

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Continuación de terapia antiplaquetaria y el riesgo de sangrado en cirugías gastrointestinales. Revisión sistemática y Meta-análisis.

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Castillo Chinchay, Synthya Alessi

Jurado Evaluador:

Presidente: Acevedo Valdiviezo Julio Cesar

Secretario: Bustamante Cabrejo Alexander David

Vocal: Arroyo Rubio Mick Daldo

Asesor:

Caballero Alvarado, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 29/08/2023

Continuación de terapia antiplaquetaria y el riesgo de sangrado en cirugías gastrointestinales. Revisión sistemática y Meta-análisis

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	3%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	Submitted to ucol Trabajo del estudiante	1%
5	scientiasalut.gencat.cat Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%


Prof. Asesorado: [Nombre]
Código: [Código]
Fecha: [Fecha]
Asesor

Declaración de originalidad

Yo, **José Antonio Caballero Alvarado**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “**Continuación de la terapia antiplaquetaria y el riesgo de sangrado en cirugías gastrointestinales: Revisión sistemática y Meta-análisis**”, del autor **Synthya Alessi Castillo Chinchay**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 11%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 30 de agosto de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 30 de agosto del 2023

ASESOR

AUTOR

Dr. Jose Antonio Caballero Alvarado

Synthya Alessi Castillo Chinchay

DNI: 18886226

70971180

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

FIRMA



DEDICATORIA

A mis padres y hermanas, por ser el motor e impulso de mis sueños y por haber confiado en mí en este largo camino, aquí su doctora.

A mis sobrinos, por ser ese pedazo de infancia que me recuerdan mis sueños y metas.

A mis mejores amigas, por ser mi soporte en los momentos de crisis y haberme encontrado en la vida universitaria.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor y gran ejemplo como médico y docente, por haberme acompañado en esta etapa de tesista y haberme permitido disfrutarla, siempre mi admiración para usted maestro.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	7
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	10
III. HIPÓTESIS	10
IV. OBJETIVOS	10
V. MATERIALES Y MÉTODOS	11
5.1. Diseño del estudio: revisión sistemática.	11
5.2. Población, muestra y muestreo:	11
5.4. Operacionalización de variables	12
5.5. Procedimientos y metodología	14
Se realizó la inscripción, presentación y aprobación del proyecto de investigación.....	14
5.5.1. Búsqueda electrónica:	14
5.6. Procesamiento y análisis estadístico	17
La información obtenida de los estudios, se almacenó y procesó mediante el software RevMan 5.4.1, previamente instalado. Los efectos se informaron como riesgo relativo, diferencia de medias y sus IC del 95%.	17
La calidad de la evidencia se evaluó mediante a la metodología GRADE que abarca 5 ítems: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. La calidad de la evidencia se evaluó por resultado y se describirá en las tablas de resumen de resultados (SoF); se utilizó GRADEpro GDT para crear las tablas SoF. La elaboración del informe siguió las directrices PRISMA.	17
5.7. Aspectos éticos	17
VI. RESULTADOS	17
VII. DISCUSIÓN	33
VIII. CONCLUSIONES	36
IX. RECOMENDACIONES	36
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	40

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los fármacos antiplaquetarios (APT) como la aspirina o el clopidogrel, son ampliamente utilizados para evitar eventos tromboembólicos. Tomar terapia con APT podría ocasionar problemas si una persona necesita una cirugía ya que podría generar sangrado, sin embargo, aún no está claro si los APT deben continuar o suspenderse temporalmente, por lo cual esta revisión analiza si la continuación de APT en cirugías gastrointestinales incrementa el riesgo de sangrado perioperatorio.

OBJETIVO: Comparar el riesgo de hemorragia perioperatoria entre los pacientes con terapia antiplaquetaria continua y los que no tomaban medicación antiplaquetaria continua y se sometieron a una cirugía gastrointestinal.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis extraídos de 6 bases de datos mediante una estrategia de búsqueda. Tres autores realizaron la selección de estudios, extracción de información y evaluación del riesgo de sesgo de manera independiente. Se utilizaron herramientas como Risk of Bias 2.0 (RoB2) y ROBINS-I para evaluar los sesgos de las ECAs y cohortes respectivamente.

RESULTADOS: Incluimos 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y 8 cohortes. La media de pérdida sanguínea fue 18.35 menos para el grupo que continuó APT (MD -18.35; IC 95% -31.90 a -4.80; $p=0.008$). El sangrado posoperatorio en el grupo que continuó APT fue 138 % mayor en comparación con el grupo sin terapia APT (RR 2.38; IC 95% 1.32 a 4.32; $p=0.004$). Hubo 0.96 días más de hospitalización en aquellos que continuaron APT respecto al grupo control. Los desenlaces de tiempo operatorio, transfusión sanguínea, re-operación, muerte intrahospitalaria y eventos tromboembólicos no fueron estadísticamente significativos.

CONCLUSIONES: En general la interrupción de APT podría generar menor riesgo de sangrado.

PALABRAS CLAVE: antiplaquetarios, aspirina, clopidogrel, sangrado, hemorragia, cirugía gastrointestinal

ABSTRACT

INTRODUCTION: Antiplatelet drugs (APT) such as aspirin or clopidogrel are widely used to prevent thromboembolic events. Taking APT therapy could cause problems if a person needs surgery as it could lead to bleeding, however it is not yet clear whether APTs should be continued or temporarily stopped, so this review looks at whether continuing APT in gastrointestinal surgeries increases the risk of perioperative bleeding.

OBJECTIVE: Our study aimed to compare the risk of intraoperative or postoperative bleeding between patients on continuous antiplatelet therapy and those not taking continuous antiplatelet medication and who underwent gastrointestinal surgery.

MATERIALS AND METHODS: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) and intervention cohorts, extracted from 6 databases using a search strategy, was performed. Three authors independently performed study selection, data extraction, and risk of bias assessment. Tools such as Risk of Bias 2.0 (RoB2) and ROBINS-I were used to assess the biases of the RCTs and cohorts respectively.

RESULTS: We included 2 randomized clinical trials (RCTs) and 8 cohorts. Mean blood loss was 18.35 less for the group that continued APT (MD -18.35; 95% CI -31.90 to -4.80; $p=0.008$). Postoperative bleeding in the group that continued APT was 138% greater compared to the group without APT therapy (RR 2.38; 95% CI 1.32 to 4.32; $p=0.004$). There were 0.96 more days of hospitalization in those who continued APT compared to the control group. The outcomes of operating time, blood transfusion, re-operation, in-hospital death, and thromboembolic events were not statistically significant.

CONCLUSIONS: In general, the interruption of APT could generate a lower risk of bleeding.

KEY WORDS: antiplatelet drugs, aspirin, clopidogrel, bleeding, hemorrhage, gastrointestinal surgery

I. INTRODUCCIÓN

El incremento de las enfermedades cardiovasculares ha generado un aumento en el consumo de fármacos antitrombóticos, y dentro de este grupo se incluye a los antiplaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos, los cuales son usados principalmente en el área de cardiología, pero también cumplen un rol importante en el área quirúrgica. Los fibrinolíticos degradan los trombos y son utilizados generalmente de emergencia, los antiplaquetarios y anticoagulantes se utilizan a largo plazo para la prevención de la trombosis (1).

Los antiplaquetarios (AP) son fármacos que reducen el riesgo de formación de coágulos sanguíneos, por ello se prescriben habitualmente en pacientes con cardiopatía, angina inestable, portadores de stents coronarios, en aquellos que han sufrido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) o se han sometido a cirugías cardíacas (2-4).

Algunos de los fármacos antiplaquetarios utilizados son: ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, dipiridamol y ticlopidina, que actúan sobre diferentes receptores plaquetarios y vías para inhibir su función. El mecanismo de acción del AAS es inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa-1 y 2 y, por tanto, la síntesis de tromboxano A₂. El clopidogrel, prasugrel y ticagrelor, actúan inhibiendo la vía de adenosin difosfato (ADP), bloqueando el receptor plaquetario P_{2Y12} (5, 6).

El efecto inhibitor del ácido acetilsalicílico (aspirina), está asociado con mayores complicaciones hemorrágicas y transfusiones de sangre intraoperatoria. Debido a estos altos riesgos perioperatorios, los médicos retrasan los procedimientos quirúrgicos con el fin de detener su administración, algunos autores recomiendan una suspensión de 7 a 10 días, previos a una cirugía electiva (7). Un aspecto a tener en cuenta es que, los pacientes con bajo riesgo de hemorragia que reciben medicación para la prevención de eventos isquémicos deben continuar con AAS

preoperatoriamente, y solo se debe suspender en procedimientos de alto riesgo hemorrágico como en casos de neurocirugía (8).

La asociación entre clopidogrel y hemorragia en cirugías no cardíacas no está bien definida (9), algunos estudios refieren un aumento del sangrado, pero la mayoría, no muestra diferencias significativas en las complicaciones quirúrgicas, la morbilidad o la mortalidad cuando se continúa con su administración perioperatoriamente (10).

Por otra parte, la terapia con anticoagulación para la prevención del ictus isquémico o tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) está en aumento (11). Actualmente, alrededor de 1 de cada 10 pacientes quirúrgicos se les prescribe anticoagulación crónica (12). Dentro de los más utilizados se encuentran los antagonistas de la vitamina K (warfarina), los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxabán), estos dos últimos grupos pertenecientes a los anticoagulantes orales directos (ACOD), que no han mostrado grandes diferencias en comparación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

Se deben identificar a los pacientes de alto y bajo riesgo para la toma de decisiones. En los procedimientos de alto riesgo o que requieren de abordaje abierto (artroplastias totales de cadera y rodilla, cirugía mayor abdominal o pélvica, cáncer) por lo general se acepta la continuación de antitrombóticos (13), en comparación con el abordaje laparoscópico (colecistectomía) que reportó baja frecuencia de trombosis venosa profunda (0,03%) y de embolia pulmonar (0,06%) (14). Aproximadamente el 10-15% de los pacientes deben interrumpir su tratamiento antes de un procedimiento invasivo, esta interrupción incrementa transitoriamente el riesgo de tromboembolismo (15).

Siendo así, en escenarios donde se programan cirugías electivas, existe un periodo de preparación, donde paulatina y temporalmente se suspenden los antitrombóticos (16). Los pacientes que ingresan por emergencia y requieren de alguna cirugía, no pueden esperar a obtener los efectos de la suspensión

de los antitrombóticos, sino que deben recibir una atención inmediata, por tanto, se tiene que actuar rápidamente.

Los eventos hemorrágicos intraoperatorios se definen como el sangrado que no pudo controlarse con técnicas estándares, requirió conversión a un procedimiento abierto o transfusión de sangre perioperatoria. Los eventos hemorrágicos posoperatorios se definen como, sangrado que requirió de reintervención, una transfusión o una prolongación de la estancia hospitalaria (15, 17).

Es interesante que en el estudio de Sánchez et al 2018 (18), no se aconseje suspender el tratamiento con la aspirina porque al parecer existe un efecto rebote, y sumado a la respuesta neuroendocrina del estrés quirúrgico anestésico, motivaría a sucesos cardiovasculares como taquicardia, bradicardia, vasoespasmos, aumento de los factores de la coagulación y disminución de la fibrinólisis, incrementando el riesgo trombotico abrumadoramente.

La decisión sobre el manejo antitrombótico, primero debe basarse en una estrategia de evaluación del estado preoperatorio del paciente, incluyendo su régimen terapéutico, complejidad quirúrgica, ventajas, desventajas y riesgos perioperatorios. Por ello, es importante conocer las complicaciones preoperatorias y postoperatorias, siendo las más temidas la hemorragia y los eventos tromboembólicos, además del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, shock séptico, que en el peor de los casos podría culminar con la muerte inmediata o en los siguientes 30 días (11, 14, 16).

Los eventos hemorrágicos mayores, es decir aquellos que no pueden ser controlados, pueden presentarse intraoperatorios o postoperatorios, y tienen una mortalidad del 6 al 10%. En casos de cirugías con riesgo de hemorragia intermedio o alto, se deben suspender los antitrombóticos por el menor tiempo posible y reanudarse en el postoperatorio cuando se haya controlado la hemostasia, por ejemplo, en caso de la aspirina y el ticagrelor requieren

una suspensión de 3 a 5 días, el clopidogrel 5 días y el prasugrel 7 días (6, 16, 17).

Este estudio es llevado a cabo con la finalidad de contribuir con la investigación científica necesaria, sumar evidencias, unificar criterios y así tomar decisiones más acertadas para el manejo de pacientes que serán sometidos a alguna cirugía gastrointestinal y se encuentren con indicación médica de fármacos APT por alguna comorbilidad requerida. La siguiente revisión sistemática recolecta datos como pérdida sanguínea, tiempo operatorio, transfusión requerida, re-operación, entre otros, que serán comparados entre los diversos estudios incluidos y analizados.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿El uso de fármacos antiplaquetarios incrementan la pérdida de sangre perioperatoria en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales?

III. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis alterna (Ha):

Los fármacos antiplaquetarios incrementan la pérdida de sangre perioperatoria en cirugías gastrointestinales.

3.2. Hipótesis nula (Ho):

Los fármacos antiplaquetarios no incrementan la pérdida de sangre perioperatoria en cirugías gastrointestinales.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

Comparar el riesgo de hemorragia intraoperatoria o postoperatoria entre los pacientes que recibían tratamiento antiplaquetario continuo y los que no tomaban medicación antiplaquetaria continua y fueron sometidos a cirugía gastrointestinal.

4.2. Objetivos específicos:

- Determinar los efectos de la continuación del tratamiento antiplaquetario en los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal.
- Determinar los efectos de la interrupción del tratamiento antiplaquetario en los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal.
- Identificar el momento en que se suspendió el uso de antiplaquetarios previo a la cirugía gastrointestinal.
- Determinar el intervalo de tiempo entre la cirugía y el evento hemorrágico en los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio: revisión sistemática.

5.2. Población, muestra y muestreo:

5.2.1. Población de estudio:

Constituido por estudios de investigación seleccionados de las 6 bases de datos Medline-Ovid, Pubmed, BVS, Web of Science, Embase y Scopus, que determinen si los fármacos antitrombóticos incrementan la pérdida de sangre perioperatoria en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales, y que cumplan con los criterios de selección.

5.2.2. Lugar de estudio: La investigación se realizó mediante una base de análisis con estudios previos. Debido a esto, no será necesario un centro de estudio.

5.2.3. Muestra

- **Unidad de análisis:** Se basa en los estudios previos y originales, recopilados de las bases de datos seleccionadas.

- **Unidad de muestreo:** Artículos originales

- **Tamaño de la muestra:** No aplica

5.3. Criterios de selección:

5.3.1. Criterios de inclusión:

- Se incluyeron estudios en idioma español e inglés, de tipo cohorte y ensayo clínico aleatorizado, con participantes de 18 años o más que contenían un grupo antiplaquetario y un grupo no antiplaquetario, además que no incluyan animales.

5.3.2. Criterios de exclusión:

- Estudios con pacientes sometidos a cirugías no gastrointestinales, cuyos resultados no han sido publicados. Estudios tipo revisiones sistemáticas, casos y controles, una carta, una guía, reportes de casos, resúmenes y cartas del editor.

5.4. Operacionalización de variables

Variables	Tipo	Escala	Índice
Edad	Cuantitativa	Razón	18, 19, 20...años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Tipo de antiplaquetario	Cualitativa politémica	Nominal	Aspirina Clopidogrel Prasugrel Ticlopidine Cilostazol Terapia dual
Pérdida sanguínea perioperatoria	Cuantitativa	Razón	mililitros
Tiempo Operatorio	Cuantitativa	Razón	minutos
Transfusión sanguínea	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Si 2. No

Re operación	Cualitativo dicotómica	Nominal	1.Si 2.No
Estancia hospitalaria	Cualitativo dicotómica	Nominal	1.Si 2.No
Evento tromboembólico	Cualitativo dicotómica	Nominal	1.Si 2.No
Muerte intrahospitalaria	Cualitativo dicotómica	Nominal	1.Si 2.No
Tipo de admisión	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Electiva 2.Emergencia
Tipo de cirugía	Cualitativa politómica	Nominal	Apendicectomía Gastrectomía Intestinal Colorrectal Colecistectomía

5.4.1. Definición de variables

Variable de Intervención

- **Tipo de Antiplaquetario:** Fármacos que previenen la formación de coágulos sanguíneos, actuando en diversas fases de la cascada de COX 1y2 o a nivel de receptores. Algunos conocidos son la aspirina, clopidogrel, prasugrel y ticlopidine (19, 20).

Variables de desenlace

- **Pérdida sanguínea perioperatoria:** se refiere a la cantidad de sangrado en mililitros, considerando bajo riesgo cuando se logra la hemostasia local y no se requiere transfusión. Moderado, si no se lograr la hemostasia local y/o requiere transfusión y/o reintervención. Severo, cuando no se logra la hemostasia local, posible sangrado en un espacio cerrado generando impacto en mortalidad y resultado de la cirugía (6, 21).
- **Tiempo Operatorio:** duración de la cirugía en minutos desde el inicio de la incisión hasta el cierre de la piel.

- **Transfusión sanguínea:** Administración de productos sanguíneos (glóbulos, plasma, plaquetas y crioprecipitado).
- **Re-operación:** Se refiere al reingreso a sala de operaciones por alguna complicación asociada a la cirugía.
- **Estancia hospitalaria:** Se refiere al número de días que permanece un paciente desde el postoperatorio hasta su alta domiciliaria.
- **Evento tromboembólico:** Algún evento tromboembólico, puede ser tromboembolismo venoso profundo, embolismo pulmonar, IAM, ACV.

Covariables

- **Sexo:** Sexo del paciente según su fenotipo
- **Edad:** Edad cronológica según historia clínica del paciente
- **Tipo de cirugía:** procedimientos que abarquen el sistema gastrointestinal como apendicectomías, gastrectomía, intestinales, colorrectales, colecistectomía, anastomosis, ostomías (22).
- **Tipo de admisión:** Procedimientos electivos que pueden esperar días, semanas o meses para llevarse a cabo vs emergentes que deben ser atendidos en minutos u horas (21).

5.5. Procedimientos y metodología

Se realizó la inscripción, presentación y aprobación del proyecto de investigación.

5.5.1. Búsqueda electrónica:

Luego de reunir el equipo de trabajo, se procedió a la búsqueda de artículos del 16 al 30 de julio del 2022, utilizando las estrategias de búsqueda (anexo 1) para las bases de datos de

Pubmed, BVS, Medline-Ovid, Web of Science, Embase y Scopus, así mismo se hizo búsqueda en literatura gris, específicamente en MedRxiv. Los investigadores (SCC y MVS) revisaron los artículos de forma independiente utilizando el software Rayyan QCRI (<http://rayyan.qcri.org/>), luego de eliminar duplicados se revisó el título y resumen. Los estudios relevantes a la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo. Las diferencias en los resultados se trataron con un tercer autor (JCA). Finalmente, los artículos seleccionados fueron almacenados en el software EndNote, el cual será utilizado durante la elaboración del artículo para la citación de las referencias bibliográficas.

5.5.2. Extracción y análisis de los datos

A. Selección de estudios:

Este proceso fue realizado de forma independiente por los investigadores SCC y MVS. Se reportó el proceso de selección mediante un diagrama de selección según las recomendaciones PRISMA.

B. Extracción y manejo de datos:

Se utilizó el software Microsoft Excel 2019 para el registro de los datos relevantes de los estudios seleccionados que cumplen con los criterios de inclusión (Tabla 1 y 2), se obtuvo la información de los párrafos de métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados. Se incluyeron los siguientes incisos: autor / año, lugar de estudio, diseño del estudio, tamaño de muestra, intervención, comparador, fármaco, sexo, promedio de edades, tipo de admisión, tiempo de interrupción de APT, dosis de APT, tiempo de seguimiento y tipo de cirugía.

C. Evaluación del riesgo de sesgo:

La evaluación de riesgo de sesgo se realizó de manera independiente por los investigadores SCC y DLV para cada estudio seleccionado. Para los ECAs, se utilizó la herramienta RoB 2 (23), la cual analiza 5 dominios específicos y uno global, calificando los sesgos como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo poco claro”, los cuales se pueden evidenciar mediante los colores verde, rojo y amarillo respectivamente. Para las cohortes se utilizó la herramienta “Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios: de intervenciones (ROBINS – I) (24), esta escala nos permitió evaluar la calidad de los estudios no aleatorios mediante una encuesta de 7 preguntas correspondiente a sus 7 dominios y uno global, clasificando los sesgos como “bajo riesgo”, “moderado riesgo”, “riesgo severo” y “riesgo crítico”.

D. Medidas del efecto:

Para los datos dicotómicos, se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los datos continuos se analizaron considerando su media aritmética y su desviación estándar.

E. Evaluación de heterogeneidad:

La heterogeneidad entre los estudios se investigó mediante la estadística I^2 y por inspección visual de los funnel plot. Según el Manual Cochrane, se utilizó la interpretación de I^2 : 0% a 40%: podría no ser importante; 30% a 60%: puede representar heterogeneidad moderada; 50% a 90%: puede representar una heterogeneidad sustancial; 75% a 100%: heterogeneidad considerable.

F. Evaluación del reporte de sesgos:

Se planificó evaluar el análisis por funnel plot para evaluar sesgo de publicación, solo si se incluían por lo menos 10 artículos.

G. Síntesis de datos:

El análisis cuantitativo (meta-análisis) de los datos obtenido se ejecutó mediante el software “RevMan5.4.1”.

5.6. Procesamiento y análisis estadístico

La información obtenida de los estudios, se almacenó y procesó mediante el software RevMan 5.4.1, previamente instalado. Los efectos se informaron como riesgo relativo, diferencia de medias y sus IC del 95%.

La calidad de la evidencia se evaluó mediante a la metodología GRADE que abarca 5 ítems: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. La calidad de la evidencia se evaluó por resultado y se describirá en las tablas de resumen de resultados (SoF); se utilizó GRADEpro GDT para crear las tablas SoF. La elaboración del informe siguió las directrices PRISMA.

5.7. Aspectos éticos

La investigación cuenta con la exoneración del comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, por tratarse de un diseño tipo revisión sistemática y no se requirió de una población vulnerable.

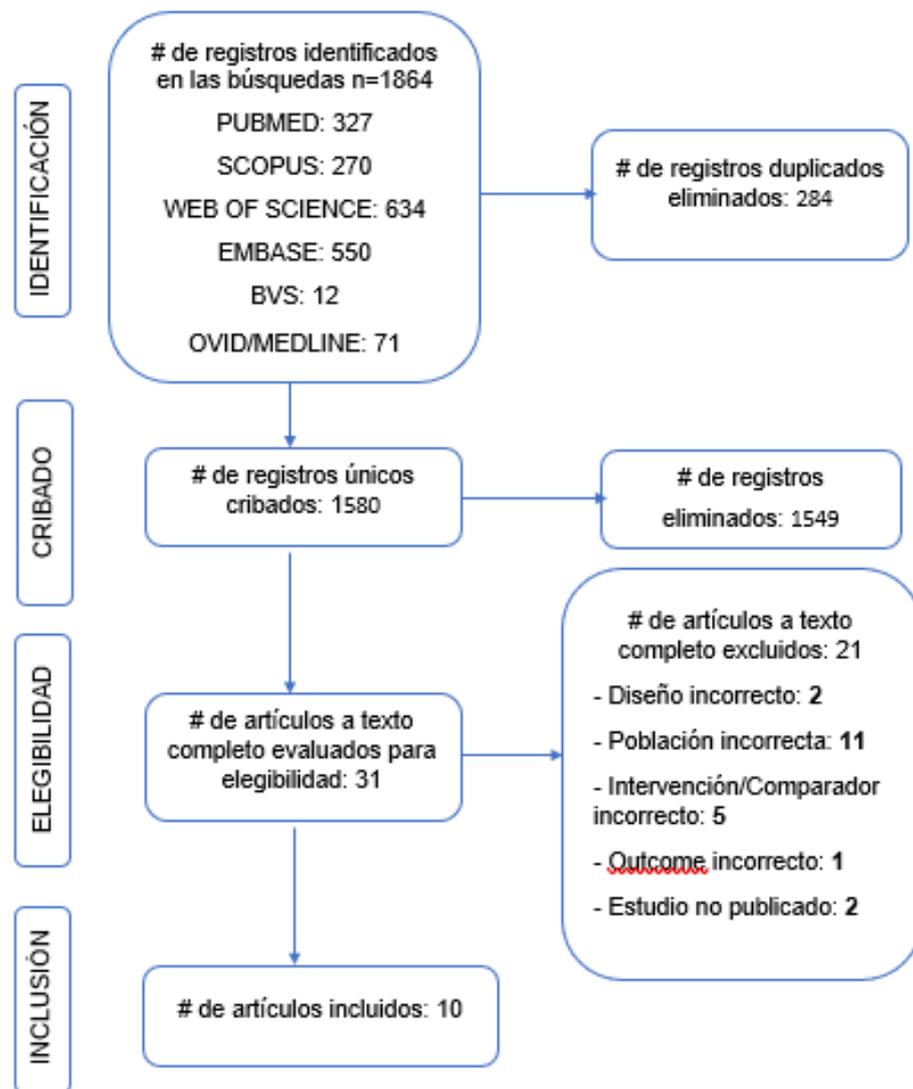
VI. RESULTADOS

6.1. Selección de estudios

El resultado de la búsqueda electrónica en las bases de datos arrojó un total de 1864 artículos, con los cuales se procedió al cribado,

eliminando 284 duplicados, obteniendo 1580 artículos para su tamizaje teniendo en cuenta las coincidencias del título y/o resumen con el tema de investigación en curso, de este proceso se obtuvieron 31 artículos los cuales se buscaron en formato de texto completo. Finalmente 10 artículos fueron incluidos a la revisión sistemática, todo este proceso se encuentra en el diagrama de selección PRISMA (Figura N°1).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios



6.2. Estudios excluidos

Se excluyeron un total de 21 artículos luego de la revisión a texto completo (2, 7, 11, 25-41). De los cuales 11 se debieron a una población incorrecta ya que consideraban otro tipo de cirugías ajenas a lo gastrointestinal, 5 por una intervención y/o comparador incorrecto pues los grupos incluían uso de anticoagulantes o antitrombóticos en general y el objetivo de esta revisión es evaluar solo a los APT, 1 estudio tuvo un resultado errado pues evaluaba la función plaquetaria, 2 estudios se excluyeron por la ausencia de publicación, por último 2 estudios fueron revisiones sistemáticas. (Tabla N°1)

Tabla N°1. Estudios excluidos y sus razones

N°	Autor	Año	País	Diseño del estudio	Motivo de exclusión
1	Ono K.	2018	Japón	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (incluye cirugías hepato-biliares y urológicas)
2	Hill D.	2017	Estados Unidos	Cohorte prospectiva	Estudio no publicado
3	Matsuoka T.	2019	Japón	Cohorte retrospectiva	Intervención y comparador incorrectos (incluye consumo de ACO)
4	Fujikawa T.	2020	Japón	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (Incluye cirugías esofágicas y resecciones HPB). Intervención y comparador incorrectos (incluye consumo de ACO)
5	Joseph A.	2007	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (incluye cirugías no gastrointestinales)
6	Illuminati G.	2013	Italia	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (Incluye cirugías nefrectomías e hysterectomías). Outcome no relevante (el desenlace no concuerda con la pregunta PICO)
7	Lewis SR.	2018	Reino Unido	Revisión sistemática	Diseño de estudio incorrecto
8	Matsuoka T.	2021	Japón	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (pacientes con peritonitis)
9	Fujikawa T.	2013	Japon	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (Incluye cirugías esplenectomía,

					resección hepática)
10	J. Mantz	2011	Francia	ECA	Población incorrecta (incluye cirugías ortopédicas y urológicas)
11	Aoyama, T	2021	Japón	Cohorte retrospectiva	Intervención y comparador incorrectos (Divide en grupos ACO y No ACO)
12	Hada G.	2020	China	Cohorte prospectiva	Intervención y comparador incorrectos (incluye antitrombóticos en general)
13	Cao D.	2021	Nueva York	Cohorte prospectiva	Población incorrecta (incluye cirugías vasculares, ginecológicas y plásticas)
14	Shaheel M.	2014	Irlanda	Revisión sistemática	Diseño de estudio incorrecto
15	Albaladejo P.	2015	Francia	Cohorte prospectiva	Población incorrecta (incluye cirugías torácicas, ortopédicas, vasculares y endoscopías)
16	Fujikawa T.	2014	Japon	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (incluye cirugías esofágicas, pancreáticas, peritonitis)
17	Sahebally SM.	2020	Japon	Cohorte retrospectiva	Intervención y comparador incorrectos (incluye consumo de ACO)
18	Susmallian S.	2020	Israel	Cohorte retrospectiva	Población incorrecta (incluye cirugías bariátricas) e Intervención y comparador ausentes
19	Brox A.	2012	España	Cohorte prospectiva	Estudio no publicado
20	Sueda T.	2022	Japón	Cohorte retrospectiva	Intervención y comparador incorrectos (incluye antitrombóticos en general)
21	Keeler B.	2015	Reino Unido	Cohorte prospectiva	Outcome no relevante: el desenlace no concuerda con la pregunta PICO (evalúa función plaquetaria)

6.3. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron 10 estudios en la revisión sistemática, 2 fueron ECAs (42, 43) y 8 cohortes prospectivas y retrospectivas (10, 17, 44-49), identificándose un total de 4952 pacientes de los cuales 2238 fueron mujeres y 2904 varones. Se extrajo los datos relevantes en una tabla cualitativa incluyendo características en común entre los estudios como se observa en la Tabla N°2.

Tabla N°2. Características de los estudios incluidos

Autor y año	País	Diseño del estudio	Muestra	Intervención	Comparador	Continuación / Sin terapia APT	N° Pacientes Sexo F / M	Rango de edades	Tipo de admisión	Dosis	Tiempo de interrupción	Seguimiento a la intervención	Tipo de cirugía
Antolovic et al, 2012	Germania	ECA	52	Continuación de aspirina	Descontinuación de aspirina	26 / 26	11 / 41	61.7 media ±19.03 DS	electivo	50-100 mg	5 días	90 días	Hemiooplastia, cirugía colorectal, colecistectomía
Chu et al, 2015	USA	ECA	43	Continuación de Clopidogrel	Descontinuación de clopidogrel	22 / 21	16 / 27	67.9 media	electivo	75 mg	7 días	90 días	Hemioplastias, apendicectomías, colecistectomías, cirugías colorectales, ileostomías, sigmoidectomías
Chemoguz et al, 2011	USA	Cohorte retrospectiva	104	Continuación de Clopidogrel	Descontinuación de clopidogrel	43 / 61	33 / 71	70.4 media	electivo y emergencia	75 mg	> =7 días	30 días	Hemioplastias, colectomías, resección ileocólica, gastrojejunostomía, gastrectomía
Ono et al, 2013	Japón	Cohorte prospectiva	488	Continuación de aspirina	Sin terapia con aspirina	52 / 436	254 / 234	73.6 media ±8.76 DS	electivo	81-100 mg	-	No menciona	Resección laparoscópica de cáncer colorectal
Jupiter et al, 2016	USA	Cohorte retrospectiva	2,480	Continuación de Clopidogrel	Sin terapia con copidogrel (descontinuación y sin terapia)	1240 / 1240	1442 / 1038	76.8 media ±7.05 DS	emergencia	No menciona	> 7 días o no recibieron	180 días	Apendicectomía, resección Intestinal, colectomía, colecistectomía, gastrectomía.
Yoshimoto et al, 2019	Japón	Cohorte retrospectiva	578	Continuación de aspirina (alto riesgo)	Sin terapia APT (bajo riesgo y sin terapia) y Bajo riesgo APT (descontinuación)	54 / 524	230 / 348	64.5 media ±21.3 DS	electivo	100 mg	7 días	30 días	Resección laparoscópica de cáncer colorectal
Taguchi et al, 2019	Japón	Cohorte retrospectiva	72	Continuación APT (AAS, clopidogrel, cilostazol, ticlopidine, DAPT)	Descontinuación APT	36 / 36	19 / 53	73.2 media ±9.5 DS	No menciona	No menciona	7 días	30 días	Resección laparoscópica de cáncer colorectal
Yan et al, 2019	China	Cohorte prospectiva	901	Continuación de aspirina	Sin terapia con aspirina	152 / 749	120 / 781	54.2±19.1 media	No menciona	100 mg	-	90 días	Hemioplastia laparoscópica por técnica preperitoneal transabdominal (TAPP)
Ohya et al, 2020	Japón	Cohorte retrospectiva	214	Continuación de APT (aspirin, cilostazol, clopidogrel, ticlopidine, or prasugrel)	Descontinuación de APT	89 / 125	57 / 157	75.2 media ±2.9 DS	electivo	No menciona	3 días cilostazol, 7 días aspirina y ticlopidina y 14 días clopidogrel y prasugel	30 días	Resección laparoscópica de cáncer colorectal
Takahashi et al, 2020	Japon	Cohorte retrospectiva	210	Continuación de aspirina	Sin terapia con aspirina (descontinuación y sin terapia)	105 / 105	56 / 154	73.7 media ±12.3 DS	electivo y emergencia	100 mg	> = 3 días o no recibieron	30 días	Resección laparoscópica de cáncer colorectal

6.4. Riesgo de sesgo de artículos incluidos

La evaluación con la herramienta de RoB2 para los ECAs arrojó que, para el estudio de Chu et al 2015, se obtuvo un alto riesgo de sesgo debido a los dominios de desviación de la intervención y datos incompletos de desenlace. En cuanto al estudio de Antolovic et al 2012, se obtuvo un sesgo con “some concerns” debido al riesgo en el dominio de datos incompletos de desenlace. (Figura N°2)

Los 8 estudios tipo cohorte se evaluaron mediante la herramienta ROBINS-I, en la cual 5 estudios obtuvieron un resultado de “bajo riesgo” y 3 estudios un “riesgo moderado”, siendo el dominio 6 de medición de resultados el que más riesgo de sesgo presentó, esto debido a que los evaluadores eran conscientes de la intervención que recibieron los participantes. (Figura N°3)

Figura N°2. Evaluación de Riesgo de Sesgos RoB2

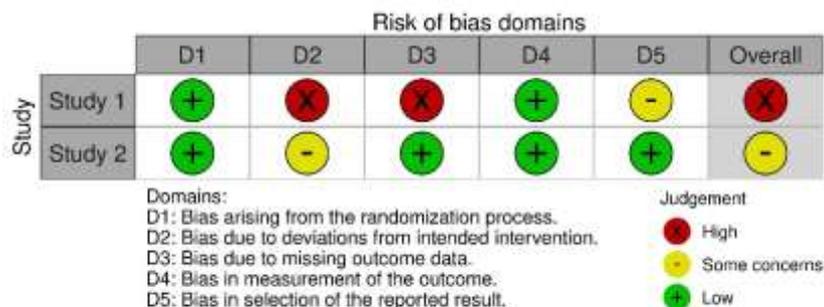
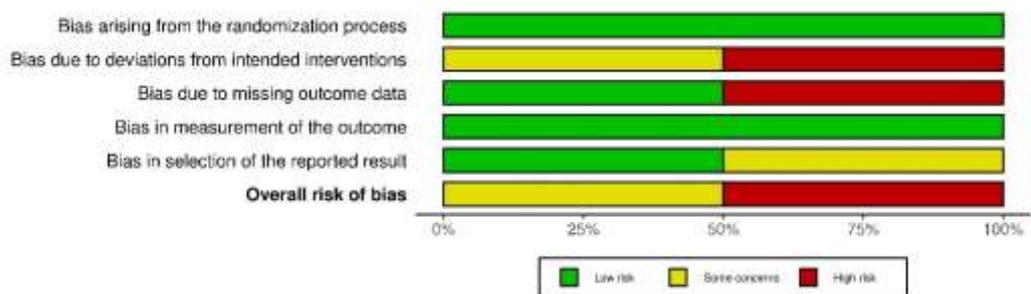
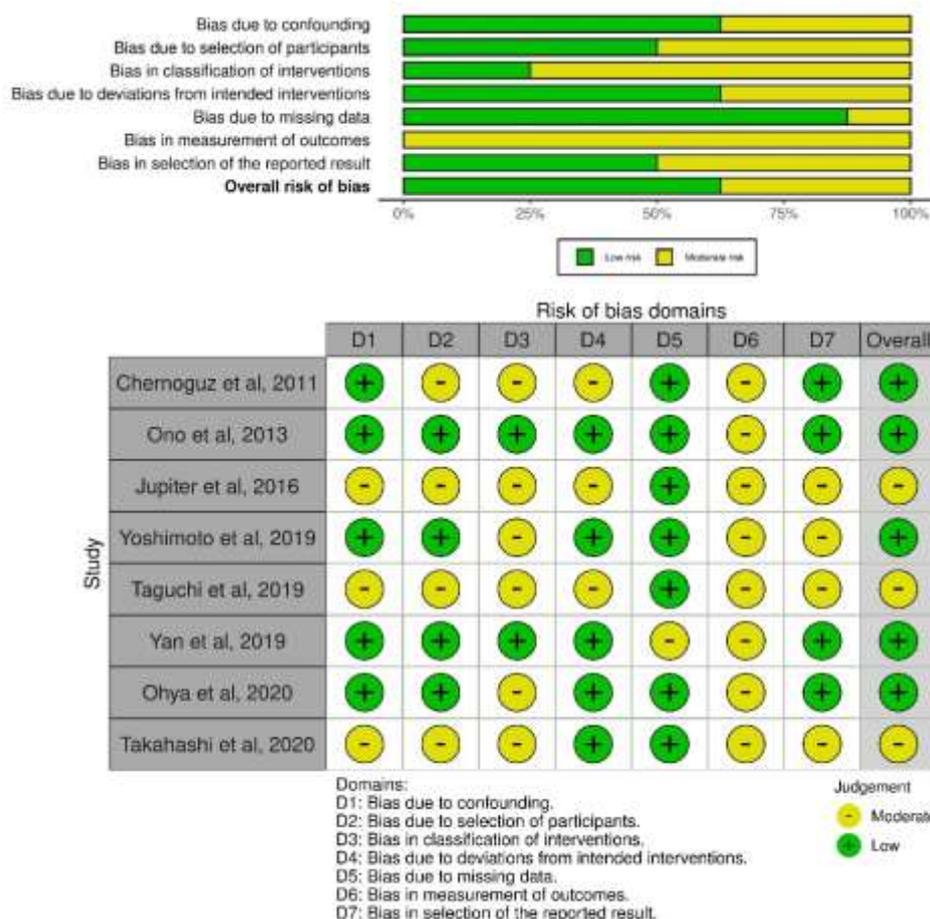


Figura N°3. Evaluación de Riesgo de Sesgos ROBINS-I



6.5. Síntesis de datos

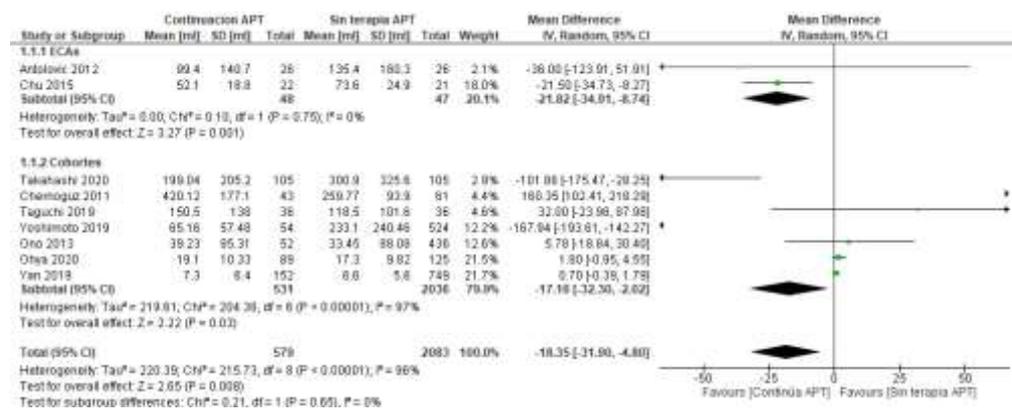
El grupo intervención estuvo conformado por pacientes que continuaron la terapia APT y el grupo control fue denominado Sin Terapia APT (incluyendo pacientes sin terapia y en discontinuación). Siendo así, la síntesis total de los datos de los estudios incluidos, obtuvo como resultado total durante el curso intraoperatorio lo siguiente:

Pérdida Sanguínea

En el subgrupo de los ECAs, la media de pérdida sanguínea en aquellos que continuaron APT fue 21.82 ml menos en comparación al grupo sin terapia APT. (MD -21.82; IC 95% -34.91 a -8.74; p=0.001; I²=0%). Para las cohortes, la media de pérdida sanguínea del grupo

que continuó APT fue 17.16 menos en comparación al grupo sin terapia APT. (MD -17.16; IC 95% -31.90 a -4.80.; p=0.03; I²=97%). Obteniéndose en el estimado global total que, en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales, la media de pérdida sanguínea fue 18.35 ml menos entre el grupo que continuó APT al grupo sin terapia APT (MD -18.35; IC 95% -31.90 a -4.80; p=0.008; I²=96%) (Figura N°4).

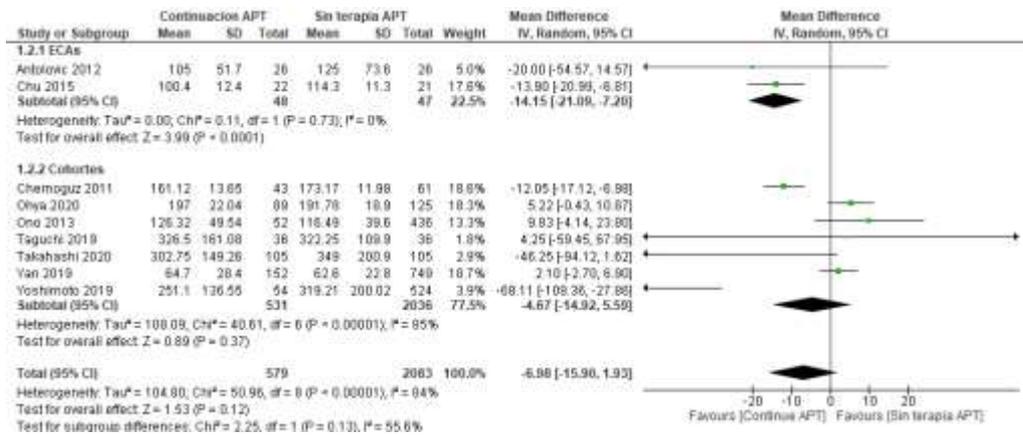
Figura N°4. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan la pérdida sanguínea intraoperatoria entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención.



Tiempo operatorio

En el subgrupo de los ECAs, la media del tiempo operatorio en aquellos que continuaron APT fue 14.15 minutos menos en comparación al grupo sin terapia APT (MD -14.15; IC 95% -21.09 a -7.20; p<0.0001; I²=0%). Para el subgrupo de las cohortes no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (MD -4.67; IC 95% -14.92 a 5.59; p=0.37; I²=85%). Por tanto, el estimado global total para el desenlace de tiempo operatorio arroja que, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que continuó APT y el grupo sin terapia APT (MD -6.98; IC 95% -15.90 a 1.93; p=0.12; I²=84%) (Figura N°5).

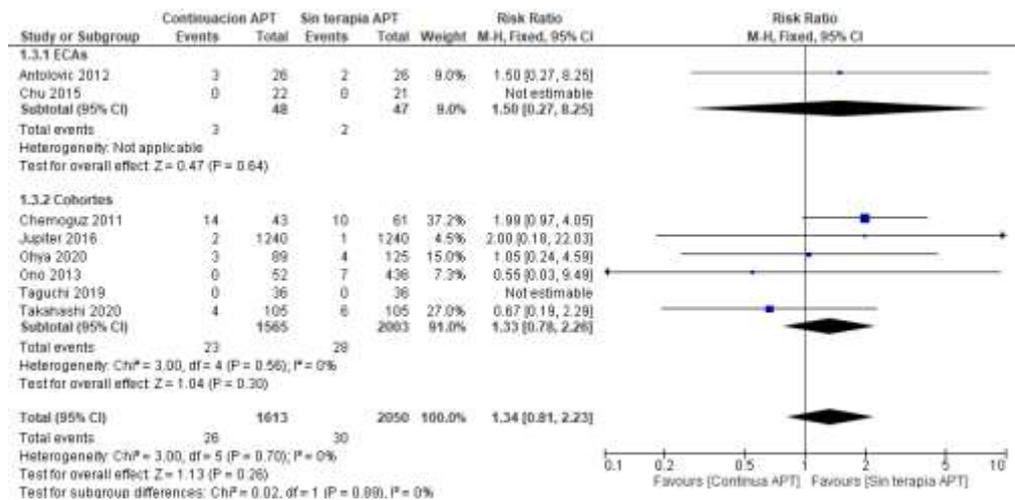
Figura N°5. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan el tiempo operatorio entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención



Transfusión sanguínea

En los subgrupos de ECAs y cohortes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo los resultados (RR 1.50; IC 95% 0.27 a 8.25; p=0.64; I²=no aplica) y (RR 1.33; IC 95% 0.78 a 2.26; p=0.30; I²=0%) respectivamente. Por tanto, el estimado global total para el desenlace de transfusión sanguínea arroja que, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que continuó APT y el grupo sin terapia APT (RR 1.34; IC 95% 0.81 a 2.23; p=0.26; I²=0%) (Figura N°6).

Figura N°6. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan la incidencia de transfusiones sanguíneas entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención

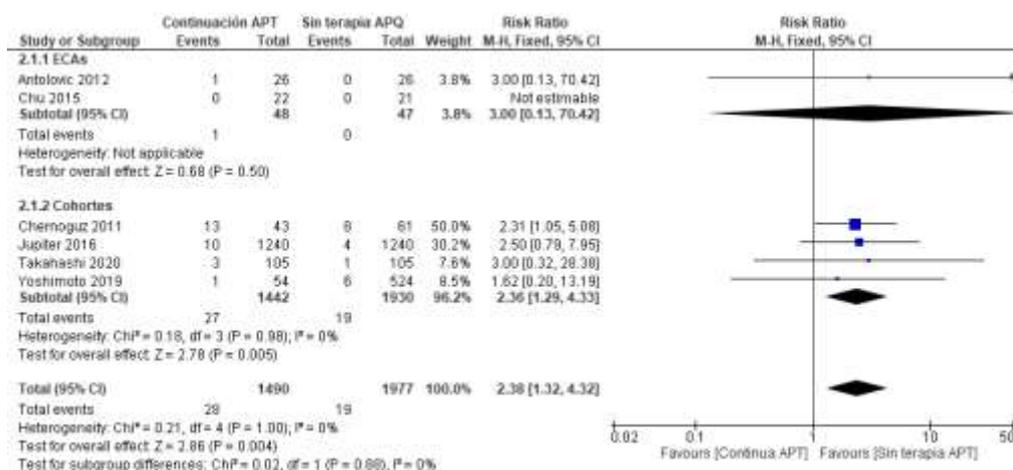


La síntesis total de los datos de los estudios incluidos, obtuvo como resultado total durante el curso postoperatorio lo siguiente:

Sangrado postoperatorio

En el subgrupo de los ECAs, no hubo diferencias estadísticamente significativas para sangrado postoperatorio (RR 3.00; IC 95% 0.13 a - 70.42; p=0.50; I²=no aplica). Para el subgrupo de las cohortes, la incidencia de sangrado posoperatorio fue 136% mayor para pacientes en continuación con APT (RR 2.36; IC 95% 1.29 a 4.33; p=0.005; I²=0%). Obteniéndose en el estimado global total que, en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales, la incidencia del sangrado posoperatorio en el grupo que continuó APT fue 138 % mayor en comparación con el grupo sin terapia APT (RR 2.38; IC 95% 1.32 a 4.32; p=0.004; I²=0%) (Figura N°7).

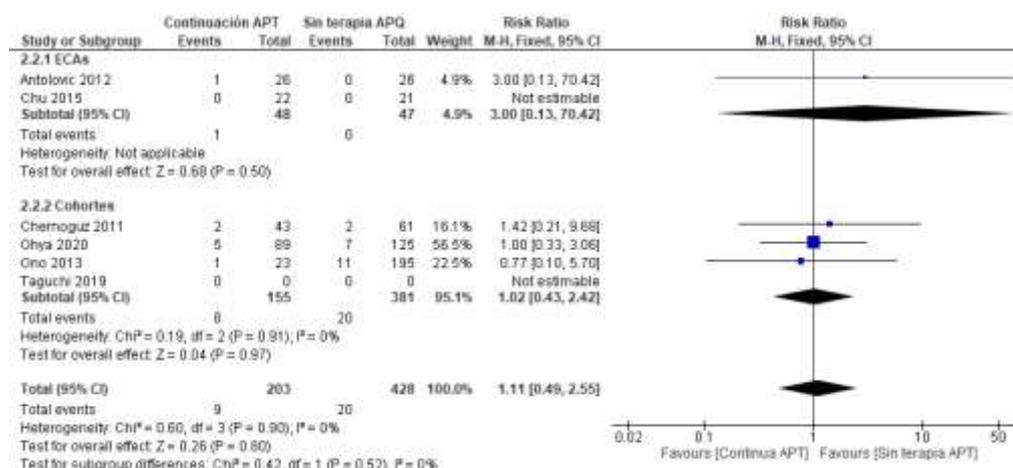
Figura N°7. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan la incidencia de sangrado posoperatorio entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención.



Re-operación

En los subgrupos de ECAs y cohortes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo los resultados (RR 3.00; IC 95% 0.13 a 70.42; p=0.50; I²=no aplica) y (RR 1.02; IC 95% 0.43 a 2.42; p=0.97; I²=0%) respectivamente. Por tanto, el estimado global total para el desenlace de re-operación arroja que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que continuó APT y el grupo sin terapia APT (RR 1.11; IC 95% 0.49 a 2.55; p=0.80; I²=0%) (Figura N°8).

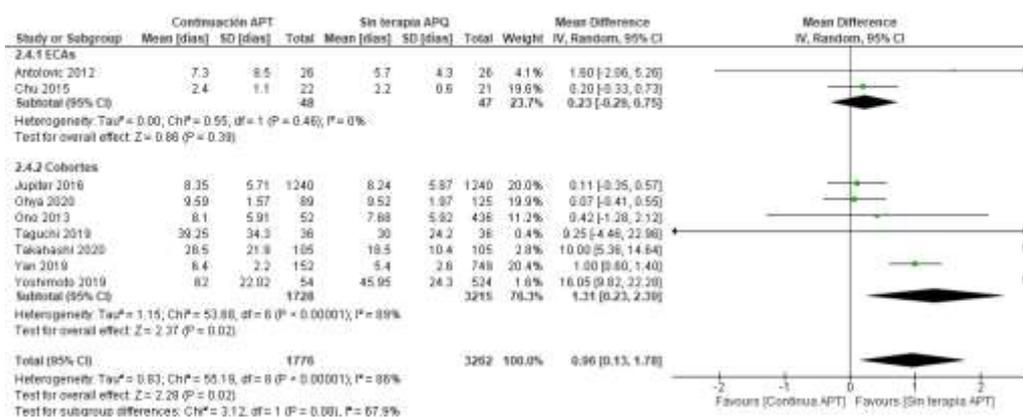
Figura N°8. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan la incidencia de re-operaciones entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención.



Estancia hospitalaria

En el subgrupo de los ECAs, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para este desenlace (MD 0.23; IC 95% -0.29 a 0.75; $p=0.39$; $I^2=0\%$). En el subgrupo de las cohortes, la media para la estancia hospitalaria fue 1.31 días más para el grupo que continuó APT (MD 1.31; IC 95% 0.23 a 2.39; $p=0.02$; $I^2=89\%$). Obteniéndose en el estimado global total que, en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales, la media de estancia hospitalaria en el grupo que continuó APT fue 0.96 días más en comparación al grupo sin terapia APT (MD 0.96; IC 95% 0.13 a -1.78; $p=0.02$; $I^2=86\%$) (Figura N°9).

Figura N°9. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan la estancia hospitalaria entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención.

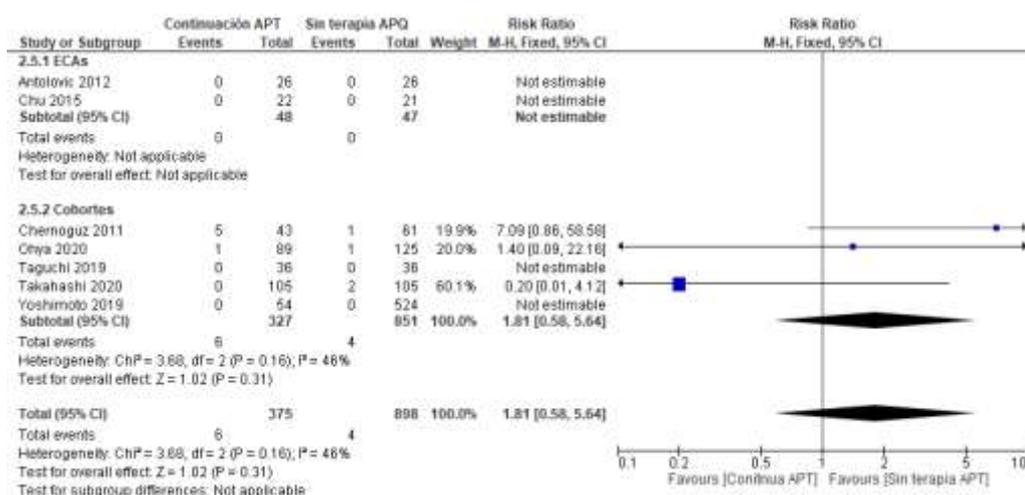


Muerte intrahospitalaria

En el subgrupo de ECAs, los resultados fueron no estimables. En el subgrupo de las cohortes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (RR 1.81; IC 95% 0.58 a 5.64; $p=0.31$; $I^2=46\%$) respectivamente. Por tanto, el estimado global total para el desenlace de muerte intrahospitalaria arroja que, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que continuó APT y el

grupo sin terapia APT (RR 1.81; IC 95% 0.58 a 5.64; p=0.31; I²=46%) (Figura N°10).

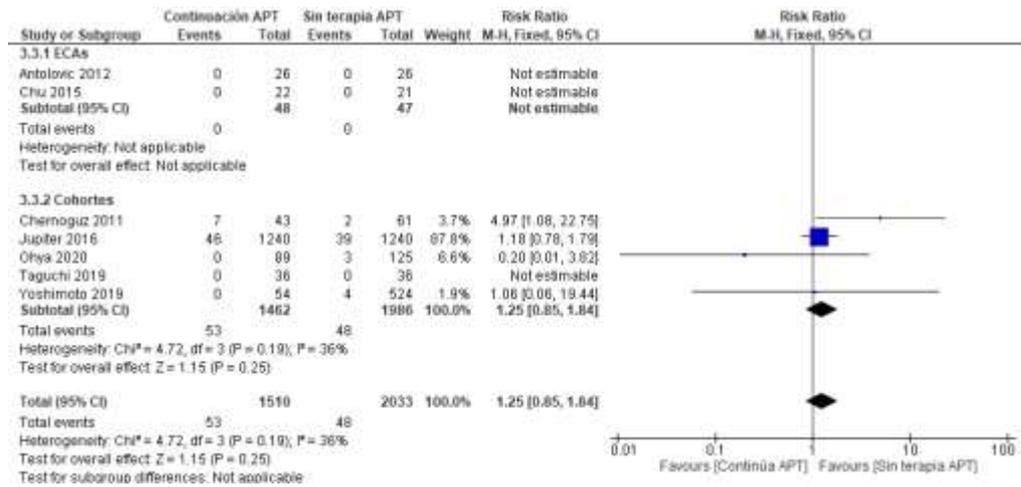
Figura N°10. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan la incidencia de muertes intrahospitalarias entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención.



Eventos tromboembólicos

En el subgrupo de ECAs, los resultados fueron no estimables. En el subgrupo de las cohortes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (RR 1.25; IC 95% 0.85 a 5.84; p=0.25; I²=no aplica). Por tanto, el estimado global total para el desenlace de eventos tromboembólicos arroja que, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que continuó APT y el grupo sin terapia APT (RR 1.25; IC 95% 0.85 a 5.84; p=0.25; I²=36%).

Figura N°11. Forest plot de ECAs y cohortes que comparan las complicaciones tromboembólicas entre un grupo que continúa APT con un grupo sin terapia APT. La derecha favorece el control, la izquierda favorece la intervención.



6.6. Análisis de certeza de evidencia (GRADE)

La tabla de certeza de evidencia GRADE describe los grados de recomendación según los desenlaces evaluados en la revisión sistemática. Los ECAs obtuvieron una certeza moderada para los desenlaces de pérdida sanguínea, tiempo operatorio, muerte intrahospitalaria y eventos tromboembólicos, estando los dos primeros desenlaces a favor del grupo de continuación APT y los dos últimos no reportaron diferencias significativas. Al ser la certeza de la evidencia moderada, es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en el estimado global.

Las cohortes obtuvieron una certeza baja para los desenlaces de pérdida sanguínea, sangrado posoperatorio, re-operación y estancia hospitalaria. Los demás resultados obtuvieron una certeza muy baja, como se puede evidenciar en la Figura N°12.

Puesto que el RR no fue estadísticamente significativo para los desenlaces dicotómicos, concluimos que fue similar en ambos grupos.

Figura N°12. Resumen de resultados. Summary of findings (SoF)

[Continuación APT] comparado con [Sin Terapia APT] en [cirugías gastrointestinales]

Paciente o población: [cirugías gastrointestinales]

Configuración: Hospitales en: Japón, USA, China, Germania

Intervención: [Continuación ATP]

Comparación: [Sin Terapia APT]

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con [Sin Terapia APT]	Riesgo con [Continuación ATP]				
Pérdida Sanguínea (PS) evaluado con : mililitros	La media pérdida Sanguínea era 0	MD 21.82 menor (34.91 menor a 8.74 menor)	-	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	
Pérdida sanguínea [ml]- Cohortes	La media pérdida sanguínea [ml]- Cohortes era 0	MD 17.16 menor (32.3 menor a 2.02 menor)	-	2567 (7 estudios observacionales)	⊕⊕○○ Baja ^b	
Tiempo Operatorio (TO) evaluado con : minutos	La media tiempo Operatorio era 0 min	MD 14.15 min menor (21.09 menor a 7.2 menor)	-	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	
Tiempo operatorio [min] - Cohortes	La media tiempo operatorio [min] - Cohortes era 0	MD 4.67 menor (14.92 menor a 5.59 más alto.)	-	2567 (7 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c}	
Transfusión sanguínea (TS) evaluado con : Riesgo relativo	43 por 1,000	64 por 1,000 (11 a 351)	RR 1.50 (0.27 a 8.25)	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,d}	
Transfusión sanguínea - Cohortes	14 por 1,000	19 por 1,000 (11 a 32)	RR 1.33 (0.78 a 2.26)	3568 (6 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja ^{d,e}	
Sangrado posoperatorio (SO) evaluado con : Riesgo relativo	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	no estimable	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,d}	
Sangrado postoperatorio - Cohortes	10 por 1,000	23 por 1,000 (13 a 43)	RR 2.36 (1.29 a 4.33)	3372 (4 estudios observacionales)	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}	

[Continuación APT] comparado con [Sin Terapia APT] en [cirugías gastrointestinales]

Paciente o población: [cirugías gastrointestinales]

Configuración: Hospitales en: Japón, USA, China, Alemania

Intervención: [Continuación ATP]

Comparación: [Sin Terapia APT]

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con [Sin Terapia APT]	Riesgo con [Continuación ATP]				
Re-operación (RO) evaluado con : Riesgo relativo	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	no estimable	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,d}	
Re-operación - Cohortes	52 por 1,000	54 por 1,000 (23 a 127)	RR 1.02 (0.43 a 2.42)	536 (4 estudios observacionales)	⊕⊕○○ Baja ^d	
Estancia hospitalaria (EH) evaluado con : días	La media estancia hospitalaria era 0 días	MD 0.23 días más alto. (0.29 menor a 0.75 más alto.)	-	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	
Estancia hospitalaria - Cohortes	La media estancia hospitalaria - Cohortes era 0	MD 1.31 más alto. (0.23 más alto. a 2.39 más alto.)	-	4943 (7 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c}	
Muerte intrahospitalaria < 30 días (MI) evaluado con : riesgo relativo	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	no estimable	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	
Muerte intrahospitalaria < 30 días - Cohortes	5 por 1,000	9 por 1,000 (3 a 27)	RR 1.81 (0.58 a 5.64)	1178 (5 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja ^{d,f}	
Eventos Tromboembólicos - ECAs (ET) evaluado con : riesgo relativo	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	no estimable	95 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	
Eventos Tromboembólicos - Cohortes	24 por 1,000	30 por 1,000 (21 a 44)	RR 1.25 (0.85 a 1.84)	3448 (5 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja ^{d,f}	

[Continuación APT] comparado con [Sin Terapia APT] en [cirugías gastrointestinales]

Paciente o población: [cirugías gastrointestinales]
Configuración: Hospitales en: Japón, USA, China, Alemania
Intervención: [Continuación APT]
Comparación: [Sin Terapia APT]

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con [Sin Terapia APT]	Riesgo con [Continuación APT]				

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

VII. DISCUSIÓN

Esta investigación resumió los resultados que comparan el riesgo de sangrado intraoperatorio y posoperatorio en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales que continuaron su terapia con antiplaquetarios versus los que se encontraban sin terapia. La indicación médica de antiplaquetarios puede deberse principalmente a comorbilidades cardiovasculares y cerebrovasculares, pues se conoce que evitan la formación de coágulos sanguíneos, por tanto, eventos catastróficos e incluso la muerte. Por otro lado, al no formarse el tapón plaquetario podría asociarse a un mayor riesgo de sangrado a largo plazo e incluso ante la necesidad de una intervención rápida y urgente, favorecer a la no detención de la hemorragia, ante este dilema, en un contexto quirúrgico podría ser difícil tomar esta decisión.

En nuestra revisión sistemática se incluyeron 10 estudios (2 ECAs y 8 cohortes) con un total de 4952 pacientes, obteniéndose en el meta-análisis de 9 estudios que durante el curso intraoperatorio en aquellos pacientes que continuaban la medicación con APT y se sometían a una cirugía

gastrointestinal tendrían una pérdida sanguínea menor en comparación con los que se encontraban sin terapia, sin embargo, no hubo diferencias significativas en los resultados de tiempo operatorio y transfusiones sanguíneas.

Así mismo, 6 de 10 estudios meta-analizados concluyeron en un marcado incremento en la incidencia de sangrado posoperatorio en el grupo que continuó con APT, así también, 9 de 10 estudios concluyen que los días de estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de continuación APT. No se observó diferencias en los desenlaces de re-operación y mortalidad. Además, los eventos tromboembólicos no fueron diferentes entre ambos grupos. En general la interrupción de APT podría generar menor riesgo de sangrado.

Las diferencias de bases entre los grupos comparados fueron similares en 5 de los 10 estudios (2 ECAs y 3 cohortes), estas últimas realizaron un PSM que les permitió nivelar sus grupos como puede observarse en la Tabla N°2. En cuanto al tamaño de muestra, 1 estudio tipo cohorte (Jupiter et.al 2016), incluyó 2480 participantes tras realizar un Propensity Score Matching (PSM) considerándolo como el único estudio con una cantidad significativa, a diferencia de los otros 9 estudios que reportaron un tamaño de muestra pequeño, por ello los autores consideraron este factor como una limitación.

Las indicaciones de terapia antiplaquetaria en nuestros estudios se debían a patologías como IAM, angina estable, portadores de stents coronarios, enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular, aneurisma aórtico, ACV, AIT. Se conoce que el riesgo de presentarlas es mayor en hombres comparado con mujeres (50), así lo demuestra nuestra investigación, dado que el sexo masculino tuvo predominancia en 8 de los 10 estudios. Además, la probabilidad de desarrollar estas comorbilidades aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres (51), siendo el promedio de edades en nuestros estudios evaluados de 69.1.

Las dosis de los antiplaquetarios fueron reportadas como bajas dosis, aspirina de 50 a 100 mg y clopidogrel de 75 mg, pero en 3 estudios no se

mencionaron las dosis. En secuencia, los tiempos de interrupción de APT fue muy variada en nuestros estudios, Takahashi et al 2020, Antolovic et al 2012 y Yoshimoto et al 2019, consideran interrupciones de aspirina de 3, 5 y 7 días respectivamente, Chu et al 2015, Chernoguz et al 2011 y Jupiter et al 2016, indican 7 días o más de interrupción de clopidogrel, para el caso de Taguchi et al 2019, hubo una interrupción general de 7 días. En el estudio de Ohya et al 2020, la interrupción de cilostazol fue de 3 días, AAS y ticlopidine 7 días, clopidogrel y prasugrel de 14 días. Por último, Ono et al 2013 y Yan et al 2019 interrumpieron el mismo día de la cirugía. Es importante mencionar que la recomendación del colegio americano de cirujanos sobre el tiempo de interrupción de la aspirina es de 7 días y para clopidogrel, prasugrel y ticagrelor de 5 – 7 días (13).

Existe variedad de estudios que evalúan el riesgo de sangrado perioperatorio para cirugías cardíacas y no cardíacas (8, 29, 35) pero muy pocos enfocados a las cirugías netamente GI, además los grupos comparadores difieren mucho entre uno y otro, algunos incluyen grupos con ATT en general, otros los dividen por riesgo bajo, intermedio o alto de eventos tromboembólicos (46), haciendo que pueda existir confusión al momento de la interpretación de resultados.

Otro caso es el de una revisión sistemática de estudios primarios cuya población abordada fueron paciente sometidos a diversos tipos de endoscopías GI (52), incluyendo 22 estudios que concluyen en que el riesgo de sangrado entre los pacientes que reciben terapia antiplaquetaria no es más alto que el de los pacientes sin antiplaquetaria o con terapia antiplaquetaria interrumpida. Por tanto, el presente trabajo pretendía abordar una población más específica de pacientes sometidos solo a cirugías GI.

Este estudio tiene algunas limitaciones, en primer lugar, a pesar de tener 10 artículos escogidos, solo dos fueron ensayos clínicos aleatorizados. Segundo, los análisis del riesgo de sesgos de los ECAs y algunas cohortes pueden no contribuir con la evaluación de la certeza de los resultados. Tercero, no todos los estudios incluidos presentaron todos los desenlaces estudiados, lo que

dificulta una adecuada comparación y la elaboración de un funnel plot. Cuarto, 5 estudios tuvieron una muestra pequeña, por lo que se recomienda incluir estudios con muestras más significativas.

VIII. CONCLUSIONES

- Existe una certeza moderada para afirmar que la continuación de tratamiento con APT en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales, no incrementa el riesgo de pérdida sanguínea intraoperatoria, ni mayor sangrado posoperatorio, así como una estancia hospitalaria mayor.
- Existe una baja certeza para afirmar que la interrupción del tratamiento con APT en pacientes sometidos a cirugías gastrointestinales, reduzca la incidencia de sangrado posoperatorio y una estancia hospitalaria menor.
- El tiempo de interrupción podría ser desde los 3 a 7 días para la aspirina y de 7 días para clopidogrel, dependerá del contexto electivo o emergente de la cirugía.
- El intervalo de tiempo preciso entre la cirugía y el evento hemorrágico no fue evaluado dado que ninguno de los estudios incluyó dicho desenlace en sus resultados.

IX. RECOMENDACIONES

Se deberían realizar nuevos ensayos clínicos aleatorizado con mayor tamaño muestral y una población más específica, ya que este tipo de estudio es de alta evidencia científica. Además, si se quiere evaluar el efecto de la continuación o interrupción de los fármacos antiplaquetarios, los estudios no deberían incluir pacientes en terapia dual (APT y ACO), ya que podrían causar confusores al momento de interpretar los desenlaces.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang J-H, Chen H-M, Kuo Y-S, Chiang C-P. Management of patients taking antithrombotic drugs before dental surgery. *Journal of Dental Sciences*. 2020;15(2):222-4.
2. Matsuoka T, Kobayashi K, Lefor AK, Sasaki J, Shinozaki H. Antithrombotic drugs do not increase intraoperative blood loss in emergency gastrointestinal surgery: a single-institution propensity score analysis. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019;14(1):63.
3. Howell SJ, Hoeks SE, West RM, Wheatcroft SB, Hoeft A. Prospective observational cohort study of the association between antiplatelet therapy, bleeding and thrombosis in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(2):170-9.
4. Oh TK, Im C, Song IA. Antiplatelet Therapy in Patients Without a Coronary Stent and Mortality After Noncardiac Surgery. *J Surg Res*. 2020;256:61-9.
5. Aguilar-Olivos NE, Ramírez-Polo AI, Téllez-Ávila FI. Manejo de antitrombóticos en pacientes que requieren procedimientos endoscópicos. *Endoscopia*. 2015;27(4):180-7.
6. Filipescu DC, Stefan MG, Valeanu L, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy in noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(3):454-62.
7. Joseph B, Rawashdeh B, Aziz H, Kulvatunyou N, Pandit V, Jehangir Q, et al. An acute care surgery dilemma: emergent laparoscopic cholecystectomy in patients on aspirin therapy. *Am J Surg*. 2015;209(4):689-94.
8. Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL, et al. A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery. *Ann Surg*. 2018;267(1):1-10.
9. Finkel JB, Marhefka GD, Weitz HH. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: what is the risk in noncardiac surgery? A narrative review. *Hosp Pract (1995)*. 2013;41(1):79-88.
10. Jupiter DC, Fang X, Adhikari D, Mehta HB, Riall TS. Safety of Continued Clopidogrel Use in the Preoperative Course of Gastrointestinal Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2017;265(2):370-8.
11. Shinya A, Katsunori A, Akira K, Noriyasu T, Toshiko H, Shunsuke H, et al. Emergency Gastrointestinal Surgery in Patients Undergoing Antithrombotic Therapy in a Single General Hospital: a Propensity Score-matched Analysis. *Research Square*. 2020.
12. Fujikawa T, Takahashi R, Naito S. Perioperative antithrombotic management of patients who receive direct oral anticoagulants during gastroenterological surgery. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020;4(3):301-9.
13. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, Jensen EH, Brown PS, Jr., Pohl D, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg*. 2018;227(5):521-36.e1.
14. Li J, Wang M, Cheng T. The safe and risk assessment of perioperative antiplatelet and anticoagulation therapy in inguinal hernia repair, a systematic review. *Surg Endosc*. 2019;33(10):3165-76.
15. Persson G, Strömberg J, Svennblad B, Sandblom G. Risk of bleeding associated with use of systemic thromboembolic prophylaxis during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2012;99(7):979-86.
16. Patel PA, Fleisher LA. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon. *Adv Surg*. 2014;48:211-22.
17. Taguchi K, Shimomura M, Egi H, Hattori M, Mukai S, Kochi M, et al. Is laparoscopic colorectal surgery with continuation of antiplatelet therapy safe without increasing bleeding complications? *Surgery Today*. 2019;49(11):948-57.
18. Sánchez Martín ML, García Real E, Sánchez Tamayo M, Ravelo Llanio W. Conducta perioperatoria de la terapia antitrombótica. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2018;17:1-11.
19. Cha S, Hensley N. Perioperative Bridging/Cessation of Antiplatelet Agents: 2020 Update. *Current Anesthesiology Reports*. 2020;10.

20. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *The Lancet*. 2017;390(10093):490-9.
21. Maida M, Sferrazza S, Maida C, Morreale GC, Vitello A, Longo G, et al. Management of antiplatelet or anticoagulant therapy in endoscopy: A review of literature. *World J Gastrointest Endosc*. 2020;12(6):172-92.
22. Cui RBJ, Ng KS, Young CJ. Complications Arising From Perioperative Anticoagulant/Antiplatelet Therapy in Major Colorectal and Abdominal Wall Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(11):1306-15.
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
24. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016;355:i4919.
25. Ono K, Hidaka H, Sato M, Nakatsuka H. Preoperative continuation of aspirin administration in patients undergoing major abdominal malignancy surgery. *J Anesth*. 2019;33(1):90-5.
26. Hill DA, Sleiman M, Castellano MR. Is the Perioperative Continuation of Antiplatelet Therapy Safe for Elective Hernia Surgery? *Am Surg*. 2019;85(3):303-5.
27. Fujikawa T, Kawamura Y, Takahashi R, Naito S. Risk of postoperative thromboembolic complication after major digestive surgery in patients receiving antiplatelet therapy: Lessons from more than 3,000 operations in a single tertiary referral hospital. *Surgery*. 2020;167(5):859-67.
28. Illuminati G, Ceccanei G, Pacilè MA, Pizzardi G, Palumbo P, Vietri F. Dual antiplatelet treatment in patients candidates for abdominal surgery. *Ann Ital Chir*. 2013;84(3):291-4.
29. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;7(7):CD012584-CD.
30. Fujikawa T, Tanaka A, Abe T, Yoshimoto Y, Tada S, Maekawa H, et al. Does antiplatelet therapy affect outcomes of patients receiving abdominal laparoscopic surgery? Lessons from more than 1,000 laparoscopic operations in a single tertiary referral hospital. *J Am Coll Surg*. 2013;217(6):1044-53.
31. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):899-910.
32. Aoyama T, Nakazono M, Segami K, Nagasawa S, Hara K, Tamagawa H, et al. Safety and Feasibility of Gastrectomy for Gastric Cancer in Patients Receiving Antiplatelet and/or Anticoagulation Treatment. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5605-10.
33. Hada G, Zhang S, Song Y, Jaiswar M, Xie Y, Jian F, et al. Safety of Inguinal Hernia Repair in the Elderly with Perioperative Continuation of Antithrombotic Therapy. *Visc Med*. 2021;37(4):315-22.
34. Cao D, Levin MA, Sartori S, Claessen B, Roumeliotis A, Zhang Z, et al. Perioperative risk and antiplatelet management in patients undergoing non-cardiac surgery within 1 year of PCI. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(2):380-9.
35. Sahebally SM, Healy D, Coffey JC, Walsh SR. Should patients taking aspirin for secondary prevention continue or discontinue the medication prior to elective, abdominal surgery? Best evidence topic (BET). *Int J Surg*. 2014;12(5):16-21.
36. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart*. 2011;97(19):1566-72.
37. Fujikawa T, Tanaka A, Abe T, Yoshimoto Y, Tada S, Maekawa H. Effect of Antiplatelet Therapy on Patients Undergoing Gastroenterological Surgery: Thromboembolic

- Risks Versus Bleeding Risks During Its Perioperative Withdrawal. *World Journal of Surgery*. 2015;39(1):139-49.
38. Susmallian S, Danoch R, Raskin B, Raziel A, Barnea R, Dvora P. Assessing Bleeding Risk in Bariatric Surgeries: A Retrospective Analysis Study. *Dig Dis*. 2020;38(6):449-57.
39. al. BAe. Abstracts from the 5th Congress of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders European Chapter (IFSO-EC), Barcelona 26–28 April 2012. *Obesity Surgery*. 2012;22(8):1144-205.
40. Sueda T, Tei M, Nishida K, Nomura M, Yoshikawa Y, Matsumura T, et al. Impact of antithrombotic agents on short-term outcomes following minimally invasive colorectal cancer surgery: a propensity score-matched analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2022;37(5):1049-62.
41. Keeler BD, Simpson JA, Fox SC, Stavrou CL, Briggs RA, Patel P, et al. An observational study investigating the effect of platelet function on outcome after colorectal surgery. *Int J Surg*. 2015;17:28-33.
42. Chu EW, Chernoguz A, Divino CM. The evaluation of clopidogrel use in perioperative general surgery patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg*. 2016;211(6):1019-25.
43. Antolovic D, Rakow A, Contin P, Ulrich A, Rahbari NN, Büchler MW, et al. A randomised controlled pilot trial to evaluate and optimize the use of anti-platelet agents in the perioperative management in patients undergoing general and abdominal surgery--the APAP trial (ISRCTN45810007). *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(2):297-306.
44. Chernoguz A, Telem DA, Chu E, Ozao-Choy J, Tammaro Y, Divino CM. Cessation of clopidogrel before major abdominal procedures. *Arch Surg*. 2011;146(3):334-9.
45. Ono K, Idani H, Hidaka H, Kusudo K, Koyama Y, Taguchi S. Effect of aspirin continuation on blood loss and postoperative morbidity in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy or colorectal cancer resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(1):97-100.
46. Yoshimoto Y, Fujikawa T, Tanaka A, Hayashi H, Shimoike N, Kawamoto H, et al. Optimal use of antiplatelet agents, especially aspirin, in the perioperative management of colorectal cancer patients undergoing laparoscopic colorectal resection. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):92.
47. Yan Z, Liu Y, Ruze R, Xiong Y, Han H, Zhan H, et al. Continuation of low-dose acetylsalicylic acid during perioperative period of laparoscopic inguinal hernia repair is safe: results of a prospective clinical trial. *Hernia*. 2019;23(6):1141-8.
48. Ohya H, Watanabe J, Suwa Y, Nakagawa K, Suwa H, Ozawa M, et al. Comparison of the continuation and discontinuation of perioperative antiplatelet therapy in laparoscopic surgery for colorectal cancer: A retrospective, multicenter, observational study (YCOG 1603). *Ann Gastroenterol Surg*. 2021;5(1):67-74.
49. Takahashi R, Fujikawa T. Impact of perioperative aspirin continuation on bleeding complications in laparoscopic colorectal cancer surgery: a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(5):2075-83.
50. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):211-8.
51. Barbazza E, Yegeubayeva S, Akkazieva B, Tsoyi E, Zheleznyakov E, Tello JE. Improving clinical practice in primary care for the prevention and control of noncommunicable diseases: a multi-actor approach to two regional pilot projects in Kazakhstan. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(2):129-39.
52. Fang X, Baillargeon JG, Jupiter DC. Continued Antiplatelet Therapy and Risk of Bleeding in Gastrointestinal Procedures: A Systematic Review. *J Am Coll Surg*. 2016;222(5):890-905.e11.

ANEXOS

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

PUBMED

1. (Clopidogrel OR Plavix OR aspirin OR "Acetylsalicylic Acid" OR antiplatelet OR "platelet aggregation inhibitors" OR "antiplatelet agent**")
2. (bleeding OR hemorrhage OR "Blood Loss")
3. ("digestive system surgical procedures" OR "Gastrointestinal Surgical Procedure" OR "abdominal surgery" OR "digestive system surgery" OR "Gastrointestinal surgery OR digestive surgery)
4. #1 AND #2 AND #3

BVS

1. (Clopidogrel OR Plavix OR aspirin OR "Acetylsalicylic Acid" OR antiplatelet OR "platelet aggregation inhibitors" OR "antiplatelet agent**")
2. (bleeding OR hemorrhage OR "Blood Loss")
3. ("digestive system surgical procedures" OR "Gastrointestinal Surgical Procedure" OR "abdominal surgery" OR "digestive system surgery" OR "Gastrointestinal surgery OR digestive surgery)
4. #1 AND #2 AND #3

Web of science

1. TS=(Clopidogrel OR Plavix OR aspirin OR "Acetylsalicylic Acid" OR antiplatelet OR "platelet aggregation inhibitors" OR "antiplatelet agent**")
2. TS=(bleeding OR hemorrhage OR "Blood Loss")
3. TS=("digestive system surgical procedures" OR "Gastrointestinal Surgical Procedure" OR "abdominal surgery" OR "digestive system surgery" OR "Gastrointestinal surgery OR digestive surgery)
4. #1 AND #2 AND #3

SCOPUS

1. TITLE-ABS-KEY(Clopidogrel OR Plavix OR aspirin OR "Acetylsalicylic Acid" OR antiplatelet OR "platelet aggregation inhibitors" OR "antiplatelet agent*")
2. TITLE-ABS-KEY(bleeding OR hemorrhage OR "Blood Loss")
3. TITLE-ABS-KEY("digestive system surgical procedures" OR "Gastrointestinal Surgical Procedure" OR "abdominal surgery" OR "digestive system surgery" OR "Gastrointestinal surgery OR digestive surgery)
4. #1 AND #2 AND #3

EMBASE

1. (Clopidogrel OR Plavix OR aspirin OR "Acetylsalicylic Acid" OR antiplatelet OR "platelet aggregation inhibitors" OR "antiplatelet agent*")
2. (bleeding OR hemorrhage OR "Blood Loss")
3. ("digestive system surgical procedures" OR "Gastrointestinal Surgical Procedure" OR "abdominal surgery" OR "digestive system surgery" OR "Gastrointestinal surgery OR digestive surgery)
4. #1 AND #2 AND #3

MEDLINE OVID

1. (Clopidogrel OR Plavix OR aspirin OR "Acetylsalicylic Acid" OR antiplatelet OR "platelet aggregation inhibitors" OR "antiplatelet agent*")
2. (bleed* OR hemorrhag* OR haemorrhag*)
3. ("digestive system surgical procedures" OR "Gastrointestinal Surgical Procedure" OR "abdominal surgery" OR "digestive system surgery" OR "Gastrointestinal surgery OR digestive surgery)
4. #1 AND #2 AND #3