

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Ensayo BRIDGE: Terapia puente con heparina de bajo peso molecular en pacientes con fibrilación auricular que suspenden warfarina 5 días antes de una cirugía electiva.

Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC on behalf of the BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2015 Aug 27;373:823-33.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **AIT:** ataque isquémico transitorio; **AVK:** antagonista de la vitamina K; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM:** diabetes mellitus; **HBPM:** heparina de bajo peso molecular; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **INR:** ratio normalizado internacional; **MNI:** margen de no inferioridad; **Mort:** mortalidad por cualquier causa; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que sin tratar; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.

NOTA: Para las variables dicotómicas, calculamos los beneficios y los daños por incidencias acumuladas hasta RAR y NNT, y para las variables continuas por diferencia de medias, en todos los casos con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), salvo que indiquemos otro porcentaje. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

En 2012, Siegal y col publicaron un metanálisis de 34 estudios de cohortes sobre pacientes con un antagonista de la vitamina K (AVK), que suspenden durante el período perioperatorio para someterse a cirugía electiva. A un grupo de éstos se le trata con la terapia puente de heparina de bajo peso molecular (HBPM), y al otro grupo no. Los resultados combinados mostraron una mayor tasa de hemorragia mayor y similar tasa de tromboembolismo en el grupo tratado con la terapia puente. El anticoagulante estaba indicado para fibrilación auricular en un 44% de los pacientes, válvula cardíaca mecánica en 24%, para tromboembolismo venoso previo en un 22%, y para otros en el 10% restante (1).

En 2015 Steimberg y col publicaron el estudio prospectivo ORBIT AF, de las mismas características pero únicamente sobre pacientes de fibrilación auricular, encontrando una tasa mayor de hemorragia mayor y similar o igual tasa de tromboembolismo en el grupo con terapia puente frente al grupo sin terapia puente (2). Sin embargo, hasta la publicación del estudio BRIDGE no había ningún ensayo clínico para establecer un mejor balance de beneficios y daños, que fue justamente el objetivo de los investigadores cuando lo diseñaron en 2008.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Averiguar si abstenerse de la terapia puente con dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente a mantenerla, es no inferior para la prevención de tromboembolismo arterial perioperatorio, y superior para la hemorragia mayor, en pacientes con fibrilación auricular que suspenden temporalmente warfarina 5 días antes de la cirugía electiva.

Duración planificada: 30 días tras la cirugía electiva.

B) TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado (con terapia puente) y multicéntrico, con un nivel de significación estadística 0,025 (1 cola) y potencia 80% para aceptar la hipótesis de no inferioridad, consistente en que el extremo superior del IC de la RAR debe ser menor del 1% al comparar la intervención (sin terapia puente) frente al control (con terapia puente) la variable "tromboembolismo arterial". El margen de no inferioridad (MNI) del 1% en la RAR se basa en estudios observacionales previos. Si se cumple la no inferioridad, se analiza la superioridad en "hemorragia mayor" y demás resultados en salud con un nivel de significación estadística 0,05 (dos colas) y potencia 80%. La hipótesis de no inferioridad se analiza con la población por protocolo (y también con la población por intención de tratar), y la hipótesis de superioridad, con la intención

de tratar. Con estos requisitos, y esperando un 10% de pérdidas, los investigadores obtienen un tamaño de muestra de 1813 pacientes por grupo¹, cifra que fue enmendada tras haber reclutado a 860 por grupo, y comprobar que la incidencia de tromboembolismo arterial era 0,46%, aproximadamente la mitad de lo esperado.

Los investigadores calculan las medidas del efecto por reducción absoluta del riesgo para las variables dicotómicas y por diferencia de medias para las continuas, con expresión en ambos casos de la *p* para cada una de las diferencias.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Cumplir los 5 criterios siguientes: 1) Mujer u hombre ≥ 18 años. 2) Tomar warfarina ≥ 3 meses con un objetivo de INR 2-3. 3) Requerir interrupción de warfarina por cirugía u otra intervención electiva. 4) Tener al menos una de las siguientes condiciones: a) fibrilación auricular no valvular crónica (permanente o paroxística) o flutter auricular confirmado por al menos por ECG previo o por interrogación de marcapasos, o fibrilación auricular asociada a enfermedad vascular, incluyendo enfermedad de la válvula mitral. 5) Tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: a) edad >75 años; b) hipertensión; c) diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo; e) previo ictus isquémico, embolismo sistémico o AIT.

2º Criterios de exclusión: Tener uno o más de las siguientes condiciones: a) válvula mecánica cardíaca; b) haber tenido en las 12 semanas previa ictus, embolismo sistémico o AIT; c) haber tenido en las 6 semanas previas hemorragia mayor, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; d) contaje de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$; e) tener planificada cirugía cardíaca, intracraneal o intraespinal.

D) VARIABLES A MEDIR, SUS DEFINICIONES Y VALIDEZ DE LOS INSTRUMENTOS PARA MEDIRLAS.

1º Variables primarias: 1) tromboembolismo arterial; 2) hemorragia mayor. La hemorragia mayor se define generalmente como hemorragia que es fatal, intracraneal, que para corregirla requiere cirugía, que disminuye la hemoglobina ≥ 2 g/dl, o requiere transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de glóbulos rojos. Sin embargo, existe heterogeneidad en las definiciones utilizadas por diferentes clínicos

2º Variables secundarias: 1) infarto agudo de miocardio; 2) trombosis venosa profunda; 3) tromboembolismo pulmonar; 4) hemorragia menor; y 5) mortalidad por cualquier causa.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, y estratificada por centro.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí, pues la recibieron mediante un sistema de voz telefónico o internet.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Terapia puente con PLACEBO, 950 pacientes.

b) Grupo de control: Terapia puente con HBPM, 934 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, como se resume a continuación.

Edad 71,7 años (DE 8,8); Varones 73,4%; Raza Blanca 91%; Peso 98,8 Kg (DE 24,2).

CHADS₂ puntuación promedio 2,3 (DE 1,05), distribuidos por puntos así: con 0 puntos 0,1%, con 1

¹ Con estos requisitos, nosotros obtenemos un tamaño de 2578 pacientes por grupo.

punto 22,7%, con 2 puntos 38,9%, con 3 puntos 24,5%, con 4 puntos 10,7%, con 5 puntos 2,7%, con 6 puntos 0,4%. **MORBILIDAD:** Insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo 32%; Hipertensión 87%; DM 41%; Ictus 9,4%; AIT 8,3%; Enfermedad de la válvula mitral 16,3% (estenosis 1,5%; insuficiencia 14,6%; prolapso 1%); IAM 16,2%; Enfermedad renal 11%; Tumores sólidos 6,4%. **LABORATORIO:** Hemoglobina 13,8 g/dl (DE 1,65); Plaquetas 209.250/mm³ (DE 586.785); INR 2,4 (DE 0,57); Creatinina 1,1 mg/dl (DE 0,32); Aclaramiento de creatinina 87,9 ml/min (DE 39,9). **MEDICACIONES:** Aspirina 36%; Clopidogrel 2,8%; AINE 3,3%; COX-2 inhibidor 1,2%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: El tratamiento con warfarina se suspendía 5 días antes de la intervención, y la administración de la HBPM o Placebo se iniciaba 3 días antes de la intervención. Se recomendaba medir el INR un día antes de la intervención; si el INR era mayor que 1,8, se recomendaba administrar vitamina K oral (1 a 2,5 mg); si el INR era 1,5-1,8, la vitamina K por vía oral era opcional. Si la cirugía o intervención se retrasaba hasta 3 días, la administración de HBPM o Placebo se continuaba hasta las 24 horas antes de la intervención. Se reiniciaba el tratamiento con warfarina en la tarde o al día siguiente de la intervención, y la HBPM o el Placebo se reiniciaban 12 a 24 horas después de que una intervención menor (o de bajo riesgo de sangrado) y 48 a 72 horas después de una intervención mayor (o de alto riesgo de sangrado). Se continuaba con la HBPM o el Placebo hasta que el INR era $\geq 2,0$ en una ocasión.

La clasificación genérica orientativa del tipo de cirugía o intervención, en función del riesgo de sangrado, que manejaron los investigadores del estudio se muestra en el **cuadro 1**.

Cuadro 1: Clasificación genérica orientativa del tipo de cirugía o intervención

Cirugía o intervención menor o de bajo riesgo de sangrado

- Endoscopia gastrointestinal (con o sin biopsia)
- Cateterización cardíaca (con o sin intervención coronaria percutánea)
- Cirugía dental u otra intervención dental
- Cirugía dermatológica u otra intervención dermatológica
- Cirugía de catarata u otra intervención oftalmológica
- Cualquier otra cirugía o intervención de menos de 1 hora de duración

Cirugía o intervención mayor o de alto riesgo de sangrado

- Cirugía intra-abdominal (como resección de intestino u órgano visceral)
- Cirugía intra-torácica (como resección del pulmón)
- Cirugía ortopédica mayor (como remplazo de cadera o rodilla)
- Revascularización arterial periférica (como reparación de aneurisma aórtico abdominal, bypass vascular)
- Cirugía urológica (como prostatectomía, resección de tumor de vejiga)
- Inserción interna de marcapasos permanente o desfibrilador
- Intervención mayor (como resección de pólipo del colon, biopsia de riñón o próstata)
- Cualquier otra cirugía o intervención de más de 1 hora de duración

Según la clasificación genérica orientativa que manejaron los investigadores del estudio, el 89% de las intervenciones hubieran correspondido a cirugía de bajo riesgo intrínseco de sangrado, y hubieran quedado distribuidos inicialmente como mostramos en el **cuadro 2**.

Cuadro 2: Cirugía por riesgo intrínseco de sangrado genérico, antes de que los pacientes fueran reclasificados en función de sus circunstancias de riesgo intrínseco individual*

Tipo de cirugía o intervención	Grupo de intervención: Terapia puente con PLACEBO	Grupo de control: Terapia puente con HBPM (Dalteparina)
Menor o bajo riesgo de sangrado	(N= 781)	(n= 758)
Ortopédica	54 (6,9%)	47 (6,2%)
Cardioráica	139 (17,8%)	151 (19,9%)
Radiología intervencionista	27 (3,5%)	19 (2,5%)
Urológica	41 (5,3%)	45 (5,9%)
Gastrointestinal	391 (50,1%)	357 (47,1%)
Dental	17 (2,2%)	25 (2,3%)
Cirugía general	38 (4,9%)	27 (3,6%)
Oftalmológica	13 (1,7%)	33 (4,4%)
Ginecológica	3 (0,4%)	5 (0,7%)
ORL (oído, nariz y garganta)	13 (1,7%)	9 (1,2%)
Dermatológica	36 (4,6%)	35 (4,6%)
Cirugía vascular	7 (0,9%)	5 (0,7%)
Otras	2 (0,3%)	0 (0%)
Mayor o alto riesgo de sangrado	(N= 94)	(N= 80)
Ortopédica	29 (30,9%)	29 (32,6%)
Cardioráica	3 (3,2%)	3 (3,4%)
Urológica	26 (27,7%)	20 (22,5%)
Gastrointestinal	4 (4,3%)	6 (6,7%)
Cirugía general	16 (17,0%)	14 (15,7%)
Ginecológica	3 (3,2%)	5 (5,6%)
ORL (oído, nariz y garganta)	9 (9,6%)	7 (7,9%)
Cirugía vascular	4 (4,3%)	4 (4,5%)
Otras	0 (0%)	1 (1,1%)

* La clasificación del tipo de cirugía / intervención no siempre se alinea con la designación riesgo de sangrado post-intervención. Por lo tanto, una cirugía / intervención menor podría haber sido considerada como de alto riesgo de sangrado dependiendo de las circunstancias individuales de cada paciente; del mismo modo, una cirugía / intervención mayor podría haber sido considerada como de bajo riesgo de sangrado.

La estimación del riesgo de sangrado alto o bajo, y no la clasificación cirugía / intervención mayor o menor, determinó si los pacientes reanudarían la HBPM a las 12-24 horas tras la intervención (temprana) o a las 48-72 horas (retardada).

Sin embargo, tras una valoración de las circunstancias individuales de cada paciente, el 31% quedó reclasificado y tratado con los cuidados de la cirugía de alto riesgo (consistente en reiniciar la HBPM o Placebo tras 48 a 72 horas de la cirugía), y el 61% restante fue tratado con los cuidados de la cirugía de bajo riesgo (consistente en reiniciar la HBPM o el Placebo tras 12 a 24 horas de la cirugía).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 30 días tras la cirugía electiva.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º ¿Se modificó el tamaño de la muestra?: Se redujo de 1830 pacientes por grupo a 950 en la intervención y 934 en el control.

Dado que, si se reduce el tamaño de muestra, aumenta el tamaño del intervalo de confianza alrededor de la estimación puntual de la RAR, esta circunstancia va en la dirección de atravesar el 1% de MNI para la hipótesis de no inferioridad y el 0% para la hipótesis de superioridad. De ello se deduce que el posible cumplimiento de ambos criterios con una muestra menor que la proyectada reforzaría el grado de verosimilitud de ambas hipótesis, si la reducción no distorsiona el equilibrio de las características pronósticas en el inicio (baseline), como mostramos con la diferencia de ACV en el inicio, que fue 10,6% - 8,3% = 1,9%. Pues bien, esta diferencia no es estadísticamente significativa con 950 y 934 participantes, pero sí lo es si hubieran sido 1813 y 1813. En el primer caso “consideramos que los grupos son similares en riesgo”, y en el segundo que “son distintos”, debiendo ser analizados al final por subgrupos o mediante ajuste.

EN EL INICIO (BASELINE)	Grupo de intervención: Terapia puente con PLACEBO	Grupo de control: Terapia puente con HBPM	Diferencia	p si tamaño 950 / 934	p si tamaño 1813 / 1813
ACV	8,3%	10,6%	1,9%	0,09	0,02

Asimismo, la precisión de los intervalos de confianza de los resultados finales también se ven afectados. Como mostramos en la siguiente tabla la misma RAR del 1,93% tiene un intervalo de 0,45% a 3,3% si el tamaño de la muestra es de 918 y 895, y de 0,92% a 2,89% si el tamaño es de 1813 y 1813, siendo mucho más preciso el segundo que el primero, como a efectos prácticos nos dicen sus respectivos NNTs:

AL FINAL (RESULTADO)	Grupo de intervención: Terapia puente con PLACEBO	Grupo de control: Terapia puente con HBPM	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	valor de p
Hemorragia mayor					
Si tamaño 918/ 895	1,31% (0,75% a 2,27%)	3,24% (2,27% a 4,61%)	1,93% (0,45% a 3,3%)	52 (30 a 222)	0,0056
Si tamaño 1813/ 1813	1,31% (0,88% a 1,94%)	3,24% (2,52% a 4,16%)	1,93% (0,92% a 2,89%)	52 (35 a 109)	0,0001

5º Abandonos de la medicación de estudio y pérdidas de seguimiento: Abandonos: Estuvieron equilibrados pues hubo 36/950 (3,79%) y 29/934 (3,1%) en la intervención y control respectivamente, $p=0,41$. Pérdidas: Estuvieron equilibradas pues hubo 3/950 (0,32%) y 3/934 (0,32%) en la intervención y control respectivamente, $p=0,98$.

6º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): **1)** Para el análisis de no inferioridad se utilizó la población por protocolo (población que no abandona la medicación de estudio y cumple todo el protocolo). **2)** Para el análisis de superioridad no se utilizó la población por intención de tratar, sino la población que no abandona la medicación del estudio.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Tromboembolismo arterial: Dentro de los 30 días consecutivos a la cirugía electiva: **1)** En el análisis de superioridad no hubo diferencia estadísticamente significativa, pues hubo 4/918 (0,44%) eventos en el grupo de terapia puente con placebo frente a 3/895 (0,34%) en el grupo de terapia puente con HBPM; RR 1,3 (0,29-5,79); RAR -0,1% (-0,8% a 0,61%. **2)** En el análisis de no inferioridad, cumplió la hipótesis pues el límite superior de la RAR no atravesó el predefinido MNI del 1% con la “población por protocolo”: RAR 0,01% (-0,71% a 0,71%), ni con la “población que no abandona la medicación de estudio”: RAR -0,1% (-0,8% a 0,61%).

Los 4+3 = 7 pacientes que sufrieron el tromboembolismo arterial tenían una puntuación promedio CHADS2 de 2,6 [rango 1 a 4], y cinco de ellos se sometieron a un procedimiento con riesgo intrínseco de sangrado bajo.

Hemorragia mayor: Hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de los 12/918 (1,31%) eventos del grupo de terapia puente con placebo frente a los 29/895 (3,24%) del

grupo de terapia puente con HBPM; RR 0,4 (0,21-0,79); RAR 1,93% (0,45% a 3,3%); **NNT 52 (30 a 222)**, y potencia 80%.

Hemorragia menor: Hubo una diferencia estadísticamente significativa **a favor** de los 110/918 (11,98%) eventos **del grupo** de terapia puente con **placebo** frente a los 187/895 (20,89%) del grupo de terapia puente con HBPM; RR 0,57 (0,46-0,71); RAR 8,91% (5,51% a 12,31%); **NNT 11 (8 a 18)**, y potencia 99,93%.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las demás variables informadas: Ictus, Ataque isquémico transitorio, Embolismo sistémico, Infarto de miocardio, Trombosis venosa profunda, Tromboembolismo pulmonar, Mortalidad por cualquier causa

Todas las medidas del efecto las mostramos en detalle al final en la **tabla 1**.

2º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Nosotros hemos calculado las medidas del efecto con los denominadores de la población por intención de tratar (950 y 934 pacientes en ambos grupos) y los resultados de todas las variables son similares estadística y clínicamente.

IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES. Aunque el investigador principal y 8 de los 11 investigadores principales declararon haber recibido pagos de varios laboratorios farmacéuticos, estimamos que no afectan a lo que atañe en este estudio.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí, aunque con una muestra de 950 y 934 pacientes por grupo, en lugar de los 1813 programados por grupo.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? Sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí (y estaban equilibrados). ¿Y las pérdidas de seguimiento?: Sí (y estaban equilibradas).</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar” para el análisis de superioridad?: No, pues se utilizó la población que no abandonó la medicación de estudio, pero los resultados no cambiaron en un análisis de sensibilidad por intención de tratar.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos “por protocolo” para el análisis de no inferioridad: Sí.</p>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja por: **1)** No cuantificar el riesgo de hemorragia de los pacientes con alguna tabla validada, como por ejemplo el esquema HAS-BLED. **2)** La reducción del tamaño de la muestra, con lo que disminuye la representatividad en su totalidad y en cada uno de los subgrupos de intensidad creciente de riesgo, que surgen de la combinación de los riesgos alto, moderado y bajo de tromboembolismo y de hemorragia mayor del paciente, y de los riesgos bajo y alto de sangrado de la cirugía. **3)** No muestran análisis de subgrupos en función de la puntuación CHADS2. Estas tres limitaciones impiden conocer el pronóstico de los pacientes en función de su riesgo de tromboembolismo y hemorragia mayor, pues un promedio de tan heterogénea variación en el riesgo no representa clínicamente a los individuos.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Para aproximarnos al riesgo de hemorragia promedio hemos aplicado proporcionalmente los factores de riesgo sobre el esquema HAS-BLED (3), que estratifica a los pacientes en bajo riesgo de hemorragia mayor (puntuación 0), riesgo intermedio (puntuación 2-3) y riesgo alto (puntuación 3-9), y hemos obtenido una puntuación 2,75, que aproximadamente equivale a una incidencia del 5,38% de hemorragia mayor en 1 año en pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con warfarina (4). Desafortunadamente los autores no nos proporcionan datos para estimar la distribución exacta en cada umbral de riesgo, ni tampoco la desviación estándar alrededor del promedio.

Con los datos que nos proporcionan los investigadores, en este ensayo clínico están representados pacientes con un riesgo de ictus bajo (62% con CHADS2 \leq 2) e intermedio (35% con CHADS2 2-4), en combinación con un riesgo bajo e intermedio de hemorragia mayor (HAS-BLED promedio de 2,75). Estas circunstancias, y otras no explícitas en la publicación, interaccionaron con el riesgo intrínseco de sangrado genérico de la cirugía (90% bajo y 10% alto), resultando en el tratamiento post-cirugía con la HBPM o el Placebo como de bajo riesgo en un 69% de los pacientes y como de alto riesgo en un 31%.

Sorprende que la meritoria superación de la dificultad en el diseño e implementación de este estudio no se haya rematado con la publicación de los resultados por subgrupos de riesgos de ictus y de hemorragia mayor intrínsecos de los pacientes, ni con la mención del distinto riesgo de ictus esperable tras varios tipos de cirugía en pacientes con y sin fibrilación auricular (5). Esto nos obliga a inferir que ese 69% de pacientes con tratamiento post-cirugía como de bajo riesgo representa a pacientes afectados de fibrilación auricular con riesgo de ictus y de hemorragia mayor bajos, que se van a someter a cirugía o procedimiento de bajo riesgo de sangrado. Y para una parte de este grupo, concretamente las cirugías dental menor, dermatológica menor y catarata, Douketis, el mismo investigador del BRIDGE, nos ilustró en 2012 en el capítulo “Manejo perioperatorio de la terapia antitrombótica”, de la 9ª Edición de la Guía de terapia antitrombótica y prevención de la trombosis, del American College of Chest Physicians (6), al hacer para estas tres cirugías menores una recomendación débil de “no interrumpir la terapia con warfarina en pacientes de bajo riesgo que van a someterse a cirugía o intervención de bajo riesgo de sangrado”, basándose en 5 ensayos clínicos (7-11), y esta práctica clínica actualmente es la habitual en estas tres cirugías menores (previa valoración de las circunstancias), por lo que la práctica que se llevó a cabo con éstas en el BRIDGE, consistente en interrumpir la warfarina 5 días antes de la cirugía electiva, no es la seguida y recomendada hoy. Actualmente se suman a éstas tres las cirugías menores de inserción de marcapasos (12) e intervención coronaria percutánea (13). En el resto de cirugías o procedimientos de bajo riesgo de sangrado, en las que el equipo clínico, tras la valoración individual de cada paciente, estima la conveniencia de interrumpir perioperatoriamente la warfarina, el resultado del BRIDGE puede ayudar a tomar la decisión de instaurar o no la terapia puente con heparina de bajo peso molecular, si bien la deficiente categorización del riesgo por los autores, no permite hacer una recomendación general para la práctica, debiendo acudir a los esquemas predictivos de riesgo de ictus en primer lugar y de riesgo de hemorragia mayor en segundo lugar.

Veamos el 31% de pacientes con tratamiento post-cirugía como de alto riesgo. Con los datos por estratos del CHADS2 y nuestro cálculo del promedio del riesgo de hemorragia mayor mediante el esquema HAS-BLED, inferimos que son pacientes con riesgo bajo o intermedio de ictus y riesgo bajo o intermedio de hemorragia mayor, que van a ser sometidos a cirugía con riesgo intrínseco de sangrado bajo o alto, en los que el equipo clínico estima que deben interrumpir perioperatoriamente la warfarina. Para estos pacientes el ensayo BRIDGE puede ayudar a tomar la decisión de instaurar o no la terapia puente con heparina de bajo peso molecular, si bien el pequeño número de pacientes (531 entre ambos grupos), unido a la deficiente categorización del riesgo por los autores, no permite hacer una recomendación general para la práctica, debiendo acudir a los esquemas predictivos de riesgo de ictus en primer lugar y de riesgo de hemorragia mayor en segundo lugar.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

1ª Para pacientes con fibrilación auricular y bajo riesgo de ictus, que van a ser sometidos a cirugías o procedimientos en los que el equipo clínico, tras la valoración individual, estima **que deben suspender la warfarina**, se hace una **recomendación débil en contra** de utilizar la terapia puente con heparina de bajo peso molecular.

Justificación: Son significativamente mayores las tasas de hemorragia mayor y menor, manteniéndose similar la tasa de tromboembolismo arterial, en el grupo de terapia puente frente al sin terapia puente. Los inconvenientes y los costes son mayores con la heparina de bajo peso molecular que sin ella.

2ª Para pacientes con fibrilación auricular y riesgo moderado de ictus, que van a ser sometidos a una cirugía o procedimiento en los que el equipo clínico, tras la valoración individual, estima **que deben suspender la warfarina**, el ensayo BRIDGE puede ayudar a tomar la decisión de instaurar o no la terapia puente con heparina de bajo peso molecular, si bien la deficiente categorización del riesgo informado por los autores no permite hacer una recomendación general para la práctica.

3ª Para pacientes con fibrilación auricular y alto de ictus, que van a ser sometidos a una cirugía o procedimiento en los que el equipo clínico, tras la valoración individual, **estima que deben suspender la warfarina**, el ensayo BRIDGE puede ayudar a tomar la decisión de instaurar o no la terapia puente con heparina de bajo peso molecular, si bien el pequeño número de pacientes, unido a la deficiente categorización del riesgo informado por los autores, no permite hacer una recomendación general para la práctica.

REFERENCIAS

1. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012 Sep 25;126(13):1630-9.
2. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S on behalf of the ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 2015;131(5):488-94.
3. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-100.
4. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jan 11;57(2):173-80.
5. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):884-90.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-50S. [Erratum in *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129.]
7. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993 Jan;75(1):29-31.
8. Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Jan;54(1):27-32; discussion 323.

9. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jun;40(3):248-52.
10. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Oct;32(5):504-7.
11. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Moia M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost.* 2006 Mar;4(3):688-9.
12. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A on behalf of the BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2084-93.
13. Shahi V, Brinjikji W, Murad MH, Asirvatham SJ, Kallmes DF. Safety of Uninterrupted Warfarin Therapy in Patients Undergoing Cardiovascular Endovascular Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):383-94.

Tabla 1: Pacientes con fibrilación auricular que suspenden temporalmente warfarina por cirugía electiva, con edad 72 años (DE 9), CHADS2 promedio 2,3 (DE 1), enfermedad de la válvula mitral sin válvula mecánica 16%, infarto 16%, ictus 9%, insuficiencia cardíaca 32% e insuficiencia renal 11%.

ECA BRIDGE, seguimiento 30 días tras cirugía electiva	Grupo de intervención: Terapia puente con PLACEBO	Grupo de control: Terapia puente con HBPM	Medidas del efecto por incidencias acumuladas, en 30 días			
	nº Eventos (%)	nº Eventos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Tromboembolismo arterial						
Población por protocolo	3/875 (0,34%)	3/847 (0,35%)	0,97 (0,2-4,78)	0,01% (-0,71% a 0,71%) (*)	8823 (140 a -141)	2,74%
Población que no abandona la medicación de estudio	4/918 (0,44%)	3/895 (0,34%)	1,3 (0,29-5,79)	-0,1% (-0,8% a 0,61%) (*)	-995 (163 a -125)	5,34%
Hemorragia mayor	12/918 (1,31%)	29/895 (3,24%)	0,4 (0,21-0,79)	1,93% (0,45% a 3,3%)	52 (30 a 222)	79,55%
Hemorragia menor	110/918 (11,98%)	187/895 (20,89%)	0,57 (0,46-0,71)	8,91% (5,51% a 12,31%)	11 (8 a 18)	99,93%
Ictus	2/918 (0,22%)	3/895 (0,34%)	0,65 (0,11-3,88)	0,12% (-0,55% a 0,73%)	852 (137 a -183)	6,94%
Ataque isquémico transitorio	2/918 (0,22%)	0/895 (0%)	-----	-0,22% (-0,67% a 0,36%)	-459 (282 a -148)	28,98%
Embolismo sistémico	0/918 (0%)	0/895 (0%)	-----	0% (-0,43% a 0,42%)	-----	-----
Infarto de miocardio	7/918 (0,76%)	14/895 (1,56%)	0,49 (0,2-1,2)	0,8% (-0,31% a 1,82%)	125 (55 a -319)	36,14%
Trombosis venosa profunda	0/918 (0%)	1/895 (0,11%)	-----	0,11% (-0,41% a 0,54%)	895 (186 a -246)	17,35%
Tromboembolismo pulmonar	0/918 (0%)	1/895 (0,11%)	-----	0,11% (-0,41% a 0,54%)	896 (186 a -246)	17,35%
Mortalidad por cualquier causa	5/918 (0,54%)	4/895 (0,45%)	1,22 (0,33-4,52)	-0,1% (-0,86% a 0,68%)	-1023 (148 a -116)	4,83%

(*) Puede observarse que el límite superior del IC 95% no supera el Margen de No Inferioridad del 1% en la RAR, con lo que cumple el criterio de no inferioridad.

Abreviaturas: HBPM: heparina de bajo peso molecular; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.