido en el objetivo principal a 30 días (tabla 3). Estos pacientes presentaron mayor frecuencia de DM, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, cáncer previo y anemia. Además, estaban anti-coagulados con mayor frecuencia y tenían mayores riesgos trombotico y hemorrágico, mayor uso de terapia puente y peor utilización del fármaco antitrombótico periprocedimiento. Respecto al tratamiento antitrombótico perioperatorio, 60 de los 541 pacientes con uso inadecuado sufrieron el evento combinado. De estos, 31 (51,7%) pertenecían al grupo de tratamiento puente (inapropiado); 18 (30%), al de retirada antes de tiempo/reintroducción tardía y 11 (18,3%), al de falta de retirada (no hubo eventos entre los pacientes con retirada tardía). Para valorar el impacto



**Figura 1.** Riesgos trombotico y hemorrágico de los pacientes incluidos en el estudio.



**Figura 2.** Eventos isquémicos y hemorrágicos durante los primeros 30 días tras la intervención, en función del uso recomendado o inadecuado del fármaco antitrombótico según el documento de consenso español<sup>19</sup>. \*Evento combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, trombosis del *stent*, ictus isquémico no fatal, embolia periférica, enfermedad tromboembólica venosa y/o complicaciones hemorrágicas de grado > 2 según la clasificación BARC (Bleeding Academic Research Consortium)<sup>20</sup>.

individual de estos factores, se construyó un modelo de regresión logística de efectos mixtos que incluyó como efectos aleatorios el centro investigador y como covariables, las que resultaron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes del análisis univariado (figura 3). Así, tanto el riesgo trombótico alto (*odds ratio* [OR] = 3,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,08–5,97) como un uso inadecuado del fármaco antitrombótico periprocedimiento (OR = 2,65; IC95%, 1,64–4,30) resultaron factores independientes de la aparición del evento adverso combinado definido como objetivo principal.

**Tabla 2**

Eventos adversos durante los primeros 30 días tras la intervención (n = 1.266)

Evento adverso	n (%)
Objetivo principal*	96 (7,6)
<i>Objetivos secundarios</i>	
Muerte	27 (2,1)
Muerte cardiovascular	6 (0,5)
Ictus isquémico	10 (0,8)
Embolia periférica	4 (0,3)
Infarto de miocardio	5 (0,4)
Trombosis del <i>stent</i>	0 (0,0)
Enfermedad tromboembólica venosa	5 (0,4)
Hemorragia intracraneal	1 (0,1)
Hemorragia que requiere reintervención	20 (1,6)
Hemorragia que requiere hospitalización	34 (2,7)
Hemorragia que requiere transfusión	41 (3,2)
Hemorragia que requiere suspensión del tratamiento	32 (2,5)
Suspensión/retraso de la intervención	14 (1,1)
Hemorragia BARC > 2	58 (4,6)

BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

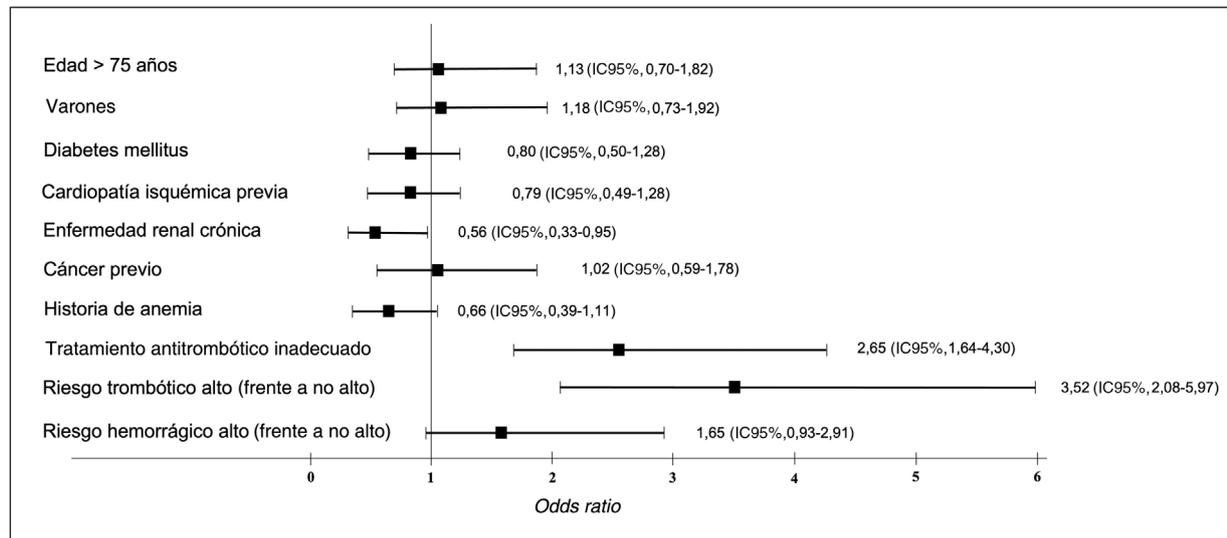
\* Objetivo principal definido como la combinación de muerte de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, trombosis del *stent*, ictus isquémico no fatal, embolia periférica, enfermedad tromboembólica venosa y/o complicaciones hemorrágicas de grado  $\geq 2$  según la clasificación BARC<sup>20</sup>.

## DISCUSIÓN

Los resultados del registro REQXAA muestran que, en pacientes en tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario crónico que precisaron algún tipo de cirugía o procedimiento, la adherencia en el «mundo real» a las recomendaciones y los consensos actuales acerca de su uso perioperatorio es baja. Es interesante que los pacientes con una utilización inadecuada del tratamiento antitrombótico periprocedimiento tengan más del doble de riesgo de sufrir algún evento adverso (isquémico o hemorrágico) tras la intervención (figura 4).

El incremento de pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios que podrían requerir a lo largo de su vida un procedimiento o cirugía ha hecho que muchas sociedades científicas hayan coordinado diferentes posicionamientos sobre el uso de estos tratamientos publicados en los últimos años<sup>11–18</sup>. Sin embargo, muchas de las recomendaciones de estos documentos de consenso están limitadas por la falta de evidencia científica, por lo que su aplicación puede resultar heterogénea. De ahí la importancia de evaluar no solo su adherencia, sino también si dicho cumplimiento se asocia con una menor incidencia de eventos adversos tras la intervención.

Existen pocos registros en la literatura que hayan estudiado la implementación local de protocolos de uso perioperatorio del tratamiento antitrombótico. En el estudio de Rossini et al., se evaluó el impacto de un documento de consenso italiano para la utilización periprocedimiento del tratamiento antiagregante plaquetario<sup>13,22</sup>. En este registro, la adherencia al consenso italiano alcanzó el 85%, aunque el estudio no fue diseñado para valorar si la aplicación de su consenso se asociaba con menos eventos cardiovasculares. Este porcentaje contrasta con el obtenido en nuestro registro, en el que solo el 57,3% de los pacientes recibió un tratamiento acorde con las recomendaciones del documento de consenso español. Este porcentaje varía en función del tratamiento antitrombótico, puesto que la tasa de adherencia es menor en pacientes anticoagulados (49,1%) que en los antiagregados (62,1%). El hecho de que para casi la mitad de los pacientes el tratamiento antitrombótico no fuera apropiado según las recomendaciones resulta más llamativo, dado que globalmente el riesgo de los



**Figura 3.** Factores independientes del riesgo de que ocurra el evento combinado (ajustado según variables estadísticamente significativas y clínicamente relevantes del análisis univariado). Los resultados se presentan como *odds ratio* y su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

pacientes incluidos en nuestro registro se consideró bajo. El 12,7 y el 14,1% de los pacientes tenían riesgos trombotico y hemorrágico altos, respectivamente, y es para ellos que en general los posicionamientos publicados presentan recomendaciones más controvertidas que requieren individualizar el tratamiento antitrombótico. Son varias las razones que pueden explicar esta diferencia. Entre ellas, hay que considerar una mayor dificultad en el ajuste de los fármacos anticoagulantes (cifras de INR previas con acenocumarol o warfarina, función renal con los ACOD, etc.), en comparación con los pacientes antiagregados. Para estos, sobre todo pacientes en monoterapia con ácido acetilsalicílico a dosis < 150 mg/día (la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro registro) y antecedentes de ICP, la mayoría de los posicionamientos coinciden en mantener este tratamiento durante el periodo perioperatorio<sup>23,24</sup>.

Una de las principales causas del uso inapropiado de los fármacos antitrombóticos perioperatorio y periprocedimiento es la sobreutilización del tratamiento puente, que además se ha relacionado con mayor incidencia de eventos adversos, fundamentalmente hemorrágicos<sup>25</sup>. Así, en el estudio de Ferrandis et al. en pacientes en tratamiento crónico con ACOD que precisaron una cirugía mayor, la administración de tratamiento puente alcanzó al 35% de los pacientes, lo que se asoció con una mayor incidencia de eventos hemorrágicos, sin diferencias en los eventos tromboticos<sup>26</sup>. Estos datos se confirman en el trabajo de Douketis et al. que incluyó a más de 3.000 pacientes con FA no valvular en tratamiento con ACOD sometidos a un procedimiento o intervención<sup>27</sup>. En ese estudio, una estrategia sin tratamiento puente se asoció con menores tasas de eventos hemorrágicos o tromboembólicos. La evidencia acerca de la falta de eficacia del tratamiento puente se ha objetivado en algunas intervenciones que en principio podrían suponer mayor controversia sobre el tratamiento antitrombótico periprocedimiento, como la ablación de venas pulmonares en pacientes con FA o en otras situaciones fuera del perioperatorio, como por ejemplo tras un ictus antes de iniciar un ACOD<sup>28,29</sup>. En nuestro registro, el 18,8% de los pacientes recibieron tratamiento puente durante el periodo perioperatorio (porcentaje que alcanza el 35,3% entre los pacientes anticoagulados).

En nuestro estudio, y a pesar de que los pacientes presentaron en su gran mayoría un riesgo trombotico y hemorrágico bajos, la incidencia a 30 días del evento combinado principal fue del 7,6%,

no tan baja como se podría esperar. Hay que destacar este hallazgo, considerando la gran cantidad de pacientes en tratamiento antitrombótico que requieren cirugía en algún momento de su vida. Tras realizar el ajuste estadístico, el uso inadecuado del tratamiento antitrombótico perioperatorio y un riesgo trombotico alto son los 2 factores independientes de riesgo de que se produzca algún tipo de evento durante los primeros 30 días tras la intervención. Este hallazgo refuerza la importancia de una correcta adherencia a las recomendaciones, y no solo con los pacientes en alto riesgo, para reducir la incidencia de eventos adversos.

### Limitaciones

Este estudio tiene una serie de limitaciones; la principal de ellas es inherente a cualquier análisis observacional: el estudio no es de un diseño experimental con el que aleatorizar a los pacientes a un determinado uso perioperatorio del tratamiento antitrombótico, por lo que los resultados acerca de la incidencia de eventos adversos y la implicación de suspender o mantener el tratamiento han de tomarse con cautela. Por otro lado, puesto que el estudio se realizó durante la pandemia de la COVID-19, en ocasiones hubo dificultades para conseguir todos los datos y las variables de los pacientes, así como su seguimiento a 30 días. A pesar de estas limitaciones, refuerzan los resultados del estudio el hecho de que sea un registro multicéntrico, en el que profesionales de múltiples especialidades han contribuido al reclutamiento de pacientes, y que la recogida de la información fue prospectiva y sistemática.

### CONCLUSIONES

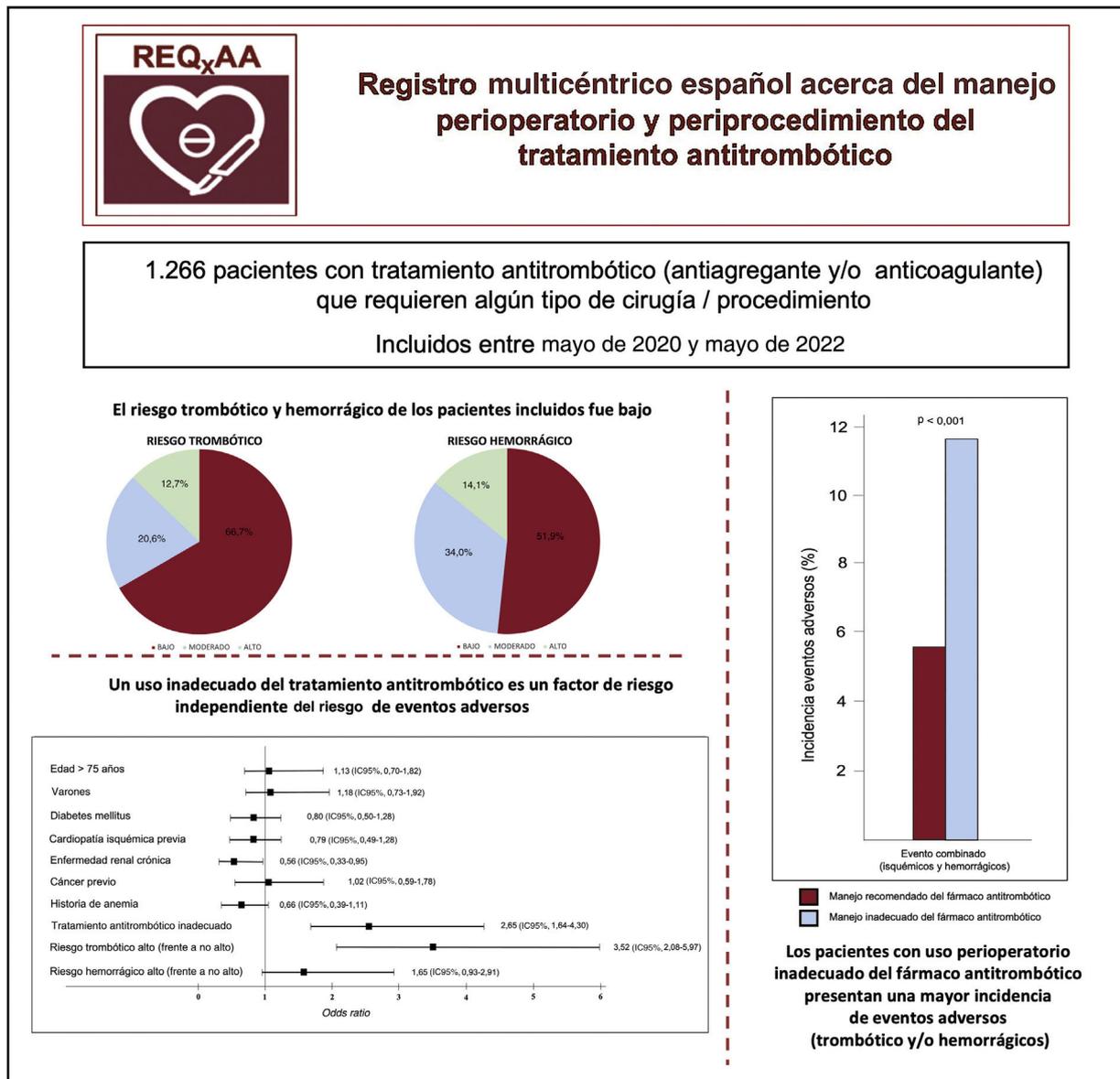
Los resultados del registro REQXAA demuestran que, a pesar de las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas para el tratamiento antitrombótico perioperatorio, la implementación en el «mundo real» es escasa. Además, un uso inapropiado en este contexto se asocia con un aumento de la incidencia de eventos adversos, tanto isquémicos como hemorrágicos. Es fundamental insistir en una correcta utilización de los tratamientos antiagregante plaquetario y anticoagulante implementando protocolos locales para reducir las complicaciones perioperatorias.

**Tabla 3**Análisis en función de la incidencia del evento combinado<sup>a</sup> durante los primeros 30 días tras la intervención

Variable	Sin evento combinado (n=1.056)	Evento combinado (n=96)	p
Edad $\geq$ 75 años	476 (45,6)	52 (54,2)	0,11
Varones	677 (64,1)	57 (59,4)	0,34
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Fumador activo	206 (24,2)	23 (23,9)	0,54
Hipertensión	799 (75,7)	81 (84,4)	0,31
Dislipemia	680 (64,4)	60 (62,5)	0,27
Diabetes mellitus	384 (36,4)	44 (45,8)	0,02
<i>Comorbilidades</i>			
Cardiopatía isquémica	338 (32,0)	40 (41,7)	0,02
Ictus	178 (17,0)	19 (19,8)	0,13
Enfermedad vascular periférica	161 (15,2)	31 (32,3)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	225 (21,3)	20 (20,8)	0,58
Fibrilación auricular	511 (48,4)	37 (38,5)	0,13
Portador de válvula mecánica	44 (4,2)	13 (13,5)	< 0,001
Enfermedad tromboembólica venosa	87 (8,4)	10 (10,4)	0,45
Enfermedad renal crónica	173 (16,4)	31 (32,3)	< 0,001
EPOC	148 (14,0)	16 (16,7)	0,65
Cáncer	208 (19,7)	22 (22,9)	0,002
Hepatopatía	47 (4,4)	5 (5,2)	0,14
Enolismo activo	69 (6,5)	10 (10,4)	0,14
Anemia	147 (13,9)	28 (29,2)	< 0,001
Hemorragia previa	73 (6,9)	9 (9,3)	0,11
Diátesis hemorrágica	4 (0,4)	0 (0,0)	0,80
<i>Tratamiento antitrombótico</i>			
Antiagregantes plaquetarios	585 (55,4)	48 (50,0)	0,54
Ácido acetilsalicílico	517 (49,0)	44 (45,4)	0,50
Clopidogrel	124 (11,7)	14 (14,6)	0,75
Prasugrel	1 (0,1)	1 (1,0)	0,16
Ticagrelor	20 (1,9)	5 (5,2)	0,13
TAPD (total)	89 (8,5)	13 (13,5)	0,13
Anticoagulación	511 (48,4)	57 (59,4)	0,03
Acenocumarol/warfarina	211 (20,1)	27 (27,8)	0,17
ACOD (total)	286 (27,1)	25 (26,0)	0,78
Dabigatrán	43 (4,1)	1 (1,0)	0,14
Rivaroxabán	49 (4,6)	10 (10,4)	0,05
Apixabán	131 (12,4)	6 (6,2)	0,07
Edoxabán	63 (6,0)	8 (8,3)	0,37
Tratamiento puente (heparina)	190 (18,0)	38 (39,6)	< 0,001
Uso inadecuado del tratamiento antitrombótico <sup>b</sup>	454 (43,0)	60 (62,5)	< 0,001
<i>Datos de laboratorio</i>			
Hemoglobina (g/dl)	13,4 $\pm$ 2,3	11,9 $\pm$ 2,3	< 0,001
Plaquetas (1.000/ $\mu$ l)	224,1 $\pm$ 78,1	247,8 $\pm$ 109,9	0,06
ClCr (ml/min)	67,3 $\pm$ 21,9	56,7 $\pm$ 26,3	< 0,001
<i>Riesgo de la intervención</i>			
Riesgo trombótico alto (frente a bajo-moderado)	124 (11,7)	31 (32,3)	< 0,001
Riesgo hemorrágico alto (frente a bajo-moderado)	150 (14,2)	21 (21,9)	0,03

ClCr: aclaramiento de creatinina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

<sup>a</sup> Evento combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, trombosis del *stent*, ictus isquémico no fatal, embolia periférica, enfermedad tromboembólica venosa y/o complicaciones hemorrágicas de grado > 2 según la clasificación BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)<sup>20</sup>.<sup>b</sup> Según las recomendaciones del documento de consenso español<sup>19</sup>.



**Figura 4.** Figura central. Resultados del estudio REQXAA: registro observacional prospectivo acerca de la utilización del tratamiento antitrombótico durante el periodo perioperatorio y periprocedimiento en el «mundo real».

## AGRADECIMIENTOS

El Comité Coordinador del registro REQXAA quiere agradecer a todos los investigadores ([material adicional](#)) que han participado en la inclusión de pacientes en el estudio.

## FINANCIACIÓN

Estudio sin financiación.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

D. Vivas y M. Anguita-Gámez han contribuido de igual manera al manuscrito. Todos los autores cumplen con los siguientes requisitos: *a)* contribuyeron sustancialmente a la concepción y el diseño del estudio, adquisición de datos o su análisis e interpretación; *b)* redactaron el artículo y/o hicieron una revisión

crítica de su contenido intelectual; *c)* dieron la aprobación final a la versión que se publicará, y *d)* accedieron a asumir responsabilidades sobre todos los aspectos del artículo y a investigar y resolver cualquier cuestión relacionada con la exactitud y la veracidad de cualquier parte del trabajo.

## CONFLICTO DE INTERESES

D. Vivas: honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb y Ferrer. R. Ferrandis: honorarios por ponencias de LFB, CSL Behring y Octapharma. M. Anguita: honorarios por ponencias de Eli Lilly & Co, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb y Novartis; labores de consultoría para Eli Lilly & Co, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb y Novartis. I. Egocheaga: honorarios por ponencias de Boehringer Ingelheim, AstraZeneca; labores de consultoría para

AstraZeneca; apoyo para asistencia a congresos de Novartis. A. Abad-Motos: apoyo para asistencia a congresos de Vifor, Edwards. E. Figuero: honorarios por ponencias de Oral-B, Colgate, Johnson & Johnson, Sociedad Española de Periodoncia (SEPA), Sociedad Irlandesa de Periodoncia, Asociación Ucraniana de Periodoncia, Asociación Dental Francesa de Periodoncia; becas de investigación de Dentaid, Lacer, Universidad de Bristol; apoyo para asistencia a congresos de SEPA, Federación Europea de Periodoncia, Sociedad Irlandesa de Periodoncia y Asociación Dental Francesa de Periodoncia. N. Bouzó-Molina: apoyo para asistencia a congresos de MSD. J. Torres: honorarios por ponencias de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly & Co, Novartis, Pfizer y Rovi. M.J. Descalzo: honorarios por ponencias de GlaxoSmithKline; apoyo para asistencia a congresos de Daiichi Sankyo. E. Martín-Rioboo: honorarios por ponencias de Servier, Ferrer, Boehringer Ingelheim. F. Marín: honorarios por ponencias de AstraZeneca y Boehringer Ingelheim; labores de consultoría para Boehringer Ingelheim; becas de investigación de AstraZeneca, Ferrer y BMS; apoyo para asistencia a congresos de Esteve y Novo Nordisk; participación en comités de asesoramiento o monitorización de datos de seguridad de AFNET. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Cada vez es mayor el número de pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios que en algún momento de su vida requieren una intervención.
- Existen multitud de documentos avalados por sociedades científicas con recomendaciones acerca del uso perioperatorio del tratamiento antitrombótico, pero se desconoce su impacto en el «mundo real».

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La implementación de recomendaciones acerca del tratamiento antitrombótico perioperatorio en el «mundo real» es escasa.
- Un uso inadecuado del tratamiento antitrombótico perioperatorio/periprocedimiento se asocia con un incremento de eventos adversos tanto tromboticos como hemorrágicos.
- Es fundamental incidir en el conocimiento y la utilización correcta del tratamiento antitrombótico durante el periodo perioperatorio/periprocedimiento para reducir complicaciones tras la intervención.

### ANEXO A. LISTA DE LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES (IP) DE CADA CENTRO PARTICIPANTE

Los autores garantizan que los siguientes investigadores se hacen responsables de los datos contenidos en este trabajo:

Hospital Clínico San Carlos, Madrid. David Vivas (IP).

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Raquel Ferrandis (IP).

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. Francisco Marín (IP).

Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Beatriz Nozal-Mateo (co-IP), Ane Abad-Motos (co-IP).

Facultad de Odontología, Universidad Complutense, Madrid. Elena Figuero (IP).

Facultad de Odontología, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. Rafael Gómez de Diego (IP).

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Manuel Anguita (IP).

Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid. Nuria Bouzó-Molina (IP).

Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante. Teresa Lozano (IP).

Hospital Universitario La Paz, Madrid. Carlos Álvarez (IP).

Hospital Universitario de Jaén. Javier Torres (IP).

Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga. María José Descalzo-Pulido (IP).

Hospital General Universitario, Valencia. Juan Carlos Catalá (co-IP), Francisco Ridocci (co-IP).

Unidad de Gestión Clínica de Atención Primaria Poniente, Córdoba. Enrique Martín-Rioboo (IP).

Centro de Salud Isla de Oza, Madrid. Isabel Egocheaga (IP).

Centro de Salud Palma Norte, Madrid. Francisco Javier Torres-Martínez (IP).

Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante. Alejandra Molines-Cantó (IP).

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. Rocío Rodríguez-Contreras (IP).

Hospital Universitario La Zarzuela, Madrid. Juan José Sánchez-Palomo (IP).

### ANEXO B. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.01.011>

### BIBLIOGRAFÍA

- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826–3924.
- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Beckman JA, Bangalore S, Berger JS. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2018;104:1180–1186.
- Sociedad Española de Calidad Asistencial. Atlas del mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. Disponible en: <https://anticoagulados.info/wp-content/uploads/2021/11/Atlas-mal-control-anticoagulaci%C3%B3n-con-AVK.pdf>. Consultado 6 Nov 2022.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39:118–177.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention: 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714–1722.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *First update 2016 Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:332–395.
- Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:37–57.
- Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llaú JV. Clinical practice guidelines for the perioperative management of antiplatelet therapy in noncardiac surgery (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011;58:243–250.

12. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation*. 2013;128:2785–2798.
13. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, 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.
14. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*. 2016;14:875–885.
15. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for perioperative 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;69:871–898.
16. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and perioperative setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e604–e633.
17. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612–1676.
18. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chests Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.025>.
19. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Perioperative and Perioperative 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, SERVEL. *SECOT y AEU Rev Esp Cardiol*. 2018;71:553–564.
20. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
21. QxAApp. Disponible en: <http://qxaapp.secardiologia.es/>. Consultado 7 Dic 2022.
22. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, et al. Antiplatelet therapy and outcome in patients undergoing surgery following coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:E13–E25.
23. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, et al. A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery: Surgery After Stenting 2. *JACC Cardiovasc Inter*. 2018;11:417–434.
24. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494–1503.
25. Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, et al. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb Haemost*. 2015;114:423–431.
26. Ferrandis R, Llau JV, Sanz FJ, et al. Perioperative Direct Oral Anticoagulant Management: the RA-ACOD prospective, multicentre real-world registry. *TH Open*. 2020;4:e127–e137.
27. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1469–1478.
28. Asad ZUA, Akhtar KH, Jafry AH, et al. Uninterrupted versus interrupted direct oral anticoagulation for catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:1995–2004.
29. Tokunaga K, Yasaka M, Toyoda K, et al. Bridging Therapy with Heparin Before Starting Rivaroxaban in Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2022;86:958–963.