



Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

# Manejo de la anticoagulación en el implante de dispositivos de estimulación cardiaca

Autora:

Andrea Cardiel Quirós

Director:

José Bautista Martínez Ferrer



## ÍNDICE

1. Introducción .....	1
2. Material y métodos.....	3
3. Resultados .....	4
4. Discusión.....	5
5. Conclusiones .....	12
6. Bibliografía .....	13

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estrategia de manejo de la anticoagulación. Se plantea una estrategia de anticoagulación dependiendo del riesgo tromboembólico previo a la cirugía en pacientes sometidos a intervencionismos de DEC. ....	2
Tabla 2. Resultados de INR. Determinaciones de INR en el control previo 3 días antes de la intervención y el día del ingreso. ....	4
Tabla 3. Distribución de los pacientes. Distribución por grupo de inclusión en el estudio, por riesgo y por el número de complicaciones trombóticas o hemorrágicas.....	5
Tabla 4. Tabla 4. Tolosana J.M. et al. European Heart Journal 2009. Complicaciones registradas 45 días tras la intervención. ....	6
Tabla 5. Feng L. et al. Thromb Haemost 2012. Características basales de los ensayos incluidos en el meta-análisis. O: grupo mACO; H: grupo puente a heparina; RCT: ensayo aleatorizado controlado; DS: desviación estándar; PM: marcapasos; DAI: dispositivo. ....	7
Tabla 6. Birnie DH et al. N Engl J Med 2013. Complicaciones en los grupos puente a heparina y mACO. ....	10

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Distribución de pacientes. Se distribuyen los pacientes por grupos según estrategia de anticoagulación, con total de pacientes y distribución por sexos en cada grupo. ....	3
Ilustración 2. Ghanbari H. et al. Am J Cardiol 2012. Riesgo tromboembólico similar en estrategia de mACO y puente a HBPM, con mayor riesgo de sangrado en éste último. *RCT: Estudio aleatorizado controlado. ....	7
Ilustración 3. Feng L. et al. Thromb Haemost 2012. Resultados obtenidos en el metaanálisis. Se analizan el riesgo de hematoma, el riesgo de hematoma que precisa de drenaje/revisión y el riesgo tromboembólico; en pacientes con mantenimiento de ACO o puente a heparina. ....	9

Ilustración 4. Xiaowei Yang, Z. W. Europace 2015. Riesgo de sangrado (1.1) y riesgo tromboembólico (1.2) en pacientes con mantenimiento de ACO frente a puente a heparina. ....	11
Ilustración 5. Análisis de distribución de complicaciones por grupo. Mayor riesgo de complicaciones en grupo puente a HBPM frente a mACO, diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). ....	12

## 1. INTRODUCCIÓN

Dada la edad y prevalencia de arritmias potencialmente embolígenas, entre el 20 y 30% de los pacientes con indicación de recambio o primoimplante de dispositivos de estimulación cardiaca (DEC) reciben un tratamiento permanente de anticoagulación oral (ACO); porcentaje claramente mayor que la población general.

La anticoagulación oral se utiliza para prevenir el riesgo de eventos tromboembólicos tales como ictus, trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP).

Podemos diferenciar los anticoagulantes de acción directa –aquellos que son capaces de inhibir la cascada de la coagulación por sí solos– y los de acción indirecta – interactúan con otras proteínas u otras vías metabólicas para alterar la cascada de coagulación– (TREJO I, 2004). Es dentro de éste segundo grupo de anticoagulantes orales donde se engloban las heparinas de bajo de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales, utilizados en las estrategias a comparar en este proyecto.

Las heparinas de bajo peso molecular, mediante Antitrombina-III (ATA-III), inhiben el factor de coagulación Xa y la trombina, aunque ésta última en menor proporción. Se utilizan tanto para profilaxis –a dosis de 20 mg o 40 mg según riesgo moderado o severo de tromboembolismo en pacientes quirúrgicos– como para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Su administración es subcutánea y no requiere de monitorización, salvo en nefrópatas, por su buena relación dosis respuesta (TREJO I, 2004).

Los anticoagulantes orales como la warfarina o el acenocumarol – los ACOs más utilizados clásicamente– se benefician de una excelente biodisponibilidad al ser administrados por vía oral, por su buena solubilidad lipídica. Actúan de dos formas; disminuyen los niveles plasmáticos de protrombina funcional y actúan sobre la vitamina K, inhibiendo su reducción e induciendo así la síntesis defectuosa de las proteínas vitamina K dependientes. Para el control de la terapia con ACOs, son de utilidad el tiempo de protrombina (TP) y el INR –que corresponde al TP corregido–, siendo el nivel terapéutico de INR entre 2.0 y 3.5 para la mayoría de enfermedades que requieren tratamiento anticoagulante (TREJO I, 2004). Sin embargo, en la

estrategia de modulación de ACO que utilizamos en los pacientes en este estudio, para acceder a cirugía con mínimo riesgo de sangrado y riesgo bajo de trombosis, el INR diana para la intervención será de 1,5-2,3.

El manejo perioperatorio de estos pacientes con mayor riesgo tromboembólico –con indicación de primoimplante o recambio de DEC y tratamiento anticoagulante– supone un problema común en la práctica clínica. Suspender la anticoagulación incrementa el riesgo de presentar un evento embólico o trombótico y mantenerla, en cambio, incrementa las probabilidades de padecer una hemorragia perioperatoria. Por ello, dependiendo de la probabilidad prequirúrgica de riesgo embólico, las guías europeas de estimulación cardíaca proponen ciertas recomendaciones a seguir en estos casos, recomendando la suspensión de la ACO, con o sin utilización de heparina de bajo peso molecular, previo a la intervención (Brignole M, 2013)<sup>1</sup>.

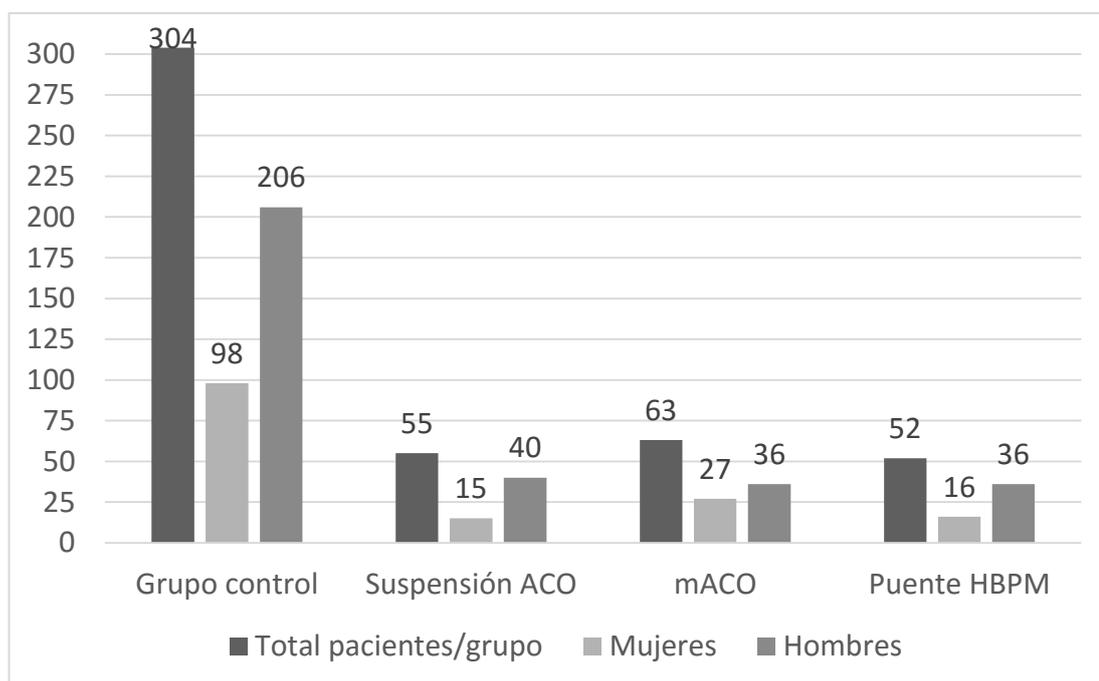
El objetivo de este trabajo se centra en evaluar la incidencia de eventos embólicos o hemorrágicos en un grupo de pacientes consecutivos sometidos a cirugía de implantes o recambios de DEC al aplicar nuestra estrategia de supresión de ACO sin uso de HBPM en pacientes de bajo riesgo y la modulación de dicumarínicos con INR diana entre 1,5 y 2,3 (mACO), o puente previo a la intervención con HBPM y reinicio de ACO a las 24 horas de la cirugía, en los pacientes con riesgo medio o alto (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Estrategia de manejo de la anticoagulación.** Se plantea una estrategia de anticoagulación dependiendo del riesgo tromboembólico previo a la cirugía en pacientes sometidos a intervencionismos de DEC.

<b>RIESGO</b>	<b>ESTRATEGIA</b>
<b>BAJO</b>	Supresión de ACO sin uso de HBPM los 3 días previos
<b>MEDIO-ALTO</b>	Modulación de dicumarínicos con INR diana 1,5-2,3
	Puente de HBPM previo a la intervención

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos incluido de forma prospectiva 488 pacientes consecutivos sometidos a implante o recambio de DEC desde enero de 2015 a septiembre de 2016. 328 varones y 161 mujeres, con edad media 75,6 años, en un rango de 38-95 años. Atendiendo a la estrategia utilizada en relación con el tratamiento anticoagulante previo a la intervención se distribuyeron en cinco grupos con edad y distribución por sexo similares (**Ilustración 1**): Dado su escaso número el grupo con nuevos anticoagulantes orales (n: 14) no se contempló en el análisis final de resultados, sin ACO (n: 304), con supresión de ACO para la intervención (n: 55), con puente a HBPM (n: 52) o con modulación de ACO (n: 63), según protocolo de nuestro servicio (**Tabla 3**).



**Ilustración 1. Distribución de pacientes.** Se distribuyen los pacientes por grupos según estrategia de anticoagulación, con total de pacientes y distribución por sexos en cada grupo.

En primera instancia se estudia la viabilidad de la mACO, realizada mediante una visita previa 3 días antes al servicio de Hematología y la confirmación del INR la mañana de la intervención. Se registró el INR del primer control y del día de la intervención, analizando consecuentemente cuantos pacientes ofrecieron resultados correctos o fuera de rango y su repercusión asistencial. Se compara así mismo el índice de complicaciones relacionables con sangrado o trombosis producidos en los 45 días tras la cirugía.

### 3. RESULTADOS

Para la realización de este estudio, desde enero de 2015 hasta septiembre de 2016, 488 pacientes consecutivos concedieron su consentimiento al análisis, basado en una sistemática de registro prospectivo. Ninguno de ellos fue necesario dar de baja durante los 45 días del periodo de observación.

En los dos pacientes en los que se utilizó HBPM tras la intervención (no incluidos en ninguno de los 5 grupos anteriores) se produjeron sendos sangrados que demoraron el alta hasta un mes tras el recambio.

La mACO mediante adaptación de dosis tres días antes de la cirugía se logró en 46 de 51 pacientes, debiendo demorarse la intervención 24 horas en dos casos por INR elevado (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Resultados de INR.** Determinaciones de INR en el control previo 3 días antes de la intervención y el día del ingreso.

Rango INR	1º control (nº)	Rango INR	Prequirúrgico (nº)
2,5-3	40	1,5-2,3	43
Infra tratados	0	< 1,5	7 (3 + HBPM)
3-4	4	1,4	3
> 4	4	> 2,3	3
Desconocido	3		

En ninguno de los pacientes con mACO se observó hematoma postoperatorio u otras complicaciones relacionadas con la anticoagulación oral. Esto supone una diferencia significativa, frente a los 5 pacientes que sí sufrieron complicaciones en el grupo con HBPM ( $p < 0.05$ ) (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Distribución de los pacientes.** Distribución por grupo de inclusión en el estudio, por riesgo y por el número de complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

Grupo	Nº	Riesgo	Complicaciones	P<
No ACO	304	Bajo	2	
ACO suspendido	55	Bajo	1	
mACO	63	Medio-alto	0	
HBPM	52	Medio-alto	5	<0.05

#### 4. DISCUSIÓN

Existe poca documentación respecto al pronóstico de las diferentes estrategias de manejo de la anticoagulación en pacientes que se someten a intervenciones de implante o recambio de DEC. La escasez de evidencia de buena calidad viene dada por las limitaciones metodológicas de los estudios publicados – muchos son retrospectivos –.

Algunos trabajos postulan el uso de la HBPM como puente con suspensión de la ACO mientras que otros aseveran que la modulación con dicumarínicos proporciona un grado de seguridad al menos similar. Estos trabajos plantean la limitación de englobar un bajo número de pacientes además de que pocos son randomizados y prospectivos.

En 2008, una revisión sistemática publicada por Jamula E. et al, en el que comparan las diferentes estrategias de anticoagulación en pacientes que requieren un DEC, concluían que en el manejo perioperatorio de éstos, a pesar de no estar establecido, el

uso de puentes de heparina previos a la intervención confiere un riesgo alto de hematoma, mientras que el mantenimiento del ACO confiere un riesgo menor (Jamula E, 2008)<sup>2</sup>.

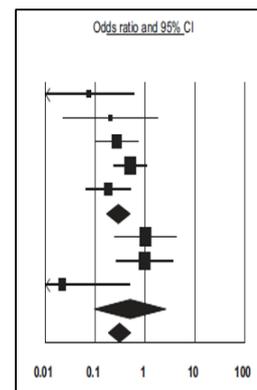
En 2009, el estudio de cohortes publicado por José M. Tolosana, con 101 pacientes, concluyó que el uso de mACO era al menos tan seguro como el puente de heparina en pacientes de riesgo alto de tromboembolismo (**Tabla 4**), con el beneficio de la reducción de costes y duración de estancia hospitalaria (Jose M. Tolosana, 2009)<sup>3</sup>.

**Tabla 4.** Tabla 4. Tolosana J.M. et al. European Heart Journal 2009. Complicaciones registradas 45 días tras la intervención.

	Grupo heparina (n=51)	Grupo ACO (n=50)	P
<i>Hematoma de bolsillo</i>	4/51 (7.8%)	4/50 (8%)	1.00
<i>Hematoma con drenaje</i>	1/51 (1.9%)	1/50 (2%)	1.00
<i>Eventos tromboembólicos</i>	0/51 (0%)	0/50 (0%)	1.00
<i>Endocarditis activa</i>	1/51 (1.9%)	1/50 (2%)	1.00
<i>Neumotorax</i>	1/51 (1.9%)	0/50 (0%)	0.49
<i>Desplazamiento</i>	0/51 (0%)	1/50 (2%)	0.50

En 2012, el metaanálisis publicado por Ghanbari et al, concluía que el riesgo tromboembólico al mantener los ACO modulados frente a la estrategia de supresión de los mismos utilizando en pacientes con riesgo alto puente con HBPM era similar mientras que el riesgo de sangrados en este último grupo era algo mayor (Ghanbari H, 2012)<sup>4</sup> (**Ilustración 2**).

Nombre del estudio	Diseño	Eventos hemorrágicos/Total		Estadísticas				
		mACO	Puente a heparina	Odds ratio	Límite inferior	Límite superior	P	Relativo
Ahmed	Observacional	1/222	7/123	0.07	0.01	0.62	0.02	6.44
Ghanbari	Observacional	1/20	6/29	0.20	0.02	1.83	0.15	5.91
Tischenko	Observacional	9/117	9/38	0.27	0.10	0.74	0.01	25.56
Li	Observacional	12/324	14/199	0.51	0.23	1.12	0.09	38.87
Cano	Observacional	4/129	31/208	0.18	0.06	0.53	0.00	23.23
	Observacional			0.28	0.17	0.49	<0.01	
Tolosana	RCT	4/50	4/51	1.02	0.24	4.33	0.98	39.76
	RCT	5/41	5/40	0.97	0.26	3.65	0.97	41.80
Milc	RCT	0/50	2/7	0.02	0.00	0.51	0.02	18.44
	RCT			0.49	0.09	2.56	0.40	
Total				0.30	0.18	0.50	<0.01	



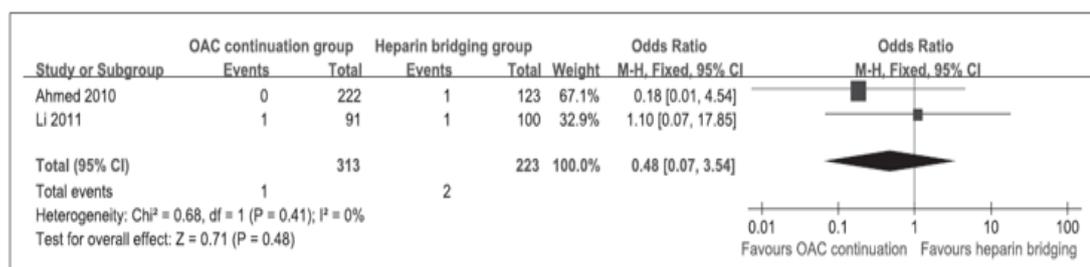
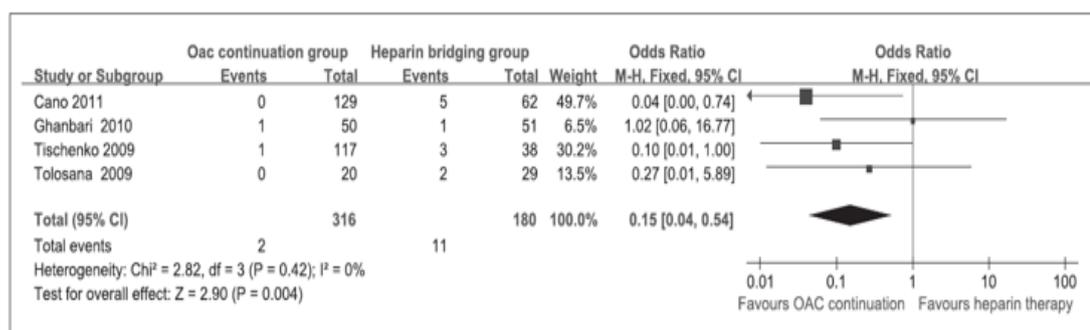
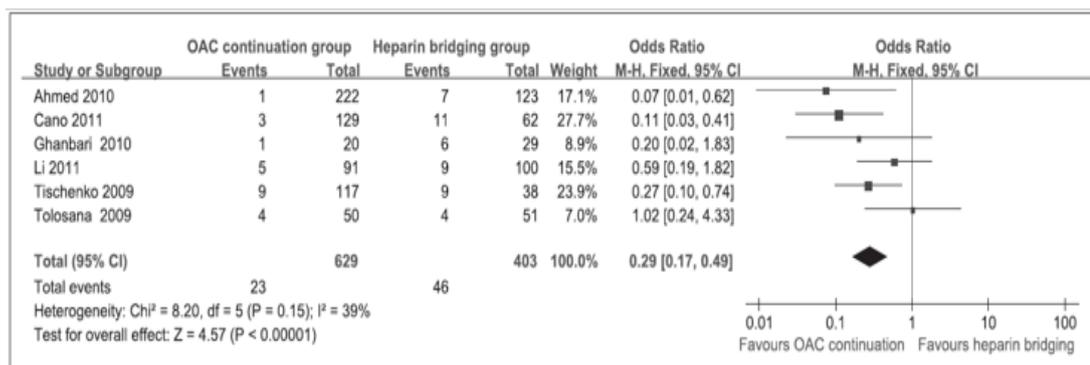
**Ilustración 2.** Ghanbari H. et al. Am J Cardiol 2012. Riesgo tromboembólico similar en estrategia de mACO y puente a HBPM, con mayor riesgo de sangrado en éste último. \*RCT: Estudio aleatorizado controlado.

En 2012, los resultados de un meta-análisis publicado por Lei Feng et al, sugieren que el mantenimiento de ACO fue relacionado con una reducción de riesgo de desarrollar hematoma con o sin necesidad de drenaje/revisión del 71-85% respectivamente, al compararlo con puente de heparina. Concluyen también que ambas estrategias tienen una incidencia similar de eventos tromboembólicos, así como que los pacientes con mantenimiento de ACO precisaban menos días de estancia hospitalaria frente a aquellos con puente a heparina (Feng, Li, Li, & Yu, 2012)<sup>5</sup> (Tabla 5) (Ilustración 3).

**Tabla 5.** Feng L. et al. Thromb Haemost 2012. Características basales de los ensayos incluidos en el meta-análisis. O: grupo mACO; H: grupo puente a heparina; RCT: ensayo aleatorizado controlado; DS: desviación estándar; PM: marcapasos; DAI: dispositivo.

Estudio	Tischenko 2009	Tolosan a 2009	Ahmed 2010	Ghanbari 2010	Li 2011	Cano 2011
Referencia	13	14	15	16	17	18
País	Canadá	España	EEUU	EEUU	EEUU	España
Diseño	Prospectivo no randomizado	RCT	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Sujetos y régimen de	117 O vs. 38 H	50 O vs. 51 H	222 O vs. 123 H	20 O vs. 29 H	91 O vs. 100 H	129 O vs. 62 H

anticoagulación							
<b>Seguimiento</b>		24 horas, 1 semana y 1 mes tras implante	A la descarga, a los 15 días y a los 45 días	24 horas, 1 semana y 8 semanas tras el procedimiento	A la descarga y 15y 30 días tras el procedimiento	Semanalmente por 4 semanas	24 horas tras el implante y a los 7-10 días
<b>Edad (media ± DS)</b>	O	71±11	68±10	71.5 (70.0, 73.1)	67.7 ± 10.7	74.5 ± 12.8	72 ± 11
	H	65 ± 11	66 ± 11	70.9 (68.8, 73.0)	64.7 ± 14.9	67.3 ± 15.1	68 ± 15
<b>% Masculino</b>	O	66.7	60.0	65.3	85	-	60
	H	65.8	64.7	63.1	69	-	52
<b>INR previo (media ± DS)</b>	O	2.2 ± 0.4	2.0 ± 0.3	2.57 ± 0.49	2.4 ± 0.3	2.1 ± 0.5	2.55 ± 0.62
	H	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.33 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.32 ± 0.24
<b>Aspirin (%)</b>	O	-	-	57.7	-	39.6	-
	H	-	-	77.1	-	51	-
<b>Clopidogrel (%)</b>	O	-	-	1.3	-	3.3	-
	H	-	-	2.5	-	4	-
<b>Nuevos implantes (%)</b>	O	54.7	76	83.3	65	72.5	64
	H	63.2	80	86.2	76	88	69
<b>Tipo de dispositivos nuevos implantados (%)</b>	O	PM: 59.4 DAI:25 TRC:15.6	PM + TRC: 68 DAI: 32	-	DAI: 100	PM: 65.2 DAI: 19.7 TRC: 9.1 Revision: 6.1	PM: 71 DAI + TRC: 29
	H	PM: 20.8 DAI: 45.8 TRC: 33.3	PM + TRC: 70.6 DAI: 29.4	-	DAI: 100	PM: 65.9 DAI: 12.5 TRC: 14.8 Revisión: 6.8	PM: 71 DAI + TRC: 29



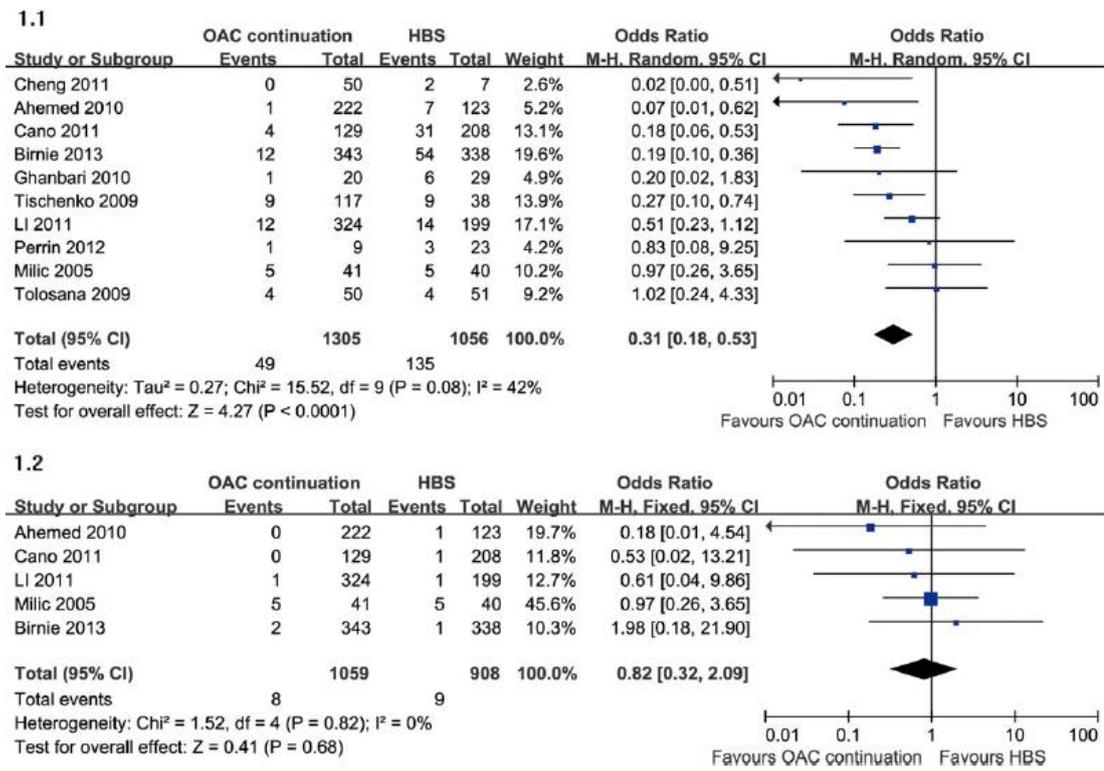
**Ilustración 3.** Feng L. et al. Thromb Haemost 2012. Resultados obtenidos en el metaanálisis. Se analizan el riesgo de hematoma, el riesgo de hematoma que precisa de drenaje/revisión y el riesgo tromboembólico; en pacientes con mantenimiento de ACO o puente a heparina.

En 2013 en el trabajo publicado por Birnie, con 681 pacientes, se observó un índice de sangrados significativamente mayor en los pacientes randomizados al puente con HBPM frente a los randomizados a mACO (Birnie DH, 2013)<sup>6</sup> (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Birnie DH et al. N Engl J Med 2013. Complicaciones en los grupos puente a heparina y mACO.

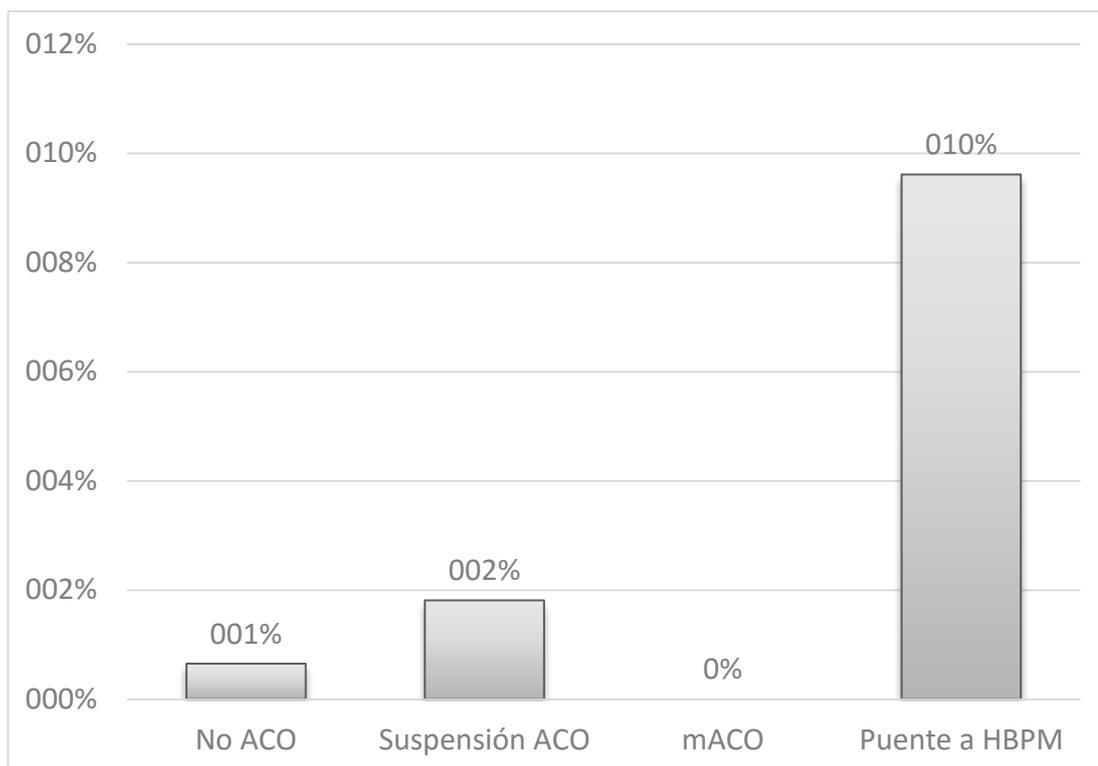
Resultados	Puente a heparina (n=338)	mACO (N=343)	Riesgo relativo (95% CI)	P
<b>Resultado 1°</b>				
Hematoma clínicamente significativo – n° (%)	54 (16.0)	12 (3.5)	0.19 (0.10-0.36)	<0.001
<b>Componentes del resultado 1°</b>				
Hematoma que prolonga hospitalización – n° (%)	16 (4.7)	4 (1.2)	0.24 (0.08-0.72)	0.006
Hematoma que requiere interrupción de la anticoagulación – n° (%)	48 (14.2)	11 (3.2)	0.20 (0.10-0.39)	<0.001
Hematoma que requiere evacuación – n° (%)	9 (2.7)	2 (0.6)	0.21 (0.05-1.00)	0.03

En 2015, en el meta-análisis publicado por Xiaowei Yang, concluían que el mantenimiento de los ACO parecía una mejor estrategia por asociar menor riesgo de sangrado, frente al puente a heparina (Xiaowei Yang, 2015)<sup>7</sup> (**Ilustración 4**).



**Ilustración 4.** Xiaowei Yang, Z. W. Europace 2015. Riesgo de sangrado (1.1) y riesgo tromboembólico (1.2) en pacientes con mantenimiento de ACO frente a puente a heparina.

En nuestro trabajo evaluamos la aplicación asistencial de estas conclusiones. La estrategia seleccionada en pacientes de bajo riesgo, suspensión de los ACO, o de medio-alto con mACO produjo un índice de complicaciones hemorrágicas similar al grupo sin anticoagulación. Por el contrario, la estrategia utilizando, en pacientes con riesgo medio-alto, puente previo con HBPM ofreció un índice de sangrados mayor, alcanzando significación estadística  $p < 0.05$  (**Tabla 3**) (**Ilustración 5**).



**Ilustración 5. Análisis de distribución de complicaciones por grupo.** Mayor riesgo de complicaciones en grupo puente a HBPM frente a mACO, diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ).

Estos datos confirman que en nuestro medio el mantenimiento de la anticoagulación en pacientes de riesgo embólico medio-alto es tan seguro como sustituir por HBPM en el primoimplante/recambio de dispositivos de estimulación cardiaca, con una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas y sin haberse presentado en ningún caso complicaciones tromboembólicas.

Consideramos así mismo relevante que, la utilización clínica asistencial de esta estrategia, solamente haya propiciado la demora, durante 24 horas, de la intervención en dos pacientes por lo que debemos aplicarla utilizando un mínimo protocolo específico coordinado con los especialistas del servicio de hematología.

## 5. CONCLUSIONES

La terapia antitrombótica y su manejo perioperatorio es un área que evoluciona rápidamente. El manejo óptimo de los pacientes subsidiarios a

primoimplante/recambio de DEC no está aún establecido de forma generalizada pero la estrategia de mACO previa a la cirugía es viable desde el punto de vista asistencial. La mayor incidencia de complicaciones con el uso de la HBPM frente a la mACO en pacientes de medio-alto riesgo y la ausencia de complicaciones embólicas en ambos casos sugiere que la HBPM no debería ser la primera opción de tratamiento.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

Birnie DH, H. J.-P. (2013). Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *The New England journal of medicine*, 368(22):2084-93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302946>

Brignole M, A. A.-E. (2013). ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*, 34(29):2281-329. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh180>

Feng, L., Li, Y., Li, J., & Yu, B. (2012). Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices. A meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(6), 1124-1131. <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-07-0498>

Ghanbari H, P. W.-A. (2012). Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Uninterrupted Warfarin Compared to Heparin-Based Bridging Therapy During Implantation of Cardiac Rhythm Devices. *The American Journal of Cardiology*, 110:1482-1488.

Jamula E, D. J. (2008). Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: a systematic review and practical management guide. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6: 1615-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03080.x>

Tolosana J.M, P. B. (2009). Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events:

oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin? A prospective randomized trial. *European Heart Journal*, 30, 1880–1884.  
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp194>

TREJO I, C. (Diciembre de 2004). Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de Cirugía*, 18. Valdivia.  
<http://dx.doi.org/10.4206/cuad.cir.2004.v18n1-14>

Xiaowei Yang, Z. W. (2015). The safety and efficacy of antithrombotic therapy in patients undergoing cardiac rhythm device implantation: a meta-analysis. *European Society of Cardiology*, 17, 1076–1084.  
<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euu369>