



ORIGINAL

Riesgo de eventos tromboembólicos en función del manejo de la terapia anticoagulante y antiagregante en pacientes sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica



Rafael Manuel Alejandro-Altamirano^{a,*}, Javier Castro-Rodríguez^a,
María Pleguezuelo-Navarro^a, Luis Leonardo Casáis-Juanena^a,
Francisco Javier Serrano-Ruiz^a, Ana María Martínez-Rodríguez^b
y Antonio José Hervás-Molina^a

^a Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Recibido el 24 de octubre de 2021; aceptado el 1 de marzo de 2022
Disponible en Internet el 9 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica;
Esfinterotomía;
Evento tromboembólico;
Anticoagulante;
Antiagregante

Resumen

Antecedentes y objetivos: Las principales guías de práctica clínica recomiendan un adecuado manejo periprocedimiento de los fármacos antitrombóticos en caso de realización de técnicas invasivas. El principal objetivo de este estudio fue evaluar si existe mayor riesgo de eventos tromboembólicos por la supresión o la disminución de la dosis de anticoagulantes o antiagregantes en pacientes sometidos a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó 644 CPRE realizadas con intención terapéutica durante el año 2019 en el Hospital Universitario Reina Sofía con un seguimiento de 30 días posprocedimiento.

Resultados: Seis pacientes presentaron un evento tromboembólico, no hallando diferencias entre la incorrecta retirada/reintroducción del tratamiento antitrombótico y una mayor proporción de eventos tromboembólicos o hemorrágicos tras el procedimiento ($p > 0,05$). La incidencia de eventos trombóticos fue significativamente mayor en pacientes en tratamiento con heparina o apixabán ($p = 0,001$), así como con antecedente de fibrilación auricular ($p = 0,05$), valvulopatía reumática ($p = 0,037$) y tromboembolismo pulmonar recurrente ($p = 0,035$), siendo este además un factor de riesgo independiente. Asimismo, la incidencia de hemorragia en los 30 días postesfinterotomía fue significativamente menor en aquellos con implantación de prótesis biliar ($p = 0,04$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: h12alalr@gmail.com (R.M. Alejandro-Altamirano).

Conclusiones: El inadecuado manejo periprocedimiento de la terapia antitrombótica no se asocia a un aumento significativo de la incidencia de eventos tromboembólicos en los 30 días posteriores a la CPRE. No obstante, se aconseja seguir las recomendaciones para una adecuada suspensión/reintroducción de fármacos antitrombóticos, realizando una vigilancia y un seguimiento estrechos tras el procedimiento en pacientes con factores que aumenten el riesgo trombótico.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Sphincterotomy; Thromboembolic event; Anticoagulant; Antiplatelet

Risk of thromboembolic events in relation to the management of anticoagulant and antiagregant therapy in patients subjected to endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Abstract

Background and objectives: The main clinical practice guidelines recommend adequate periprocedural withdrawal and reintroduction of antithrombotic drugs in case of invasive techniques. The main objective of this study was to assess whether, in patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy, the suppression or reduction of the pharmacological dose for the performance of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) implies a greater risk of thromboembolic events.

Patients and methods: A prospective observational study was carried out, which included 644 ERCP performed with therapeutic intention during 2019 at the Reina Sofía University Hospital with follow-up during the 30 days after the endoscopic intervention.

Results: Six patients presented a thromboembolic event, finding no differences between the incorrect withdrawal/reintroduction of antithrombotic treatment and a higher proportion of thromboembolic or hemorrhagic events after the procedure ($P > .05$). The incidence of thrombotic events was significantly higher in patients treated with heparin or apixaban ($P = .001$), as well as with a history of atrial fibrillation ($P = .05$), rheumatic valve disease ($P = .037$) and recurrent pulmonary embolism ($P = .035$), this being also an independent risk factor. Likewise, the incidence of hemorrhage in the 30 days post-sphincterotomy was significantly lower in those with implantation of a biliary prosthesis ($P = .04$).

Conclusions: Inadequate periprocedural management of antithrombotic therapy is not associated with a significant increase in the incidence of thromboembolic events in the 30 days after ERCP. However, close follow-up and surveillance during the days after this is essential in those patients with a condition that significantly increases the risk of thrombosis.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un procedimiento mixto endoscópico y radiológico, con fin diagnóstico y, principalmente, terapéutico, frente a la patología obstructiva biliopancreática¹. Aunque su principal complicación es la pancreatitis (1,3-7,2%), se describen otros eventos adversos, como la hemorragia (0,76-2,3%)²⁻⁴.

Es habitual que muchos pacientes sometidos a CPRE tomen fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. La administración de estos debe modificarse de forma previa al procedimiento, reanudándose con posterioridad, atendiendo a las recomendaciones de las guías de actuación en el manejo de la terapia antitrombótica.

Esta modificación de la pauta antitrombótica está determinada por el riesgo protrombótico del paciente y por el riesgo hemorrágico de la técnica efectuada. La modificación inapropiada podría conllevar un aumento del riesgo de aparición de eventos tromboembólicos venosos (ETE),

incrementando la morbimortalidad hasta 30 días tras la realización de la CPRE.

Se consideran factores de alto riesgo protrombótico la presencia de válvula cardíaca mecánica, fibrilación auricular (FA) y/o puntuación del índice CHA₂DS₂-VASc > 7, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT), tromboembolismo venoso reciente (< 3 meses) o trombofilia grave.

Respecto al riesgo hemorrágico en la CPRE, se considera elevado cuando se realiza esfinterotomía, no así cuando se efectúa esfinteroplastia o colocación de prótesis biliar o pancreática sin esfinterotomía^{5,6}.

En resumen, las recomendaciones de modificación periprocedimiento de la terapia anticoagulante son (fig. 1):

- En cuanto a la *suspensión* farmacológica:
 - En pacientes tratados con anticoagulantes orales dicumarínicos (acenocumarol), si la técnica es considerada de bajo riesgo hemorrágico se recomienda mantener la

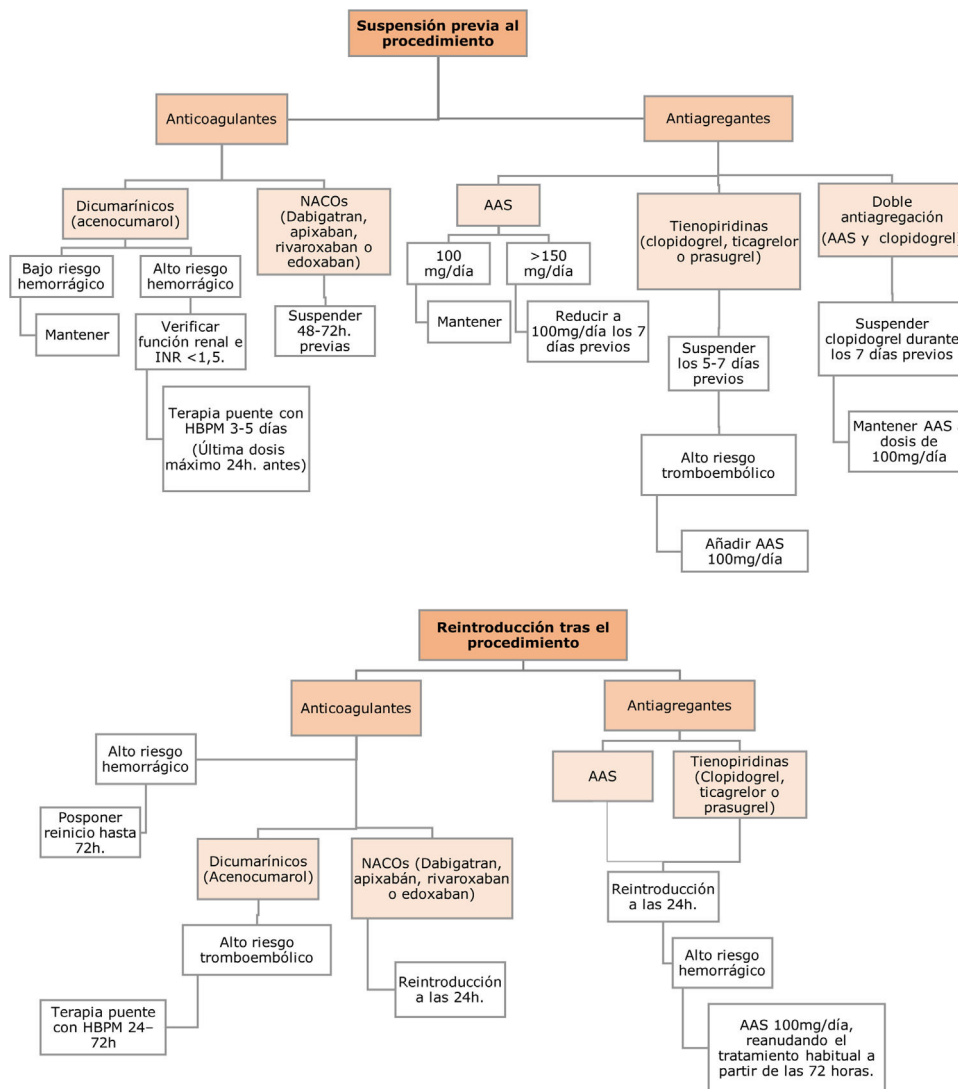


Figura 1 Algoritmos terapéuticos para la modificación periprocedimiento de la terapia antitrombótica en CPRE.

- anticoagulación^{7,8}. Si la CPRE es de alto riesgo hemorrágico, se suspenderá el acenocumarol entre 3-5 días antes del procedimiento, realizando terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas, administrando la última dosis un máximo de 24 horas antes de la CPRE, valorando la función renal del paciente y verificando previamente que el INR sea menor de 1,5⁹.
- En relación con los nuevos anticoagulantes orales (NACO) —dabigatrán, apixabán, rivaroxabán o edoxabán—, se recomienda la suspensión 48-72 horas previas al procedimiento dependiendo del riesgo hemorrágico y de la función renal^{10,11}. La pauta de terapia puente con HBPM se podría valorar solo en casos de alto riesgo tromboótico.
 - La *reintroducción* del tratamiento anticoagulante debe realizarse generalmente a las 24 horas del procedimiento. En los dicumarínicos se aconseja terapia puente con HBPM durante 24-72 horas si el riesgo tromboembólico es alto. Asimismo, solo ante un alto riesgo hemorrágico debe posponerse el reinicio del tratamiento hasta 72 horas¹².
 - Sobre la terapia *antiagregante*, la pauta de suspensión recomendada es:

- El ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 100mg/día no debe modificarse. En caso de dosis mayor a 150 mg/día se debe reducir a 100mg/día 7 días antes de la CPRE.
- El tratamiento con tienopiridinas debe suspenderse durante los 5-7 días previos al procedimiento, según el tratamiento previo con clopidogrel/ticagrelor o prasugrel. En caso de alto riesgo de trombosis se aconseja añadir AAS 100mg/día. Ante un contexto de doble antiagregación se prefiere suspender el tratamiento con tienopiridinas durante los 7 días previos a la exploración, manteniendo AAS 100mg/día¹³⁻¹⁵.
- El *reinicio del tratamiento antiagregante* debe hacerse a las 24 horas con AAS 100mg/día en caso de riesgo hemorrágico alto, reanudando el tratamiento habitual a las 72 horas¹⁶.

En consecuencia, se presenta el siguiente estudio, cuyo objetivo principal es evaluar si, en pacientes que reciben terapia anticoagulante o antiagregante, la supresión o la disminución de la dosis farmacológica para la realización de

una CPRE supone un mayor riesgo de ETEV en los primeros 30 días posteriores al procedimiento.

Los objetivos secundarios establecidos fueron los siguientes:

- Realizar un análisis descriptivo de los pacientes que se someten a CPRE en nuestro centro: variables epidemiológicas, antecedentes personales, fármacos antitrombóticos y características de la CPRE.
- Analizar las variables asociadas a la aparición de eventos tromboembólicos en los 30 días posteriores a la CPRE.
- Identificar las variables asociadas a la aparición de eventos hemorrágicos posprocedimiento.
- Comparar en los diferentes grupos la mortalidad a los 30 días posteriores a la CPRE.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio observacional prospectivo y abierto en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba, España. Se incluyeron un total de 644 CPRE, en 544 pacientes, con intención terapéutica realizadas en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019.

Variables

El impacto del manejo adecuado o no de la terapia antitrombótica en el periodo periprocedimiento fue valorado mediante la *variable principal* de estudio: la aparición de ETEV en los primeros 30 días posteriores a la CPRE en el grupo de pacientes que tomaban tratamiento antitrombótico previamente y en el grupo de pacientes no expuesto a esta terapia. Para el propósito del estudio se aglutinan dentro del concepto «ETEV» patologías tales como la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP) o la trombosis del territorio esplácnico, con diagnóstico mediante ecografía o tomografía computarizada (TC).

Como *variables secundarias* se recogieron las siguientes:

- *Cuantitativas*. Datos demográficos, datos analíticos: hemograma y coagulación.
- *Cualitativas*. Cardiopatía isquémica, revascularización, evento cerebrovascular, tratamiento antiagregante, tratamiento anticoagulante, hipertensión arterial, diabetes mellitus, FA, TVP, TEP, valvulopatía, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, neoplasia, trombofilia, modificación adecuada de la terapia, fallecimiento en los 30 días posteriores a la CPRE, indicación de CPRE, CHA₂DS₂-VASC, tipo de ingreso y datos relativos a la técnica endoscópica.

Criterios de inclusión y exclusión

En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 18 años sometidos a una CPRE urgente o programada en el HURS que cumplieron adecuadamente el consentimiento informado para la CPRE.

Se excluyeron aquellos pacientes que fallecieron en los 30 días posteriores a la CPRE por causa no tromboembólica, a los que fue imposible realizar la CPRE por condiciones particulares (cirugía previa o demencia avanzada), aquellos con CPRE no exitosa (imposibilidad de canulación, mala tolerancia, incapacidad de finalización) y embarazadas.

Tamaño muestral

Para el tamaño de muestra se utilizó la calculadora de tamaño muestral GRANMO v.7.12.Abril 2012.

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 3973 pacientes con fármacos antitrombóticos y 3973 pacientes sin tratamiento antitrombótico, para detectar un riesgo relativo mínimo de 3,5817, si la tasa de enfermos en el grupo sin tratamiento es del 0,00151¹⁸. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Se ha utilizado la aproximación de Poisson.

Dado el gran tamaño muestral necesario y con la aplicación de los criterios de inclusión, se conforma una cohorte de 644 procedimientos.

Estudio estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, así como media aritmética y desviación típica para las variables cuantitativas. Se estimó el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de seguridad.

Para el análisis bivalente de las variables cuantitativas se utilizaron la prueba t de Student para datos independientes y el análisis de varianza de medidas repetidas. Para las variables cualitativas, la prueba chi cuadrado (χ^2) o el test de Fisher, en función de las frecuencias esperadas.

Se realizaron análisis univariante de regresión logística y multivariante para relacionar la variable ETEV con determinadas covariables clínicas.

Todos los contrastes fueron bilaterales, considerándose significativos aquellos donde $p < 0,05$.

Los datos fueron recogidos en Microsoft Access y procesados y analizados en el programa estadístico SPSS v.17.

Resultados

Características de los pacientes

Estudio observacional con seguimiento prospectivo de 644 CPRE realizadas a un total de 544 pacientes, de los cuales el 51,6% eran varones, con una edad de 72 ($\pm 15,1$) años. Las principales características de los pacientes se recogen en la [tabla 1](#).

Según la etiología de obstrucción biliar que justificó la realización de CPRE, en 472 (73,3%) pacientes se identificó causa litiasica; en 98 (15,2%), estenosis maligna, y en 74 (11,5%), estenosis benigna. Se observó que 281 (43,6%) de los pacientes precisaron ingreso hospitalario de modo urgente.

En cuanto a la mortalidad, 31 (4,8%) pacientes fallecieron en el intervalo de 30 días tras la CPRE. Solo en un paciente la causa principal fue la aparición de un ETEV. En los demás

Tabla 1 Características basales de los pacientes (n = 644)

Características cohorte	n (%)
Datos de filiación	
Sexo (masculino)	332 (51,6%)
Edad (años)	72 ± 15,12
Antecedentes personales	
Hipertensión arterial	418 (64,9%)
Diabetes mellitus	170 (26,4%)
Insuficiencia cardíaca	46 (7,1%)
FEVI ≥ 30%	628 (97,5%)
Ictus/AIT	57 (8,9%)
Embolia periférica arterial	5 (0,8%)
Cardiopatía isquémica	58 (9%)
Fibrilación auricular	100 (15,5%)
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	2,58 ± 1,73
Insuficiencia renal crónica	46 (7,1%)
Trombosis venosa profunda	18 (2,8%)
Tromboembolismo pulmonar	18 (2,8%)
Neoplasia	5 (0,8%)
Trombofilia	5 (0,8%)
Valvulopatía reumática	13 (2%)
Válvula metálica	5 (0,8%)
Valvulopatía aórtica	5 (0,8%)
Valvulopatía mitral	3 (0,5%)
Datos CPRE	
Ingreso urgente	281 (43,6%)
Corrección coagulación	52 (8,1%)
Corrección plaquetas	8 (1,2%)
Corrección hemoglobina	4 (0,6%)
Esfinterotomía	462 (71,7%)
Esfinteroplastia	95 (14,8%)
Etiología litiásica	472 (73,3%)
Repetición CPRE mismo ingreso	39 (6,1%)
Hemorragia post CPRE	63 (9,8%)
Pancreatitis post CPRE	22 (3,4%)
Perforación	6 (0,9%)
Balón de Fogarty	563 (87,4%)
Cesta de Dormia	329 (51,1%)
Prótesis biliar plástica	177 (27,5%)
Prótesis biliar metálica	20 (3,1%)
Anticoagulación - Antiagregación	
Anticoagulación pre CPRE	112 (17,4%)
Acenocumarol	59 (52,7%)
Rivaroxabán	24 (21,4%)
Heparina	11 (9,8%)
Dabigatrán	9 (8,1%)
Apixabán	6 (5,3%)
Edoxabán	3 (2,7%)
Antiagregación pre CPRE	156 (24,2%)
AAS	142 (91%)
Dosis 100 mg	102 (71,8%)
Inhibidor P2Y12	26 (16,7%)
Clopidogrel	25 (16%)
Prasugrel	1 (0,7%)
Doble antiagregación	13 (8,3%)

casos, la muerte fue consecuencia de la patología responsable de la obstrucción biliar, generalmente neoplásica o colangitis grave con disfunción multiorgánica, no identificándose ningún caso de defunción debida a una complicación directamente derivada del procedimiento endoscópico.

Eventos trombóticos

Del conjunto de las 644 CPRE realizadas, en 6 de ellas hubo un ETEV en el período de 30 días tras la misma (tabla 2). Los 15 días inmediatamente posteriores a la CPRE se muestran como el período de mayor incidencia de ETEV, con un total de 5 (83,3%) casos (fig. 2). En 4 de estos pacientes se identifica como factor común la ausencia de deambulacion precoz y el encamamiento prolongado en los 7 días posteriores a la CPRE, bien por limitación basal para la movilidad o en el contexto de un ingreso hospitalario superior a 24 horas tras la CPRE. Sin embargo, al analizar la asociación entre el inicio de la deambulacion o actividad física a partir de las 24 horas tras la CPRE y la aparición de ETEV, no se identifica una relación entre ambas ($p > 0,05$).

La FA se relaciona con una mayor presencia de ETEV (50% vs 15,2%; χ^2 : 10,91; $p = 0,05$), de forma independiente al riesgo trombótico, cuantificado mediante la escala CHA₂DS₂-VASC. Valores de esta puntuación menores o mayores a 1 no se asociaron a la menor o mayor incidencia de ETEV ($p > 0,05$). No obstante, se observa un aumento de la probabilidad de aparición de ETEV en pacientes con mayor riesgo trombótico según esta puntuación, aunque esta relación no alcanza la significación estadística.

El TEP recurrente se asocia a una mayor proporción de eventos trombóticos (16,7% vs 0,15%; χ^2 : 52,34; $p < 0,001$), al igual que la presencia de valvulopatía reumática (16,7% vs 0,2%; χ^2 : 6,58; $p = 0,037$) (tabla 3). Tras aplicar un análisis multivariante, se constata que la presencia de TEP recurrente mantiene la significación estadística en el sentido del aumento del riesgo trombótico de forma independiente tras la CPRE ($p = 0,035$). En cambio, el uso de prótesis metálicas no se asocia estadísticamente a la aparición de ETEV ($p > 0,05$).

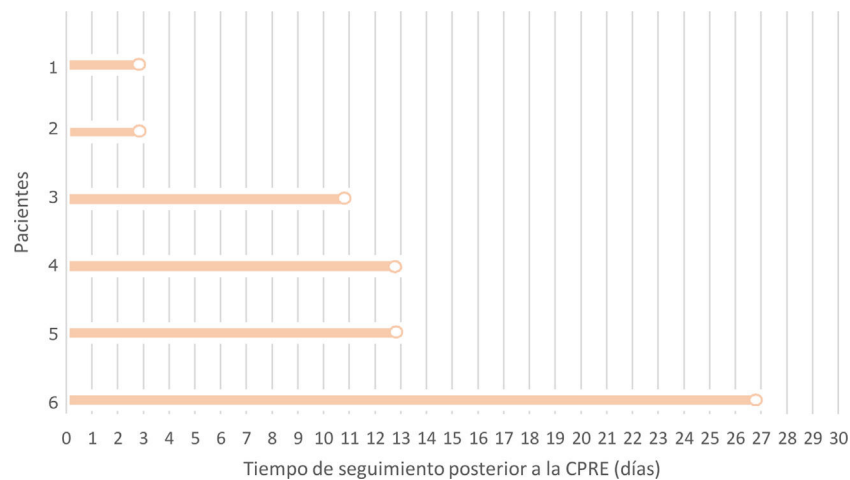
La incidencia de trombosis no guarda relación con la existencia de neoplasia biliar ($p > 0,05$) ni con otras indicaciones del procedimiento, así como tampoco con el tipo de ingreso, ya sea urgente o programado.

Del total de 22 (3,4%) casos de pancreatitis aguda tras CPRE, 9 (1,4%) fueron leves; 5 (0,8%), moderadas, y 8 (1,2%), graves. La aparición de pancreatitis aguda no guarda relación con el desarrollo posterior de un ETEV ($p > 0,05$).

En conjunto, los pacientes estaban en tratamiento anticoagulante o antiagregante en un total de 264 procedimientos (41%). Basándonos en el manejo de la terapia antitrombótica periprocedimiento, recomendado por el Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) de 2018⁹, tomado como referencia por nuestro grupo, se realizó una suspensión adecuada en 136 (51,5%) de dichas intervenciones. En 15 (5,7%) CPRE se desconoce si se hizo de forma apropiada dado que no quedó registrada en la historia clínica digital la pauta de suspensión. Respecto a la reintroducción, al menos en 171 (64,7%) casos se reanudó de forma correcta. En 127 (48,1%) CPRE los pacientes realizaron terapia puente pre y posprocedimiento.

Tabla 2 Tipo de evento tromboembólico aparecido en cada uno de los 6 pacientes durante los 30 posteriores a la realización de CPRE, así como sus comorbilidades

Paciente	Sexo	Edad	Comorbilidades/AP destacados	Anticoagulación / Antiagregación	Indicación de CPRE	Evento tromboembólico en < 30 días posCPRE
1	♂	82	HTA, FA, marcapasos, ángor de esfuerzo, colangitis, trombosis portal	Apixabán. Suspensión adecuada. Reintroducción inadecuada	Sospecha de estenosis biliar maligna	IAM con muerte súbita. Muerte
2	♀	78	HTA, FA, prótesis biológica aórtica	Heparina. Suspensión y reintroducción adecuadas	Colangiocarcinoma distal inoperable	ACVA isquémico
3	♀	84	HTA, DM2	No	Coledocolitiasis	ACVA isquémico (AIT)
4	♂	66	HTA	No	Colangitis por coledocolitiasis	Trombosis de una rama intrahepática de la porta derecha
5	♂	84	HTA, DLP, IRC, FA, CH, HSA, varios episodios de TVP/TEP	Rivaroxabán. Suspensión y reintroducción adecuadas	Neoplasia páncreas (estadio IV: metástasis hepática)	TVP en MII (vena femoral izquierda)
6	♀	39	No AP de interés	No	Coledocolitiasis múltiple (hematoma subcapsular post CPRE)	TVP en MII (vena femoral izquierda)

**Figura 2** Representación del tiempo de seguimiento hasta la aparición de un evento tromboembólico en los seis casos detectados en el total de la serie estudiada. La mayoría de los pacientes presentaron este evento durante los primeros 15 días de seguimiento, mientras que tan solo un paciente lo sufrió en un tiempo superior, el día +27.**Tabla 3** Factores de riesgo reconocidos de aparición de eventos tromboembólicos en los 30 días de seguimiento tras CPRE

Variables	Regresión logística OR (IC 95%)	Significación estadística (p)
FA	5,57 (1,14-27,23)	0,037
TEP recurrente	64,10 (12,45-329,78)	0,001
Valvulopatía reumática	9,71 (1,21-77,36)	0,039

Los resultados son obtenidos en análisis univariante de regresión logística. Tras aplicar un análisis multivariante, el TEP recurrente mantiene la significación estadística ($p = 0,035$).

No se observa relación entre un inapropiado manejo terapéutico de la antiagregación y/o anticoagulación periprocedimiento y la aparición de ETEV tras CPRE ($p > 0,05$).

De la muestra estudiada, en 112 (17,4%) intervenciones los pacientes estaban anticoagulados con diferentes fármacos antes de la realización de la CPRE. La principal causa de anticoagulación, presente en 85 (13,7%) casos, es la FA. El tipo de anticoagulante sí se asocia con la presencia de ETEV en los primeros 30 días (χ^2 : 81,19; $p < 0,001$), encontrando que la incidencia de casos de trombosis era mayor en pacientes que tomaban apixabán y heparina en comparación con los que realizaban tratamiento con los demás anticoagulantes ($R > 1,96$). No obstante, estos resultados no se confirmaron tras la realización de un análisis multivariante.

En 156 (24,2%) procedimientos los pacientes estaban antiagregados antes del procedimiento. Las indicaciones más frecuentes de antiagregación son enfermedad cerebrovascular en 31 (19,87%) casos, síndrome coronario agudo en 27 (17,3%) y enfermedad coronaria estable en 15 (9,61%).

El tipo de antiagregante no se asocia con la aparición de ETEV ($p > 0,05$).

Eventos hemorrágicos

Del total de 63 (9,8%) procedimientos en los que los pacientes presentaron una hemorragia posterior a la CPRE, 49 (8%) fueron casos leves que no cedieron de modo espontáneo, precisando la realización de una técnica terapéutica endoscópica intraprocedimiento, generalmente inyección de adrenalina, sin recidiva posterior. Tres (0,4%) se consideraron graves, de acuerdo con la aparición de alguna de las siguientes características: frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto, presión arterial sistólica menor de 80 mmHg, descenso del hematocrito igual o superior al 10% con respecto a la cifra basal, requerimiento de más de dos concentrados de hemáties en el intervalo de 24 horas o prolongación del ingreso a causa del sangrado más de 7 días. La hemorragia se clasificó como moderada en 11 (1,8%) pacientes, en el contexto de aparición de exteriorizaciones hemorrágicas digestivas tras la CPRE con repercusión analítica menor a la referida como criterio de gravedad, necesidad de aumentar el tiempo de hospitalización menor a 7 días y sin alteración de la estabilidad hemodinámica. Tras el alta, 6 (0,9%) pacientes tuvieron una hemorragia que, en todos los casos, logró controlarse tras el reingreso hospitalario y la intervención endoscópica con fin terapéutico.

La realización de una esfinterotomía biliar o pancreática se asocia con mayor proporción de hemorragia posterior a la CPRE durante el ingreso (92,1% vs 7,9%; χ^2 : 14,11; $p < 0,001$), considerándose además factor de riesgo de sangrado. Esta asociación se mantiene tras la aplicación de análisis multivariante ($p = 0,002$). El uso de prótesis biliar plástica se relaciona con una menor proporción de hemorragia postesfinterotomía biliar durante el ingreso, tanto en análisis univariante como multivariante (14,37% vs 6,14%; χ^2 : 5,37; $p = 0,02$), considerándose además factor protector (tabla 4). En cuanto a la prótesis biliar metálica, el uso de esta no se asocia con la menor incidencia de hemorragia posterior a la CPRE ($p > 0,05$). No obstante, no se notifica ningún caso de hemorragia tras la colocación de una prótesis metálica, y tan

solo en un caso se colocó esta como tratamiento endoscópico del sangrado asociado a la esfinterotomía.

El manejo terapéutico periprocedimiento de la terapia antitrombótica, de acuerdo o no a las recomendaciones de modificación empleadas como referente, no se asocia con la proporción de pacientes que sufrieron una hemorragia durante el ingreso. Tampoco se relaciona con la realización de terapia puente antes y después del proceso, ni con una reintroducción adecuada ($p > 0,05$). Igualmente, tampoco se relaciona con un INR mayor de 1 previo a la CPRE ni con el requerimiento de corrección de la coagulación ($p > 0,05$).

Discusión

Este estudio ha evaluado la asociación del manejo de la terapia antitrombótica sobre la aparición de eventos tromboticos y hemorrágicos en pacientes sometidos a una CPRE en el año 2019. Existen escasos estudios sobre este tema en el ámbito internacional. Las guías de manejo clínico establecen recomendaciones y algoritmos de decisión en este contexto, basadas mayoritariamente en estudios observacionales por la práctica inexistencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. En 2010 se publicó una primera versión española de estas guías¹⁹, tras la cual se han creado nuevas actualizaciones, siendo la más reciente de 2019²⁰, que es la que se sigue como referencia en nuestro grupo.

Con respecto a los estudios disponibles^{21,22}, Venkatachalapathy et al.¹⁷ realizaron un estudio de casos y controles sobre el riesgo tromboembólico en pacientes sometidos a una exploración endoscópica en los 90 días tras esta. Cada caso fue emparejado por sexo y edad con tres controles que asistieron a una cita ambulatoria en la misma fecha en que se les diagnosticó el ETEV. Cuarenta y cinco de 436 pacientes (10,3%) se habían sometido a una endoscopia en el grupo de ETEV, en comparación con 14 de 436 controles (3,2%) ($p < 0,001$). La *odds ratio* de desarrollar un ETEV posprocedimiento endoscópico fue de 3,58 (IC 95%: 1,86-7,46) para los casos en relación con los controles. Cuando se excluyeron aquellos con factores de riesgo conocidos de ETEV, no se encontró un aumento significativo del riesgo de ETEV.

Estos resultados están en concordancia con nuestro estudio, en el que no se ha observado relación entre un inapropiado manejo terapéutico periprocedimiento de los fármacos antitrombóticos y una mayor proporción de ETEV. No obstante, sí se identifica una asociación entre ciertas patologías y una mayor incidencia de ETEV, como el TEP recurrente. En este contexto, dada la indicación de anticoagulación, hay que ser particularmente cuidadosos en el seguimiento, ya que es crucial un control más estricto para lograr anticiparse a la aparición de trombosis o realizar un diagnóstico temprano de estos casos.

El tipo de fármaco anticoagulante administrado y la aparición de ETEV sí parecen guardar una relación, según se deduce de los resultados extraídos. Es así que se identifica una mayor incidencia de eventos tromboticos en el grupo de pacientes que recibían tratamiento anticoagulante con apixabán y heparina en relación con los demás anticoagulantes. Este hallazgo genera cierta controversia, en contraposición a diversos estudios^{9,23-25} que sitúan al apixabán como el NACO con el perfil de seguridad más favorable.

Tabla 4 Factores de riesgo/protectores reconocidos de aparición de hemorragia en los 30 días de seguimiento tras CPRE

Variabes	Regresión logística OR (IC 95%)	Significación estadística (p)
Esfinterotomía	4,56 (1,86-11,2)	0,002
Prótesis biliar plástica	0,39 (0,17-0,88)	0,02

La esfinterotomía se considera un factor de riesgo reconocido de hemorragia en los 30 días posteriores a la CPRE. De modo contrario, la colocación de prótesis biliar plástica se asoció a un menor riesgo de sangrado tras la esfinterotomía endoscópica en esta serie.

Respecto a la relación entre la antiagregación plaquetaria y la aparición de hemorragia tras CPRE, dos estudios retrospectivos^{26,27} han examinado dicho efecto con resultados no concluyentes. En nuestro estudio tampoco fue estadísticamente concluyente la asociación del manejo antiagregante de forma previa y posterior a la realización de CPRE y la proporción de pacientes que padecieron sangrado tras ella, aunque según Nelson y Freeman²⁶ el riesgo hemorrágico es mayor en pacientes en los que no se modificó la dosis de AAS en comparación a su control (6,5% vs 2,7%; $p=0,04$), demostrando que es preferible una adecuada realización del manejo terapéutico.

En relación con las prótesis metálicas autoexpandibles, en un metaanálisis²⁸ que incluye a 338 pacientes de tres estudios diferentes se identifica un menor riesgo de hemorragia asociado a su colocación (OR=9,70; IC 95%: 1,21-77,75; $p=0,03$), en base al efecto hemostático de compresión mecánica en sangrados persistentes a pesar del tratamiento esclerosante endoscópico^{1,29,30}. En nuestra serie esta asociación no se puede demostrar, probablemente por el bajo número de prótesis metálicas empleadas (20) en comparación con el total de la muestra. Sin embargo, resulta llamativa la asociación apreciada entre la colocación de prótesis biliar plástica y el ulterior menor riesgo de hemorragia postesfinterotomía. Una de las hipótesis planteadas por nuestro grupo atribuye este hecho a la probable menor longitud de la esfinterotomía biliar realizada en aquellos casos con indicación de asegurar el drenaje de la vía biliar mediante la colocación de una prótesis biliar plástica, especialmente en estenosis biliar de origen maligno (39,2%) o benigno (18,2%).

Detectar las diferentes comorbilidades del paciente, previamente a la realización de la CPRE, permitiría individualizar cada caso e identificar aquellas, en base al estudio presentado, que aumentarían el riesgo trombótico en los 30 días postintervención. La mayoría de los ETEV identificados se notifican en los primeros 15 días de seguimiento, por lo que en este período se debería intensificar el esfuerzo en realizar una vigilancia activa del subgrupo de pacientes con mayor riesgo de complicaciones trombóticas. Esta actitud podría permitir su prevención o su diagnóstico precoz, para así llevar a cabo un tratamiento efectivo más temprano que mejore el pronóstico.

Conclusiones

- El incorrecto manejo terapéutico de los fármacos anti-trombóticos no se asocia de forma estadísticamente significativa con una mayor tasa de ETEV o hemorragia tras una CPRE en la serie analizada. No obstante, parece prudente realizar un manejo adecuado de dichos

medicamentos en base a las guías clínicas y seguir sus recomendaciones para prevenir la potencial aparición de ETEV.

- El fármaco anticoagulante empleado sí se relaciona con la presencia de ETEV, observándose una mayor incidencia trombótica en los pacientes en tratamiento con apixabán y heparina, respecto a los demás anticoagulantes.
- Algunas comorbilidades del paciente, como FA, el TEP recurrente y la valvulopatía reumática, se asocian con un mayor riesgo de ETEV. El antecedente de TEP recurrente, además, se reconoce como factor de riesgo independiente.
- La realización de una esfinterotomía durante el procedimiento se relaciona como factor de riesgo independiente de hemorragia tras la CPRE. La colocación de una prótesis biliar plástica se asocia con una menor incidencia de sangrado postesfinterotomía.

Consideraciones éticas

El siguiente estudio se rigió por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999), la Declaración de Helsinki, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y por las Guías de buenas prácticas clínicas.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba (España).

Los datos de los pacientes fueron codificados para mantener su anonimato en el estudio y ante terceros. Se obtuvo consentimiento informado escrito para la inclusión en el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gallego-Rojo F, Gallardo-Sánchez F, Martínez-Cara JG. Complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Identificación, prevención y manejo. RAPD online. 2010;33:1-15.
- Povar-Echeverría M, Auquilla-Clavijo PE. Pancreatitis aguda grave como complicación de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. RAPD online. 2017;40:150-3.
- Rochester J. Risks of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. Tech Gastrointest Endosc. 2008;10:14-21.
- Lauret-Braña ME, Rodrigo-Sáez L. Colecistitis y colangitis aguda. En: Montoro Huguet MA, García Pagán JC, editores. Manual

- de emergencias en gastroenterología y hepatología. 3.^a ed. Madrid: Jarpay editores; 2010. p. 33–8.
5. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: A survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:620–7.
 6. Morillas JD, Simón MA. Endoscopia: preparación, prevención y tratamiento de las complicaciones. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología. Editorial SCM. 2006;39:469–78.
 7. Anderson M, Ben-Menachem T, Gan S, Appalaneni V, Banerjee S, Cash B, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1060–70.
 8. Veitch A, Vanbiervliet G, Gershlick A, Boustiere C, Baglin T, Smith L, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy.* 2016;65:374–89.
 9. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:553–64.
 10. González Bárcenas M, Perez Aisa Á. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy for endoscopic procedures: Introduction to novel oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:89–96.
 11. Desai J, Granger C, Weitz J, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc.* 2013;78:227–39.
 12. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the oral anticoagulants — defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost.* 2013;110:205–12.
 13. Andreu-García M. Manejo de la anticoagulación en la endoscopia terapéutica. *Gastroenterol Hepatol Contin.* 2010;9:302–5.
 14. Alberca-de las Parras F, Egea-Valenzuela J, Carballo-Álvarez F. Bleeding risk in endoscopic retrograde cholangiopancreatography Impact of the use of antithrombotic drugs. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109:202–10.
 15. Becker R, Scheiman J, Daurman H, Spencer F, Rao S, Sabatine M, et al. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2903–17.
 16. Zullo A. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol.* 2017;30:7–14.
 17. Venkatachalapathy S, Evans G, Muller A. Endoscopy and the risk of venous thromboembolism: A case-control study. *Endosc Int Open.* 2014;2:E2–5.
 18. Carrasco-Carrasco J, Polo-García J, Díaz-Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. *Semergen.* 2010;36:150–62.
 19. Alberca-de las Parras F. Guía de práctica clínica para el manejo de la coagulación en pacientes sometidos a técnicas endoscópicas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:124–38.
 20. Peláez-Luna M, Blanco-Vela C, Martínez-García C, Hernández-Guerrero A, Solana-Senties S, Bada-Yllán O, et al. Guía de manejo de terapia antitrombótica durante procedimientos endoscópicos. *Rev Endoscopia.* 2019;31:58–76.
 21. Kusunoki M, Miyake K, Shindo T, Ueki N, Kawagoe T, Gudis K, et al. The incidence of deep vein thrombosis in Japanese patients undergoing endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:798–804.
 22. Buchberg B, Masoomi H, Lusby K, Choi J, Barleben A, Magno C, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in colorectal surgery. *Arch Surg.* 2011;146:739–43.
 23. Hernández I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;120:1813–9.
 24. López-López J, Sterne J, Thom H, Higgins J, Hingorani A, Okoli G, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017;j5058.
 25. Xu W, Hu S, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18:567–76.
 26. Nelson D, Freeman M. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: Risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:283–7.
 27. Onal I, Parlak E, Akdogan M, Yesil Y, Kuran S, Kurt M, et al. Do aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of post-sphincterotomy hemorrhage — A case-control study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37:171–6.
 28. Canena J, Liberato M, Horta D, Romão C, Coutinho A. Short-term stenting using fully covered self-expandable metal stents for treatment of refractory biliary leaks, postsphincterotomy bleeding, and perforations. *Surg Endosc.* 2013;27:313–24.
 29. Baron T, Grimm I. Plastic stents or covered self-expandable metal stents for benign biliary strictures: Same song, different verse? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5:506–8.
 30. Verma D, Kapadia A, Adler D. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: A meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:283–90.