

***MANEJO PERIOPERATORIO DE MEDICAMENTOS CRÓNICOS EN CIRUGÍA
ORTOPÉDICA MAYOR.
REVISION SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA***

Rojas Lievano Jorge Luis

Mieth Alviar Klaus Willy

Hospital Universitario Fundación Santa Fe
Departamento de Ortopedia y Traumatología
Colegio Mayor de Nuestra Señora Del Rosario

Colegio Mayor de Nuestra Señora Del Rosario
Facultad de Medicina

Manejo perioperatorio de medicamentos crónicos en cirugía ortopédica mayor. Revisión sistemática de la literatura

Investigación programa postgrado Ortopedia y Traumatología

Investigadores Principales:

Dr. Jorge Luis Rojas Lievano
Residente IV año Ortopedia y Traumatología
Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Dr. Klaus Willy Mieth Alviar
Ortopedista y Traumatologo
Cirujano de Rodilla
Pontificia Universidad Javeriana
Magíster Epidemiología Clínica
Pontificia Universidad Javeriana
Departamento Ortopedia y Traumatología
Hospital Universitario Fundación Santa Fe

Tutor temático y metodológico:

Dr. Klaus Willy Mieth Alviar

Asesora Metodológica:

Dra. Lina Moron

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico, y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y justicia”

Agradecimientos

a

Mi familia por su apoyo incondicional

Mis mentores por los conocimientos y por alimentar la búsqueda de la excelencia

Mi tutor por incentivar el gusto por innovar e investigar a favor de nuestros pacientes.

A tu absoluto y sublime apoyo

A todas las personas que han aportado a mi vida, a mi bienestar y a lo que hoy soy.

A Dios y la vida por permitirme llegar hasta aca.

Tabla de contenido

Planteamiento Del Problema.....	8
Justificacion.....	9
Marco Teorico	11
Objetivos	26
Metodologia.....	27
Aspectos Eticos	33
Cronograma	34
Resultados.....	35
Discusión	70
Conclusiones.....	79
Referencias	80
Anexos	93

Lista de tablas

Tabla 1. Esquema para recolección de datos de estudios incluidos en la revisión sistematica	
.....	31
Tabla 2. Desenlaces por suspensión/no suspensión grupos terapéuticos.	
.....	37
Figura 1. Algoritmo fases de la revisión sistematica	
.....	50
Tabla 3. Recomendaciones basadas en la evidencia del manejo perioperatorio de medicamentos crónicos.	
.....	71

Objetivo: El numero de cirugías ortopédicas mayores aumenta progresivamente, y constantemente se buscan mejorar los deselances. Un punto que puede impactar los deselances funcionales y de morbi-mortalidad son los medicamentos crónicos y su manejo en el perioperatorio. Existe un vacio de conocimiento para la comunidad ortopédica en este punto, sobre cuales son los medicamentos que exponen un mayor riesgo y cual es su manejo basado en la evidencia. El propósito de este trabajo fue desarrollar una revisión sistematica para dar unas recomendaciones de manejo de medicamentos crónicos en el perioperatorio de cirugia ortopédica.

Metodos: Se realizo una revisión del tema y se incluyeron los estudios de investigación secundaria (revisiones sistémicas/guias) evaluando su calidad mediante la escala AGREE II. Se realiza una priorización de acuerdo a criterios definidos Posteriormente en los medicamentos en los que no existían revisiones y que fueran prioritarios se realiza una revisión sistematica en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y CENTRAL para generar recomendaciones de acuerdo a la metodología SIGN

Resultados: Se describio un grupo de medicamentos asociados a mayor riesgo en el grupo de pacientes ortopédicos. Se realizo revisión sistematica de un grupo de medicamentos y se generaron recomendaciones de todos los grupos de medicamentos basados en la evidencia y en el análisis riesgo/beneficio.

Conclusiones: Los medicamentos crónicos impactan deselances de importancia en el perioperatorio. Los estudios epidemiológicos sobre el manejo de estos medicamentos son heteregoneos y de baja calidad, sin embargo es necesario condensar la información y generar una recomendación basados en la evidencia.

Planteamiento Del Problema

Las cirugías ortopédicas mayores son procedimientos que pueden presentar complicaciones, que afectan los deslances funcionales y de mortalidad.(1)

Continuamente se exploran estrategias que permitan disminuir las tasas de complicaciones, y es así como se encuentra gran cantidad de literatura ortopédica en torno a las técnicas quirúrgicas, los implantes ideales, la tromboprofilaxis ideal, entre otros.

Durante el desarrollo del centro de excelencia de cuidado clínico en reemplazos articulares de la Fundación Santa Fe, de manera empírica, y basados en el concepto de la mitigación de riesgos, ampliamente usado en proyectos organizacionales (2), se diseñó un sistema de evaluación de riesgos, dentro del cual la conciliación de medicamentos crónicos ocupó un papel fundamental. La conciliación de medicamentos crónicos, permite encontrar interacciones potencialmente peligrosas y evitar discrepancias en formulaciones en un alto porcentaje de pacientes (3). Sin embargo, en el momento de tomar una decisión sobre el manejo de estos medicamentos en el perioperatorio, se encontró un vacío de conocimiento.

Al evaluar como se aborda esta situación en literatura actual, la decisión sobre suspender, continuar o ajustar un medicamento en el periodo perioperatorio tiene una evidencia escasa y la mayoría de guías está basada en opiniones de expertos fundamentadas en farmacología y lógica fisiopatológica, que desembocan en un análisis de riesgos/beneficios establecido en tres conceptos(4):

- Los potenciales riesgos de la suspensión del medicamento en cuestión
- La progresión de la enfermedad de base con la interrupción de la terapia crónica
- Los potenciales riesgos de continuar el medicamento, con interacciones con agentes anestésicos y con potenciación o aparición de complicaciones

Continúa siendo un interrogante en varios grupos de medicamentos y especialmente en el subgrupo de pacientes ortopédicos, la respuesta a estos conceptos basados en la evidencia; así como cuáles subgrupos de medicamentos tienen mayor impacto en complicaciones postoperatorias ortopédicas. Por esto se considera pertinente realizar una revisión sistemática actualizada de la literatura disponible, para dar una recomendación de acuerdo al nivel de evidencia disponible, del manejo perioperatorio de los medicamentos crónicos de interés para los deslances fuertes en cirugía ortopédica mayor.

Justificacion

La patología ortopédica degenerativa y traumática, es altamente prevalente y lleva en muchos casos a la necesidad de procedimientos quirúrgicos para su manejo. Tanto la mejoría en el diseño y sobrevida de los implantes, en las técnicas quirúrgicas; así como un aumento de la población mayor de 65 años, han llevado a un crecimiento progresivo en el número de cirugías ortopédicas mayores, especialmente reemplazos articulares.

En Estados Unidos en el 2012 se realizaron aproximadamente 300.000 reemplazos de cadera en pacientes con una edad promedio de 65 años, y algo más de 600.000 reemplazos de rodilla con una edad promedio de 65.9 años (5). En Colombia no hay una estadística completa del número de reemplazos articulares realizados por año, sin embargo se puede estimar que es alto, teniendo en cuenta el tamaño poblacional del país y el aumento de personas mayores evidenciado en el último censo realizado (2005); el cual demuestra que el 6.3% (2.612.508) de la población era mayor de 65 años, y estima que para el 2050 alrededor del 20% de la población sea mayor de 60 años (6).

En la actualidad, los resultados funcionales, clínicos y radiológicos de los reemplazos articulares son excelentes. En general, alrededor del 90% de los pacientes con reemplazos están libres de dolor y sin cirugías de revisión después de 10 a 15 años (7). Sin embargo, es una cirugía mayor que puede desencadenar complicaciones durante el postoperatorio inmediato/temprano (enfermedad tromboembólica, anemia con requerimiento de transfusión, eventos cardiovasculares mayores, infección, mortalidad) las cuales pueden impactar deslances funcionales y morbilidad/mortalidad. Estas complicaciones no aplican únicamente para los reemplazos articulares, otras cirugías mayores ortopédicas también las pueden presentar, como lo demuestra el estudio de Kadono y colaboradores(1), en el cual se evaluaron todas las cirugías ortopédicas realizadas en un año en Japón, encontrando como complicaciones más frecuentes la infección del sitio operatorio (0.63%), eventos cardiovasculares (0.54%), desórdenes respiratorios (0.41%) y embolia pulmonar (0.22%), asociando la fractura de cadera con una mayor tasa de complicaciones (3.6%) respecto a otras causas de cirugía.

Un factor que puede tener impacto en la aparición de estas complicaciones en cirugías ortopédicas mayores, es el uso y manejo perioperatorio de medicamentos crónicos, situación que no es infrecuente,

la cual puede ser ignorada o subestimada por el ortopedista, y con frecuencia relevada a otras especialidades. El uso de medicamentos crónicos por pacientes programados a un procedimiento quirúrgico, se encuentra reportado entre el 25 y el 50%, aumentando progresivamente con la edad (8, 9). Kennedy y colaboradores(9), en una encuesta diseñada para identificar el uso y suspensión de medicamentos en 1025 pacientes consecutivos admitidos a una unidad de cirugía general, reportan que el 49% de los pacientes tomaban medicamentos no relacionados con la patología quirúrgica, y el promedio de medicamentos aumentaba con la edad del paciente. Los medicamentos más usados fueron agentes cardiovasculares (48%), agentes para el sistema nervioso central (45%) y agentes gastrointestinales (34%). El análisis de regresión logística mostro que las complicaciones postoperatorias se asociaron más a los pacientes con agentes cardiovasculares o del sistema nervioso, aquellos con suspensión de los medicamentos por más de 24 horas y pacientes ancianos. Con respecto al riesgo, tomar un medicamento no relacionado con la patología quirúrgica se asoció con un incremento en el riesgo relativo de complicaciones postoperatorias de 2.7 (95% IC 1.76±4.04)

En la literatura actual, existen múltiples guías y recomendaciones de manejo de medicamentos perioperatorios por sociedades internacionales pertinentes. Es el caso del manejo de los betabloqueadores, estatinas, alfa adrenérgicos, hipoglicemiantes orales, insulina, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, análogos tiroideos, terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos, antidepressivos entre otros. En algunos de estos subgrupos de medicamentos hay consenso, en otros hay discrepancias, y en muchos no hay una evidencia concluyente sobre el manejo perioperatorio. El manejo propuesto en la actualidad a este problema, se basa en el conocimiento farmacocinético, farmacodinámico y de interacciones para la toma de decisiones y en algunos casos la toma de decisión basada en la evidencia, sin embargo, muchos de estos estudios corresponden a pacientes variables y con características diferentes a los pacientes ortopédicos.

Queda resumida la magnitud del problema propuesto, en: volumen creciente de pacientes, alta frecuencia de uso de medicamentos crónicos que se pueden asociar a posibles complicaciones con impacto significativo en morbilidad/mortalidad.

Por tanto, es prioritario el diseño de una herramienta que resuelva un problema práctico diario, con una amplia validez externa y una significativa utilidad para la comunidad ortopédica y quirúrgica general, dando a la vez un refuerzo a la aplicación de metodologías de protocolización a la práctica clínica diaria.

Marco Teorico

La decisión sobre suspender, continuar o ajustar un medicamento en el periodo perioperatorio tiene una evidencia escasa y la mayoría de guías esta basada en opiniones de expertos, lógica farmacológica y fisiopatológica, y no esta clasificada de acuerdo al nivel de evidencia. El marco teorico de esta decisión se basa en tres conceptos(4):

- Los potenciales riesgos de la suspensión del medicamento en cuestión
- La progresión de la enfermedad de base con la interrupción de la terapia crónica
- Los potenciales riesgos de continuar el medicamento, con interacciones con agentes anestésicos y con potenciación o aparición de complicaciones

Teniendo en cuenta estos aspectos se realiza un balance de riesgos/beneficios para la toma de decisiones.

La suspensión abrupta de algunos medicamentos puede llevar a complicaciones innecesarias. Dentro de los medicamentos conocidos que producen síntomas por su suspensión abrupta se encuentran beta-bloqueadores, clonidina, inhibidores de la recaptación de serotonina y corticosteroides(10).

Así mismo, muchos medicamentos no desencadenan un síndrome específico asociado a la suspensión, pero pueden llevar a un deterioro de la indicación para lo cual son formulados.

También se encuentra descrita la asociación entre suspensión de medicamentos crónicos y la posibilidad de abandono del tratamiento en el postoperatorio por los pacientes. Una cohorte poblacional de todos los pacientes dados de alta de Ontario, Canada, en un periodo de 5 años y medio encontró que el 11.4% de los pacientes llevados a cirugía programada no reiniciaban la terapia crónica con warfarina suspendida para el procedimiento. Aunque esta tasa de abandono fue mas baja para estatinas (4%) y gotas betabloqueadoras oftálmicas (8%), estos hallazgos sugieren que la suspensión trae consigo un riesgo que la terapia crónica no se continúe(11).

Basados en los conceptos descritos, se describirá de acuerdo a la literatura actual disponible teorica, sin hacer análisis de calidad de evidencia, el cual es el objetivo de este trabajo, las consideraciones perioperatorias de los diversos grupos terapeuticos

AGENTES CARDIOVASCULARES

Un punto central en los agentes cardiovasculares, es el planeamiento perioperatorio de la optimización de la condición de base para la cirugía, para de ese modo, evitar al máximo cambios y ajustes agudos en la dosis y frecuencia de los medicamentos.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores tienen un buen número de efectos beneficios potenciales cuando son tomados en el preoperatorio. Los betabloqueadores reducen la isquemia por disminución de la demanda miocárdica de oxígeno, debido a la liberación de catecolaminas. También pueden ayudar a prevenir o controlar arritmias. Los pacientes que toman betabloqueadores para angina están en alto riesgo de presentar isquemia miocárdica por la suspensión abrupta del medicamento. La suspensión abrupta de los betabloqueadores en el perioperatorio puede causar una morbilidad sustancial e incluso la muerte (12, 13). La suspensión de betabloqueadores en el perioperatorio para pacientes que lo reciben por hipertensión y por profilaxis de migraña, causa menos preocupación.

El inicio de betabloqueadores en el periodo perioperatorio para disminuir la posibilidad de isquemia miocárdica en paciente de alto riesgo coronario, es complejo y esta fuera del alcance de este trabajo (14)

Los riesgos potenciales descritos por mantener el betabloqueo durante el periodo perioperatorio, son principalmente la bradicardia y la hipotensión. Los betabloqueadores no selectivos, pueden interactuar con la epinefrina, usada en diversas situaciones como en las infiltraciones anestésicas locales o en pacientes con anafilaxia (15)

A la luz de los potenciales beneficios y de los riesgos de la suspensión abrupta, se recomienda que los betabloqueadores se continúen durante el perioperatorio y se realiza vigilancia de variables hemodinámicas durante el postoperatorio, para definir ajustes.

Alfa 2 Agonistas

Para los pacientes que reciben clonidina de manera crónica, la suspensión abrupta del medicamento puede causar hipertensión de rebote (16-18). Esto usualmente ocurre después de la suspensión abrupta, de pacientes en altas dosis orales (>0.8 mg/día), pero también se ha notado en pacientes con uso de clonidina transdérmica.

Dadas las posibles consecuencias negativas de la suspensión, en general, se recomienda continuar los alfa 2 agonistas en el perioperatorio.

Bloqueadores de canales de calcio

No hay descritas interacciones serias entre los calcioantagonistas y los agentes anestésicos (19). Tampoco se encuentra descrito un síndrome típico por suspensión de este grupo de medicamentos, sin embargo se ha descrito vasoespasmo severos en pacientes en terapia crónica con suspensión abrupta que son llevados a revascularización miocárdica(20). Un metaanálisis encontró que el uso de calcioantagonistas se asocio a un riesgo reducido de isquemia miocárdica y fibrilación auricular en pacientes con cirugías no cardíacas. (21) Ha crecido la preocupación, por una posible asociación entre el uso de calcioantagonistas y aumento de sangrado perioperatorio(22).

Estos agentes, parecen ser seguros y tener beneficios teóricos durante en el perioperatorio, los datos acerca del riesgo de sangrado son contradictorios. En general se recomienda continuar su uso en el perioperatorio, en los pacientes que venían recibéndolo.

IECAS y ARA II

El manejo perioperatorio de los IECAS (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), en los pacientes que lo reciben de manera crónica es controversial(23). Tanto los IECAs como los ARA II (Antagonistas del receptor de angiotensina II) pueden teóricamente bloquear la activación del sistema renina-angiotensina durante la cirugía, y causar hipotensión sostenida. Igualmente, el efecto de estos medicamentos puede ser diferente en cirugía cardíaca y no cardíaca, así como con anestesia general o neuroaxial. Los datos sobre el manejo de estos medicamentos en el perioperatorio es inconsistente.

A pesar del potencial riesgo de hipotensión sostenida, esta no se ha asociado a deslances fuertes negativos como infarto agudo del miocardio o mortalidad (24). La tendencia actual es suspenderlos la noche previa a la cirugía, excepto que estén indicados por falla cardíaca, con reinicio temprano postoperatorio teniendo en cuenta que no haya hipotensión.

Diuréticos

Los dos principales efectos fisiológicos de los diuréticos de asa y tipo tiazida que pueden causar problemas en el perioperatorio, son hipovolemia e hipocalemia. La hipocalemia puede teóricamente, aumentar el riesgo de arritmias perioperatorias, sin embargo los estudios observacionales en pacientes con alteraciones estructurales cardíacas no han logrado confirmar esta asociación (25). Adicionalmente

la hipocalcemia, puede teóricamente potenciar los efectos de los relajantes musculares usados durante la anestesia y aumentar la posibilidad de íleo paralítico en el postoperatorio.

La vasodilatación sistémica inducida por los agentes anestésicos, puede causar potencialmente, hipotensión en los pacientes con depleción de volumen secundaria al uso de diuréticos, sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado de pacientes electivos de cirugía no cardíaca con uso crónico de furosemida, la administración de la misma el día de la cirugía, no aumentó de manera significativa los episodios de hipotensión intraoperatoria(26). No hay un consenso sobre el manejo perioperatorio de los diuréticos, en general si la indicación es por hipertensión, se prefiere suspenderlos la mañana de la cirugía y reiniciarlos cuando se reinicie la vía oral, si la indicación es por falla cardíaca se recomienda mantenerlos y ajustar el volumen del paciente.

Digoxina

Los estudios de la digoxina en el período perioperatorio son muy limitados. Las principales indicaciones para el uso de digoxina son, prevenir la hospitalización y la readmisión en pacientes con falla ventricular izquierda y para controlar la respuesta ventricular en fibrilación auricular. En general dados los beneficios teóricos, y la ausencia de posibles efectos asociados la no suspensión, se recomienda en general continuarla en el perioperatorio.

Estatinas

La evidencia en este grupo de medicamentos es convincente en que los inhibidores de la HmgCoA reductasa (estatinas), pueden prevenir eventos vasculares por otros mecanismos diferentes al descenso de colesterol (ej. Estabilización de la placa, efecto antiinflamatorio, disminución de trombogénesis) y pueden ser de beneficio en el perioperatorio. Una revisión sistemática de estudios observacionales, encontró una asociación entre el uso perioperatorio de estatinas y la reducción postoperatoria de infartos agudos de miocardio y mortalidad (27)

Basados en la evidencia actual, el uso de estatinas en el perioperatorio está recomendado y no se deben suspender. La hipoperfusión hepática y renal pueden aumentar el riesgo de miopatía por estatinas, se recomienda vigilancia estricta en este subgrupo de pacientes.

Otros agentes hipolipemiantes diferentes a estatinas.

La niacina y los derivados del ácido fibrico (gemfibrozilo, fenofibrato) pueden generar potencialmente miopatía y rabdomiolisis. Este efecto se aumenta, si se usan en conjunto con estatinas y en el contexto quirúrgico ortopédico que produce lesión muscular con mayor riesgo de miopatía. (28, 29)

En general se recomienda suspender estos medicamentos, ya que la suspensión es segura y el objetivo de su uso son metas de reducción a largo plazo de morbilidad cardiovascular (30).

Antiarrítmicos

La literatura en el manejo de antiarrítmicos crónicos en el perioperatorio es poca y controversial. Se centra especialmente en amiodarona, el antiarrítmico usado con mayor frecuencia (45% casos de arritmias en Estados Unidos)(31). El uso de este medicamento en el perioperatorio, puede teóricamente causar efectos adversos durante la anestesia, tales como, efectos inotrópicos negativos, vasodilatación periférica y efectos cronotrópicos negativos asociados a la dosis, que pueden ser refractarios al manejo convencional con atropina y vasoconstrictores periféricos(32). A pesar de estos efectos teóricos, existen estudios observacionales que han mostrado pacientes en terapia crónica con amiodarona, sin episodios de inestabilidad hemodinámica durante la cirugía (33).

Teniendo en cuenta lo anterior y la prolongada vida media de la amiodarona (58 días) y la de su metabolito activo desetilamiodarona (36 días), no es razonable su suspensión en el perioperatorio, menos cuando su indicación es el manejo de una arritmia potencialmente fatal (34).

AGENTES PULMONARES

Beta agonistas y anticolinérgicos inhalados

Los medicamentos beta agonistas y anticolinérgicos inhalados usados para la enfermedad obstructiva pulmonar y el asma, teóricamente disminuyen la incidencia de complicaciones postoperatorias pulmonares y deben ser continuados en el perioperatorio(35).

Teofilina

No hay estudios descritos que demuestren si la continuación del uso de la teofilina, esta asociada a una disminución de complicaciones pulmonares en el perioperatorio. La teofilina tiene el potencial de causar arritmias serias y neurotoxicidad a un nivel muy cercano al terapéutico, y teniendo en cuenta, que su metabolismo es afectado por muchos medicamentos que se usan durante el perioperatorio, en

general se recomienda la suspensión de la teofilina en el perioperatorio, y el ajuste de otros subgrupos terapéuticos para estos pacientes (beta agonistas/anticolinérgicos inhalados, glucocorticoides y terapia respiratoria)

Glucocorticoides

Los pacientes con patología pulmonar que están en tratamiento crónico con glucocorticoides, están en riesgo de presentar insuficiencia adrenal por suspensión abrupta del medicamento cuando reciben altas dosis (> 20 mg/día de prednisolona o su equivalente por mas de tres semanas (36)) o con mayor frecuencia una descompensación de la enfermedad de base, con el subsecuente riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias. El riesgo de posibles complicaciones perioperatorias por mantener los glucocorticoides, entre otras la infección, es baja (37)

AGENTES ENDOCRINOS

Glucocorticoides

La terapia crónica con glucocorticoides, puede suprimir el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA), y durante momentos de estrés, como la cirugía, las glándulas suprarrenales pueden no responder. El uso de dosis de estrés de glucocorticoides, como 300 mg/día de hidrocortisona por varios días, fue el estándar de manejo para estos pacientes durante mucho tiempo (38, 39), basados en reportes de casos de crisis suprarrenales intraoperatorias, después de la suspensión abrupta de los glucocorticoides (40, 41). Sin embargo, estudios mas recientes, incluyendo dos ensayos clínicos aleatorizados y una revisión sistematica (42), han cuestionado la necesidad de dosis de estrés suplementarias de glucocorticoides. Adicional a la supresión del eje HHA, el uso crónico de glucocorticoides puede causar una serie de problemas adicionales en el perioperatorio, como alteración en el proceso de cicatrización (43), aumento de la fragilidad de la piel, vasos superficiales y otros tejidos, riesgo incrementado de fracturas, infecciones, y hemorragia gastrointestinal (44, 45). Una razón importante para evitar la administración suprafisiologica de dosis preoperatorias de glucocorticoides, es que estas pueden tener efectos que pueden influenciar los deslances quirurgicos(46), tales como: hiperglicemia, hipertensión, retención hídrica, riesgo incrementado de infección.

Por lo anterior, la tendencia actual es manejar los glucocorticoides en el perioperatorio, de acuerdo a la historia de uso del paciente, basados en dosis y tiempo de tratamiento.(47) Se restringe las dosis de

estrés para los pacientes en los que se asume una supresión del eje HHA; dosis de prednisolona de 20 mg/día o equivalentes, o cualquier dosis con síndrome de Cushing asociado. (36)

Inyecciones intrarticulares y espinales de corticoides

Esta vía de administración es frecuente dentro del grupo de pacientes ortopédicos y vale la pena hacer la revisión temática y la posterior revisión sistemática. La absorción sistémica ocurre después de la administración intrarticular o espinal de corticoides(48, 49), y la supresión del eje HHA ha sido descrita después de inyecciones intrarticulares o espinales (48, 50). En general el riesgo de una crisis adrenal en un paciente después de infiltraciones de corticoides es baja, sin embargo en la actualidad se recomienda hacer estudio preoperatorio del eje HHA en los pacientes con mas de 3 infiltraciones dentro de los 3 meses previos a la cirugía(51).

Agentes antidiabéticos

La diabetes es un factor de riesgo principal para infección del sitio quirúrgico en cirugías ortopédicas mayores(52), y esta asociada con un incremento de complicaciones postoperatorias, gastos hospitalarios, y tiempo de hospitalización después de cirugías de fusión lumbar (53). Cada vez hay mas evidencia sobre el control perioperatorio de la glicemia y la mitigación de los efectos deletéreos de la hiperglicemia(54, 55). La cirugía es un evento estresante, que lleva a una suspensión de la vía oral y con frecuencia requiere de ajuste de la terapia antidiabética. El desafío es minimizar el efecto del desarreglo metabólico en las complicaciones quirúrgicas y el efecto de la cirugía en el control de la diabetes.

La hipoglicemia ocurre de manera rara con los antidiabéticos orales, excepto ocasionalmente con las sulfonilureas y meglitinidas (56, 57). Adicionalmente, no hay evidencia que la metformina este asociada a un riesgo aumentado de acidosis láctica en el perioperatorio(58), no obstante, en los pacientes con insuficiencia renal o que puedan recibir contrastes intravenosos, se recomienda suspender la metformina 24 a 48 horas antes del procedimiento. Por lo anterior, en general puede no ser necesario suspender los antidiabéticos orales antes de la cirugía, sin embargo, se recomienda suspenderlos el día de la cirugía y reiniciarlos hasta que la vía oral este normalizada (59).

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales son la causa mas frecuente de trombosis en las mujeres jóvenes dado su amplio uso. El riesgo de trombosis aumenta dentro de los cuatro meses de inicio del medicamento y disminuye a los niveles previos después de tres meses de la suspensión.

Los anticonceptivos orales con mayor contenido estrogenico (<35 mcg) tienen mayor riesgo de tromboembolismo comparados con los anticonceptivos de dosis baja (<30 mcg). No obstante, aun los anticonceptivos de dosis baja de estrógenos están asociados con un riesgo incrementado de trombosis (60, 61). El riesgo asociado a la suspensión del medicamento, es el embarazo no deseado y se debe hacer un balance de riesgos/beneficio. Es razonable continuar los anticonceptivos orales en las cirugía de bajo riesgo de tromboembolism. Las cirugías ortopédicas mayores, en especial los reemplazos articulares, se encuentran en el mas alto riesgo de enfermedad tromboembolica, por lo que deben ser suspendidos los anticonceptivos orales entre cuatro a seis semanas previo a la cirugía. Se debe proteger con otro método anticonceptivo, y se pueden reiniciar una vez el riesgo tromboembolico este en su nivel basal.

Terapia de reemplazo hormonal.

El contenido de estrogenos de las preparaciones de reemplazo hormonal, es mucho menor que el de los anticonceptivos orales. Sin embargo, el uso de terapia hormonal, solo estrógenos o combinación de estrógenos/progestágenos, parece incrementar el riesgo de trombosis. (62, 63) Aunque un estudio de casos/controles no encontró un riesgo incrementado de tromboembolismo en las mujeres llevadas a artroplastias bajo terapia de reemplazo hormonal (OR 0.66, 95% CI 0.35-1.18), los resultados pueden estar confundidos porque el grupo de mujeres de menor riesgo de tromboembolismo estaban en el grupo de terapia de reemplazo hormonal. (64). El riesgo asociado con la suspensión temporal de la terapia de reemplazo hormonal es minimo, entre otros incomodidad por oleadas de calor y otros síntomas asociados a la menopausia.

Por lo anterior, en general, en cirugía de alto riesgo de tromboembolismo, como la cirugía ortopédica mayor, se recomienda la suspensión entre 4 a 6 semanas previo a la cirugía, y su reinicio una vez el riesgo tromboembolico haya regresado al nivel basal. En cirugías de bajo riesgo tromboembolico, se pueden continuar.

Moduladores selectivos del receptor estrogenico.

Las indicaciones para el uso de los modulares selectivos del receptor estrogenico (tamoxifeno y raloxifeno) incluyen tratamiento del cáncer de seno, quimio prevencion del cáncer de seno, y al menos para el raloxifeno, la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica. (65, 66). La suspensión temporal de estos medicamentos cuando su indicación es osteoporosis o prevención del cáncer de seno, es improbable que resulte lesivo para el paciente. Sin embargo, cuando la indicación es tratamiento del cáncer de seno, la supension puede llevar a progresión de la enfermedad. Por lo anterior, en general, en cirugía de alto riesgo de tromboembolismo, como la cirugía ortopédica mayor, se recomienda la suspensión 4 semanas previo a la cirugía, y su reinicio una vez el riesgo tromboembolico haya regresado al nivel basal, en los casos cuya indicación sea osteoporosis o prevención del cáncer de seno. En los casos de tratamiento de cáncer de seno, no hay certeza en la evidencia y se recomienda el concepto del oncólogo.

Terapia tiroidea

El hipotiroidismo no controlado afecta muchos sistemas corporales que pueden influenciar en los deselances postoperatorios(67). Los pacientes con diagnostico conocido, y tratamiento instaurado en estado eutiroideo, deben continuar los medicamentos en el perioperatorio hasta la mañana de la cirugía en la dosis usual. No hay descrito en la literatura complicaciones asociadas a la continuación de estos medicamentos. Los pacientes con diagnostico reciente perioperatorio, deben manejarse de acuerdo a la severidad del hipotiroidismo, los pacientes subclínicos (TSH elevada, T4 normal) y moderados pueden ser llevados a cirugía sin demoras. Los pacientes severos se debe posponer la cirugía hasta lograr un estado eutiroideo.

Como el hipotiroidismo, el hipertiroidismo afecta muchos sistemas corporales que pueden influenciar en los deselances postoperatorios. No hay estudios publicados evaluando el riesgo de cirugía no tiroidea en pacientes hipertiroideos. Sin embargo, en pacientes con hipertiroidismo no tratado o no diagnostico, un evento agudo como la cirugía puede precipitar una tormenta tiroidea, una condición potencialmente fatal. Por lo anterior se recomienda continuar el esquema de tratamiento antitiroideo hasta la mañana de la cirugía.

MEDICAMENTOS QUE AFECTAN LA HEMOSTASIA

Aspirina

La aspirina inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa de las plaquetas, lo cual puede incrementar el sangrado intraoperatorio y las complicaciones hemorrágicas (68-73). Sin embargo, este mismo efecto puede ayudar a prevenir complicaciones vasculares perioperatorias, en particular complicaciones cardiacas y tromboembolicas.

La guía basada en la evidencia del Colegio Americano de Medicos del Torax ACCP del 2012 (74), sugiere continuar la aspirina en el perioperatorio de cirugías no cardiacas, en pacientes de riesgo moderado o alto para eventos cardiovasculares. Sin embargo, esta guía precede al ensayo POISE-2, el estudio prospectivo mas grande a la fecha diseñado para clarificar el manejo perioperatorio de la aspirina(75). En este estudio, aproximadamente 10.000 pacientes, con o en riesgo de enfermedad aterosclerótica, fueron aleatorizados a aspirina o placebo en el preoperatorio y por 30 dias postoperatorios de cirugía no cardiaca. El deslance primario de mortalidad o infarto agudo de miocardio no fatal a los 30 dias fue similar en los dos grupos (7.0% versus 7.1%), pero el sangrado significativo fue mayor en el grupo de aspirina (4.6% versus 3.8% p:0.04). Este estudio demuestra que los riesgos de sangrado perioperatorio superan los posibles beneficios antitromboticos en pacientes con aspirina con una indicación que no apropiada ni de por vida y debe ser suspendida en el perioperatorio en este grupo de pacientes. Sin embargo, en el grupo de pacientes de alto riesgo (antecedente de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular , síndrome coronario agudo o stent reciente) este estudio no permite concluir si la suspensión temporal de la aspirina es segura, por lo que se recomienda continuarla en este subgrupo de pacientes. (76)

Otros agentes antiplaquetarios

Los antagonistas del receptor plaquetario P2Y₁₂ clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y ticoplidina, son usados en pacientes quienes han tenido eventos cerebrovasculares, síndromes coronarios agudos recientes o intervenciones vasculares o coronarias recientes con stent(77). La suspensión prematura del clopidogrel puede llevar a uan estenosis trombotica del stent, con deselances catastróficos. La cirugía electiva se debe pospener en la medida de lo posible, hasta un periodo minimo para cada tipo de stent. La guía basada en la evidencia del Colegio Americano de Medicos del Torax ACCP del 2012, sugiere que para stents metálicos sean seis semanas y para stents medicados al menos sean 6 meses (74).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los efectos antiplaquetarios de los AINES son debidos a la inhibición reversible de la COX-1, una isoforma de la ciclooxigenasa, que lleva a una disminución en la producción de tromboxano A2. Estos efectos antiplaquetarios, aumentan el riesgo de sangrado perioperatorio, pero como la aspirina, pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares perioperatorios(78). Los inhibidores selectivos COX-2, como el celecoxib, tienen minimos efectos en la función plaquetaria, aunque persiste el potencial riesgo de toxicidad renal. En el balance riesgo/beneficio, se recomienda la suspensión de los AINES en el perioperatorio. Aunque algunos expertos recomiendan suspender los AINES de acuerdo a su vida media de eliminación(74), la vida media de eliminación se correlaciona pobremente con la inhibición de la ciclooxigenasa y los efectos en la agregación plaquetaria(79, 80). Para la mayoría de AINES la función plaquetaria se normaliza a los tres días de suspendidos(81), para el caso concreto del ibuprofeno, se ha demostrado que después de 1 semana de tratamiento, la función plaquetaria se normaliza 24 horas después de suspendido(82)

AGENTES PSICOTROPICOS

El manejo perioperatorio de los medicamentos psicotrópicos varia de acuerdo a la clase de medicamento y la severidad de la enfermedad mental. No existen guias de manejo basadas en la evidencia en este grupo de medicamentos, y la mayoría de las recomendaciones provienen de reportes de casos y ensayos abiertos. En general, se recomienda evaluar la decisión desde la perspectiva de los riesgos físicos (metabólicos, interacciones, etc) y desde la perspectiva de la suspensión con la consiguiente recurrencia o recaída de la enfermedad psiquiátrica (83).

Antidepresivos tricíclicos.

Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de norepinefrina y serotonina en la hendidura sináptica. A diferencia, de muchos antidepresivos de nueva generación, los tricíclicos disminuyen el umbral convulsivo y poseen significativas propiedades anticolinérgicas, antihistamínicas y de bloqueo alfa-1. La suspensión abrupta de los tricíclicos puede producir insomnia, náusea, cefalea, sialorrea y sudoración excesiva y debe ser evitada en la medida de lo posible(83). Estos agentes pueden disminuir la velocidad de vaciamento gástrico, aumentar el intervalo QT, incrementar el riesgo de arritmias en asociación con algunos anestésicos volátiles y agentes simpaticomiméticos. En cuanto a interacciones medicamentosas, puede amplificar los efectos presores de la norepinefrina y la epinefrina, el uso con atropina puede aumentar la confusión postoperatoria, y el uso con tramadol o meperidina no es

recomendado por los efectos serotoninérgicos aditivos. Dado todo lo anterior, a pesar de recomendarse su uso en el perioperatorio en muchos artículos y libros, la FDA en las recomendaciones de etiqueta de este grupo de medicamentos, recomienda su suspensión en el perioperatorio(83), siempre teniendo en cuenta el estado de estabilidad de la depresión del paciente. Si la depresión es moderada o severa y el paciente está en altas dosis, la mejor recomendación será continuarlo, teniendo las precauciones necesarias. Si la depresión es leve o el paciente tiene riesgo de arritmias perioperatorias, lo mejor será disminuir la dosis progresivamente en un intervalo de 7 a 14 días.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los inhibidores de la recaptación de serotonina, pueden incrementar el riesgo de sangrado y la consecuente necesidad de transfusiones, debido quizás a sus efectos en la agregación plaquetaria. Por otro lado, la suspensión de los ISRS puede llevar a una exacerbación de los trastornos de ánimo u otros trastornos psiquiátricos para los que se estén usando. La suspensión abrupta de los ISRS de corta acción, se debe evitar, ya que puede producir un síndrome de suspensión con mareos, escalofríos, mialgias y ansiedad. Para la mayoría de pacientes se recomienda continuar los ISRS durante el perioperatorio, teniendo en cuenta el balance de la descompensación de la enfermedad mental de base y el posible riesgo de sangrado. En procedimientos en los que el sangrado postoperatorio suponga una gran morbilidad (cirugía del sistema nervioso central) se puede recomendar una disminución progresiva de la dosis. Así mismo en procedimientos que requieran otros antiagregantes como prevención secundaria posterior (aplicación de stent), se recomienda la disminución progresiva de la dosis. Los agentes antiplaquetarios como la aspirina, se deben suspender de ser posible en los pacientes que toman ISRS y que van a ser llevados a cirugía.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)

Los inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa usados como antidepresivos son prescritos muchos menos común que otros antidepresivos, pero son usados en casos refractarios en los que la suspensión y la depresión recurrente pueden ser aún más problemáticos. Su uso resulta en una acumulación de aminas en las neuronas del sistema nervioso central y autonómico. La administración concomitante de simpaticomiméticos, como la efedrina durante la anestesia, puede resultar en una liberación masiva de la norepinefrina almacenada y desencadenar una crisis hipertensiva. La administración de meperidina o anticolinérgicos puede desencadenar un síndrome serotoninérgico(83).

Así mismo, pueden producir una inhibición de las enzimas hepáticas microsomales involucradas en el metabolismo de los opioides, llevando a un aumento del narcótico libre, sedación y depresión respiratoria. La decisión de continuar o suspender los IMAOs requiere el concurso cercano del psiquiatra y el anestesiólogo. En general se recomienda continuarlos, si el anestesiólogo está familiarizado y acepta una anestesia segura para IMAO, y si el psiquiatra considera que el riesgo de recurrencia o recaída del trastorno psiquiátrico es alto. Si ninguna de las dos previas se cumple, se recomienda su suspensión, la recuperación de la función de la monoaminoxidasa puede tomar 2 semanas.

Agentes antipsicóticos

Los agentes antipsicóticos son efectivos en controlar los episodios de psicosis que pueden ser problemáticos durante el periodo perioperatorio. Sin embargo, hallazgos de un estudio observacional grande indican que el uso de antipsicóticos, típicos y atípicos, está asociado con un incremento del riesgo de muerte súbita (84). Los antipsicóticos típicos y atípicos, pueden prolongar el QT y causar arritmias, particularmente cuando son administrados con anestésicos volátiles o medicamentos como la eritromicina, quinolonas, amiodarona o sotalol.

Por lo anterior, estos medicamentos deben ser usados con precaución en pacientes con alto riesgo de exacerbación de la psicosis. Deben ser suspendidos en los pacientes cuyo electrocardiograma de base o de seguimiento, muestra una prolongación del intervalo QT, en estos casos se pueden usar antipsicóticos de corta acción y bajas dosis. La suspensión abrupta de manera inusual produce síndrome de retirada o psicosis de rebote.

Ansiolíticos

La suspensión abrupta de las benzodiacepinas de uso crónico, puede llevar a un estado excitatorio con hipertensión, agitación, delirium y convulsiones. Muchos de estos agentes tienen metabolitos activos y el síndrome de retirada puede aparecer varios días o semanas después de la suspensión. Los síntomas de retirada, pueden ocurrir en menos de 24 horas después de la suspensión abrupta del alprazolam. Se puede observar la sedación aditiva o la tolerancia incrementada a los anestésicos perioperatorios. Por lo anterior se recomienda, continuar las benzodiacepinas de uso crónico para ansiedad o con efectos sedativos en el perioperatorio.

AGENTES NEUROLÓGICOS

Antiepilépticos

Las convulsiones motoras que ocurren durante un procedimiento quirúrgico pueden incrementar la morbilidad y mortalidad. Por tanto, los pacientes con trastornos convulsivos preexistentes, generalmente necesitan continuar con su medicación anticonvulsivante durante el perioperatorio. Dentro de este grupo de medicamentos, llama la atención, el posible aumento del riesgo de sangrado y transfusiones en los pacientes con uso crónico de ácido valproico. El ácido valproico puede causar trombocitopenia y otros trastornos hematológicos (enfermedad de VonWillebrand, disminución del factor XIII)(85, 86). La significancia clínica y el manejo perioperatorio de estos pacientes no es contundente en la literatura y no hay un consenso.

Antiparkinsonianos

Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan varios desafíos relacionados con el manejo de la medicación perioperatoria. La suspensión abrupta de los medicamentos anti-parkinson puede llevar a recidiva de los síntomas de parkinson y de manera inusual, al síndrome neuroléptico maligno o síndromes de retirada asociados. Por lo anterior se debe mantener la medicación crónica, la levodopa tiene un tiempo de acción corto y debe administrarse la noche anterior a la cirugía, incluso la mañana de la cirugía si el procedimiento se lleva a cabo en la tarde. No se recomienda el uso de fenotiazinas en casos de náusea y/o vómito.

AGENTES REUMATOLÓGICOS

Los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) incluyen agentes tradicionales como el metotrexato, hidroxiquina, sulfasalazina, azatioprina y leflunomida, así como, agentes biológicos tales como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab), coestimuladores de células T (abatacept), antagonistas de receptores de interleucinas (IL-6 tocilizumab IL-1 anakinra) y agentes depletores de células B anti CD-20(Rituximab)(87). Aunque existe una preocupación razonable acerca del aumento del riesgo de infección por el compromiso del sistema inmune (88), al otro lado de la balanza, se encuentra la exacerbación de la actividad de la enfermedad por la suspensión de los medicamentos, que puede afectar de manera negativa el proceso de rehabilitación.

De los agentes tradicionales, el mas usado es el metrotexate. Un estudio clínico aleatorizado en pacientes ortopédicos encontró que la tasa de infección no se aumentaba en los pacientes que continuaban el metrotexate semanal versus los pacientes que lo suspendían dos semanas previos a la cirugía(89). Los datos con respecto a otros DMARD tradicionales en el perioperatorio es escaso, sin embargo, parece razonable suspender los agentes que causan leucopenia como la azatioprina y sulfazalasina, una semana previo a la cirugía.

Aunque no existen datos sobre el uso de la leflunomida en el perioperatorio, su larga vida media argumenta por la no suspensión, se requieren al menos dos semanas de suspensión antes de la cirugía. Dada la ausencia de datos de riesgos incrementados asociados a su uso, se prefiere mantener durante el perioperatorio. La hidroxicloroquina tiene pocos efectos colaterales, y su uso se puede mantener durante el perioperatorio.

No hay un soporte de la literatura para continuar o suspender los medicamentos biológicos en el perioperatorio (90). Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, están asociados con un riesgo incrementado de infecciones de piel y tejidos blandos serias en pacientes no quirúrgicos en el registro de la sociedad británica para biológicos reumatoideos (razón de tasa de incidencia 4.28, 95% CI 1.06-17.17), sin diferencias entre los tres principales inhibidores TNF (91). Debido a que la infección del sitio quirúrgico adiciona morbilidad de manera importante, estos datos son preocupantes. Dada la ausencia de datos prospectivos de alta calidad sobre el uso de agentes biológicos en el perioperatorio, se recomienda la suspensión de uno o dos ciclos de tratamiento previo a la cirugía, si el riesgo de infección o de un campo no esteril están presentes. Considerando la morbilidad de las infecciones del sitio operatorio en ortopedia, especialmente en reemplazos articulares, comparado con una exacerbación transitoria de la enfermedad autoinmune, por lo pronto se prefiere la conducta conservadora de suspensión.

Objetivos

Objetivo General

- Realizar una revisión sistemática de la literatura para describir el manejo perioperatorio de fármacos de uso crónico en cirugía ortopédica mayor y los riesgos asociados

Objetivos Especificos

- Describir los riesgos y eventos adversos asociados al manejo perioperatorio de los medicamentos y priorizar de acuerdo a criterios definidos para la población de pacientes ortopédicos
- Construir una búsqueda sistemática sensible para los medicamentos priorizados que permita condensar la mejor evidencia disponible, haciendo uso de literatura secundaria como revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica ya disponibles
- Diseñar un listado estructurado de los fármacos identificados asociados a riesgo y la estrategia de manejo de los mismos con nivel de evidencia de acuerdo a una escala determinada.

Metodología

Tipo de Estudio

Revisión sistemática de la literatura

Criterios de selección para los estudios de esta revisión

Pregunta de investigación

POBLACION

Pacientes que tienen indicación quirúrgica no cardíaca y que durante el periodo perioperatorio reciben un medicamento de uso crónico para manejo de la patología asociada al procedimiento y/o otra patología asociada.

Se define periodo perioperatorio al periodo de tiempo inmediatamente antes, durante y después hasta la recuperación de un procedimiento quirúrgico (Referencia MesH)

INTERVENCION

Manejo perioperatorio del medicamento crónico en cuestión para procedimientos quirúrgicos en general, excluyendo las cirugías cardíacas o vasculares.

1. Suspensión
2. No suspensión
3. Ajuste de dosis

DESELANCES:

Riesgos asociados a la intervención

- i. Mortalidad atribuible al uso o suspensión del medicamento
- ii. Infección
- iii. Enfermedad tromboembólica
- iv. Sangrado.

- v. Reingreso atribuible a complicación asociada al uso o suspensión del medicamento
- vi. Interacciones medicamentosas
- vii. Evento cerebrovascular
- viii. Eventos cardiovasculares (infartos, arritmias)

Criterios Exclusion:

- Cirugía cardíaca de cualquier tipo (valvular, coronaria, etc)
- Inicio del medicamento en el perioperatorio si el paciente no lo venia recibiendo de manera crónica
- Medicamentos por via intravenosa

Diseño de los estudios incluidos en la revisión

Dado que es una revisión sistemática descriptiva que busca ser lo mas sensible posible e incluir riesgos asociados al manejo de medicamentos en el perioperatorio sin un metaanálisis posterior, se incluirán todos los diseños de estudios encontrados en la búsqueda que cumplan con los criterios de la pregunta de investigación.

En varios subgrupos terapéuticos existen guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas publicadas, se hará uso de esta investigación secundaria de la siguiente manera de acuerdo a la recomendación SIGN (92):

1. Evaluando y calificando su calidad metodológica a través de las siguientes escalas:

Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Escala AMSTAR

Guías de Práctica Clínica. Escala AGREE II (93)

2. Si la guía o la revisión sistemática tiene una adecuada calidad metodológica, se evaluará su fecha de publicación. Si la publicación tiene más de 5 años de antigüedad se realizará una búsqueda sistemática con la pregunta de investigación, solo para el año o los años que falten a la fecha presente.

3. Si la guía o la revisión sistemática tiene una adecuada calidad metodológica y la fecha de publicación es menor a 5 años, los resultados y recomendaciones publicados serán presentados sin análisis adicional

Si al evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas y de las guías se consideran que no son adecuadas se llevará a cabo el proceso de revisión sistemática formal completa para este subgrupo terapéutico

En los subgrupos en los que no existan revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica, se realizará la revisión sistemática completa que se describe a continuación

Materiales Y Metodos

Localización y análisis de los estudios:

Se construirá una estrategia de búsqueda de acuerdo a la pregunta de investigación y se realizará búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y CENTRAL

Mediante la metodología de concatenación de citas, se revisarán las referencias de estas revisiones y guías para recuperar artículos relevantes

Así mismo, se hará búsqueda de términos libres en bases de datos no indexadas como Google Académico.

La primera etapa de revisión de los resultados implica la evaluación detallada de los títulos y resúmenes para determinar si cada artículo reúne los requisitos predeterminados para ser escogido. Si al examinar la información disponible se puede determinar que un artículo no cumple los criterios de inclusión, el artículo puede rechazarse.

Si, a criterio del revisor, el título o el resumen del artículo ofrecen dudas que impiden rechazarlo definitivamente, debería obtenerse el texto completo del artículo. La revisión del texto completo puede llevar a la exclusión del estudio porque no reúna los requisitos de inclusión. Si no se rechaza el artículo, este puede ser formalmente resumido.

Para ayudar a asegurar la reproducibilidad de la búsqueda dos revisores aplicarán los criterios de inclusión a todos los artículos evaluados y potencialmente relevantes. Si existiere discrepancia si un

estudio debe incluirse o no en la revisión se resolverá mediante discusión entre los revisores, cuando la discrepancia se debe a una diferencia de interpretación el tema debe ser resuelto por consenso

La fecha y los términos empleados en la interrogación a la base de datos, y el material identificado, deben ser registrados para cada búsqueda.

Una vez los estudios han sido seleccionados como potenciales fuentes de evidencia, la metodología usada en cada estudio es evaluada para asegurar su validez. La evaluación metodológica estará basada en un numero de criterios que se enfocan en los aspectos del diseño del estudio que han mostrado tener un efecto significativo en el riesgo de sesgos en los resultados y conclusiones reportados, de acuerdo a la estrategia SIGN (92). Para estudios observacionales la lista de chequeo esta basada en la lista MERGE (94), para ensayos clínicos es un proyecto interno propio de SIGN desarrollado en 1997, y para revisiones sistemáticas esta basada en la herramienta AMSTAR(95). Las copias de estas listas de chequeo, se puede verificar en la pagina web de SIGN <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>.

Recopilacion y presentación de resultados

Revisiones sistemáticas y guías de practica clinica existentes

En los casos que las revisiones sistemáticas existentes cumplan los criterios mencionados previamente para ser incluidas, sus resultados serán reportados y en el caso de guías de practica clínica sus recomendaciones serán recopiladas y presentadas con su grado de recomendación.

Revisiones sistemáticas realizadas en este estudio

Para los sugrupos terapéuticos en los que se realice revisiones sistemáticas en este estudio, los resultados se recopilaran y presentaran en una tabla que incluya la evaluación metodológica y los datos de cada estudio relevante. En la medida de los posible los resultados del estudio se reportaran basados en los deselances. Esta estrategia corresponde a la inciativa SIGN(92).

La tabla 1 es un ejemplo de la tabla de recolección de datos de los estudios incluidos en la revision.

Tabla 1. Esquema para recolección de datos de estudios incluidos en la revisión sistematica

Subgrupo Terapeutico:			
Referencia bibliografica del estudio			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Caracteristicas de los pacientes	Intervenciones
Notas:	Conclusiones del autor:		
Medidas Deselances/Resultados			

Evaluacion Nivel De Evidencia

Se hace una evaluación del nivel de evidencia individual para cada estudio de acuerdo al nivel de evidencia y la calidad metodológica de los estudios mediante las escalas ya mencionadas a través de la metodología SIGN. De ser posible se hace un análisis del nivel de evidencia global del cuerpo de evidencia para cada subgrupo terapéutico.

De acuerdo a la metodología SIGN, se puntúa el nivel de evidencia con un número del 1 al 4 y la calidad metodológica del estudio con +, ++ o -. La siguiente lista resume los niveles de evidencia(96)

1++ Meta-análisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo

1+ Meta-análisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo

1- Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgo

2++ Revisiones sistemáticas de casos/controles – cohortes de alta calidad o estudios de casos/controles – cohortes con muy bajo riesgo de confundidores, sesgo o azar. Alta probabilidad de relación causal.

2+ estudios de casos/controles – cohortes con bajo riesgo de confundidores, sesgo o azar. Moderada probabilidad de relación causal.

2- estudios de casos/controles – cohortes con alto riesgo de confundidores, sesgo o azar. Riesgo significativo de que la relación no sea causal

3 Estudios no analíticos. Reporte de caso. Serie de casos

4 Opinión de experto

Posteriormente se realiza un análisis de riesgo/beneficio. Este análisis está basado en los resultados de la revisión sistemática y en los resultados del conocimiento médico farmacológico y fisiopatología ya conocido para cada medicamento, para dar finalmente una recomendación sobre el manejo del subgrupo terapéutico en el perioperatorio

Aspectos Éticos

De acuerdo con los principios establecidos en Declaración de Helsinki y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 en su artículo 10, se considera que esta investigación emplea técnicas y métodos de investigación documental sin riesgo para el paciente

Cronograma

Título del proyecto: MANEJO PERIOPERATORIO DE MEDICAMENTOS CRÓNICOS EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA MAYOR.
REVISION SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

CRONOGRAMA DEL PROYECTO

	MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Actividad del Proyecto																									
Preparacion del protocolo																									
Busqueda de estudios publicados																									
Evaluacion de la inclusion de estudios																									
Evaluaciones de la validez de estudios																									
Extraccion de datos																									
Analisis																									
Preparacion del informe																									

Resultados

Riesgos Asociados Al Uso De Medicamentos Cronicos

El primer objetivo de este trabajo es determinar el riesgo asociado al uso de medicamentos crónicos en el perioperatorio, por mantenimiento o suspensión de los diversos grupos terapéuticos.

Para tal fin se diseñó una tabla que fue alimentada con la revisión bibliografía teorica presentada en el marco teorico de este trabajo.

Con la tabla y los deselances para cada subgrupo terapéutico, se hizo una análisis de priorización, sobre cuales son los medicamentos o subgrupos terapéuticos que pueden tener mayor impacto en el postoperatorio de cirugía ortopédica mayor y sobre estos grupos centrar la revisión sistematica posterior

Los criterios de priorización decididos por los autores, fueron:

1. **Deselances de interés:** De acuerdo al marco teorico presentado, los deselances de interés para la cirugía ortopédica mayor que se van a tener en cuenta son:
 - eventos cardiovasculares mayores
 - enfermedad tromboembólica
 - sangrado
 - infección.
2. **Impacto del deselance:** El impacto del deselance esta de la mano con los deselances de interés ya que en cirugía ortopédica, todos los deselances descritos como deselances de interés, dueden tener un efecto directo o indirecto en mortalidad, morbilidad y deselances funcionales.
3. **Frecuencia de uso:** No contamos con un estadística propia de frecuencia de uso por subgrupo de medicamentos crónicos, ni hay un estudio especifico para pacientes ortopédicos, por extrapolacion del estudio de Kennedy y colaboradores(9) los mas usados fueron agentes cardiovasculares (48%), agentes para el sistema nervioso central (45%) y agentes gastrointestinales (34%), además, de acuerdo a las afecciones del sistema musculoesqueletico es frecuente el uso de AINES, y medicamentos antireumaticos en los pacientes ortopédicos.

Existen grupos terapéuticos en los cuales la suspensión o el mantenimiento en el perioperatorio, no tiene discusión, sea por los evidentes riesgos asociados al deterioro de la enfermedad de base para la cual están indicados, por la inocuidad en el mantenimiento del medicamento, o por la farmacodinámica que plantea dificultades por tiempos de suspensión prolongados. Los medicamentos que cumplan estas características, no serán llevados a revisión sistemática, ya que se considera un esfuerzo fútil, por el bajo impacto en los desenlaces clínicos.

Tabla 2. Desenlaces por suspensión/no suspensión grupos terapéuticos.

LISTA DE MEDICAMENTOS				
<u>GRUPO TERAPEUTICO</u>	<u>MEDICAMENTOS</u>	<u>DESELANCE POR SUSPENSION</u>	<u>DESELANCE POR MANTENERLO</u>	<u>TENDENCIA DE MANEJO</u>
<u>Terapia Cardiovascular</u>				
<u>Bloqueadores de canales de calcio</u>	Verapamilo, Amlodipino, Diltiazem, Nifedipino	No hay descrito un síndrome por suspensión. Vasoespasmo severo en pacientes con suspensión abrupta que son llevados a revascularización miocárdica	Riesgo reducido de isquemia miocárdica y fibrilación auricular. Aumento de sangrado postoperatorio	CONTINUAR
<u>IECAS/ARA</u>	Enalapril, Lisinopril, Captopril, Valsartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Irbesartan	Hipertensión en el período perioperatorio. Descompensación de enfermedad de base, especialmente falla cardíaca	Hipotensión sostenida intraoperatoria	SUSPENDER NOCHE PREVIA
<u>Cardioterapéuticos</u>				
<u>Nitratos</u>	Isosorbida	Vasoconstricción coronaria de rebote y empeoramiento de la isquemia miocárdica	Mortalidad (cirugía revascularización cardíaca)	CONTINUAR
<u>Antiarrítmicos</u>	Amiodarona	Recurrencia o recidiva de arritmias. TIEMPO PROLOGANDO DE SUSPENSION VIDA MEDIA 58 días	Efectos inotrópicos negativos, vasodilatación periférica y efectos cronotrópicos negativos asociados a la dosis	CONTINUAR
<u>Glucosidos cardíacos</u>	Digoxina	Arritmia, descompensación enfermedad base	Ausencia de posibles efectos por mantenerlo	CONTINUAR
<u>Diuréticos</u>	Espironolactona, Furosemida, Hidroclorotiazida, Indapamida	Descompensación enfermedad de base. Especialmente falla	Hipovolemia. Hipokalemia. Hipotensión	SUSPENDER NOCHE PREVIA

		cardiaca		
<u>Agonistas alfa-2</u>	Clonidina	Hipertension de rebote	Proteccion cardiovascular en pacientes coronarios	CONTINUAR
<u>Betabloqueadores</u>	Metoprolol, Atenolol, Labetalol, carvedilol	Si se toma por angina riesgo isquemia miocardica por suspension abrupta. En otras indicaciones no hay riesgos descritos por suspension	Riesgo reducido de isquemia y control/prevencion de arritmias. Bradicardia/Hipotension	CONTINUAR
<u>Hipolipemiantes y antiateromatosos</u>				
<u>Estatinas</u>	Lovastatina, Atorvastatina, Simvastatina	No hay descrito un sindrome por suspension.	Reduccion postoperatoria de infartos y mortalidad. Miopatia en hipoperfusion hepatico y/o renal	CONTINUAR
<u>Fibratos y otros hipolipemiantes</u>	Fenofibrato, gemfibrozilo, colestiramina, colestipol, niacina	No hay descrito un sindrome por suspension. Objetivos de tratamiento a largo plazo	Miopatia, rabdomiolisis especialmente en uso concomitante con estatinas	SUSPENDER
<u>Hormonas sexuales</u>				
<u>Terapia de reemplazo hormonal</u>	Estradiol, clomifeno, didrogestrona, estrogenos, hidroxiprogesterona, progesterona	Sintomas menopausia (oleadas de calor)	Enfermedad Tromboembolica	SUSPENDER
<u>Anticonceptivos orales</u>	Etinilestradiol, Levonorgestrel, Drospirenona, Gestodeno	Embarazo perioperatorio	Enfermedad tromboembolica	SUSPENDER

<u>Moduladores del receptor estrogénico</u>	Raloxifen, Tamoxifeno	Depende de la indicación. Si es tratamiento de cáncer de seno puede haber recidiva o recaída de la enfermedad. Si es prevención o tratamiento de osteoporosis no hay problemas descritos	Enfermedad Tromboembólica	SUSPENDER/EVALUAR INDICACION
Hormonas sistémicas				
<u>Terapia Tiroidea</u>	Levotiroxina, Tiamazol, Propiltiouracilo, Metimazol	Descompensación control tiroideo	No hay descritos deslances negativos por mantenerlos	CONTINUAR
<u>Corticosteroides sistémicos</u>	Dexametasona, Prednisona, Deflazacort, Betametasona	Crisis adrenal por bloqueo del eje HHA. Exacerbación o recaída de enfermedad de base	Alteración de la cicatrización , fragilidad piel y capilar, aumento del riesgo de infección , aumento riesgo de fracturas	CONTINUAR
Sistema Nervioso				
<u>Antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo</u>				
<u>Antidepresivos tricíclicos</u>	Amitriptilina, clomipramina, imipramina	SUSPENSIÓN ABRUPTA: insomnio, náusea, cefalea, sialorrea y sudoración excesiva	Disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico, aumentar el intervalo QT, incrementar el riesgo de arritmias en asociación con algunos anestésicos volátiles y agentes simpaticomiméticos	AJUSTE
<u>Inhibidores de la recaptación de serotonina</u>	Fluoxetina, Paroxetina, Escitalopram, Sertralina	Puede llevar a una exacerbación de los trastornos de ánimo u otros trastornos psiquiátricos para los que se estén usando. Se debe evitar la	Pueden incrementar el riesgo de sangrado y la consecuente necesidad de transfusiones, debido quizás a sus efectos en la agregación plaquetaria	CONTINUAR/AJUSTE

		suspension abrupta		
<u>IMAOS</u>	Isocarboxazida, pargilina, fenelzina, tranilcipromina	riesgo de recurrencia o recaída del trastorno psiquiátrico	Crisis hipertensivas asociadas a uso de simpaticomiméticos. Inhibición de las enzimas hepáticas microsomales involucradas en el metabolismo de los opioides	CONTINUAR/AJUSTE
<u>Benzodiazepinas</u>	Alprazolam, Diazepam, Bromazepam, Clobazam	estado excitatorio con hipertensión, agitación, delirium y convulsiones	Sedación aditiva, tolerancia a anestésicos	CONTINUAR
<u>Antipsicóticos</u>	Quetiapina, Risperidona, Olanzapina, Haloperidol	Psicosis de rebote	Pueden causar arritmias por prolongación del QT (uso con anestésicos volátiles, quinolonas, amiodarona, sotalol, eritromicina). Potencian efectos sedativos e hipotensores de anestésicos y opioides.	CONTINUAR
<u>Antiepiléptico/Anticonvulsivantes</u>	Carbamazepina, Ácido valproico, Fenitoina	Convulsiones, estatus convulsivo	Posible aumento del riesgo de sangrado con ácido valproico	CONTINUAR
<u>Antiparkinsonianos</u>	Levodopa, carbidopa, Bromocriptina, Selegilina, Biperideno, pramipexol	Recidiva de los síntomas de parkinson y de manera inusual, al síndrome neuroléptico maligno o síndromes de retirada asociados	Interacciones con fenotiazinas.	CONTINUAR
Tracto gastrointestinal y metabolismo				

<u>Agentes antidiabeticos</u>	Glibenclamida, glimepirida, Metformina, Rosiglitazona, pioglitazona, Sitagliptina, Saxagliptina	Perdida de control glicemico	Acidosis lactica con metformina solo en pacientes con insuficiencia renal y con uso de contrastes intravenosos. Hipoglicemia ocasional con sulfonilureas y meglitinidas	CONTINUAR
<u>Sistema Musculoesqueletico</u>				
<u>AINES</u>				
COX 1	Naproxeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Diclofenaco, Piroxicam, Nimesulida, Ketorolaco	Aumento de dolor o sintomas inflamatorios en enfermedades reumatologicas	Sangrado perioperatorio , nefrotoxicidad en interaccion con otros nefrotoxicos	SUSPENDER
COX 2	Meloxicam, Celecoxib, Etoricoxib	Aumento de dolor o sintomas inflamatorios en enfermedades reumatologicas	Nefrotoxicidad con otros nefrotoxicos (Pacientes con insuficiencia renal)	SUSPENDER
<u>Terapia respiratoria</u>				
Beta 2 agonistas/anticolinergicos inhalados	Salbutamol, Formoterol, Fenoterol, Bromuro de Ipratropio	Descompensacion enfermedad de base	No hay descritos deselances negativos por mantenerlos	CONTINUAR
Teofilina	Teofilina	No hay descritos deselances negativos en complicaciones pulmonares por la suspension	Arritmias serias y neurotoxicidad a un nivel muy cercano al terapéutico, su metabolismo es afectado por muchos medicamentos que se usan durante el perioperatorio	SUSPENSION
<u>Antitromboticos</u>				
<u>Antiagregantes plaquetarios</u>				
Inhibores COX	Acido acetilsalicilico	Riesgo de evento trombotico	Sangrado perioperatorio	EVALUAR CASO INDIVIDUAL
Inhibidores receptor ADP	Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Ticlopidina	Riesgo de evento trombotico, estenosis	Sangrado perioperatorio	EVALUAR CASO INDIVIDUAL

		stent coronario		
<u>Antineoplasicos/ Inmunomoduladores</u>				
<u>Antimetabolitos</u>	Metotrexate	Exacerbacion de enfermedad de base	Posible aumento del riesgo de infeccion	CONTINUAR
<u>Inmunomoduladores</u>	Leflunomida	Exacerbacion de enfermedad de base. Larga vida media requiere suspension minimo 2 semanas antes	No hay descritos deselances negativos por mantenerlos	CONTINUAR
<u>Derivados sulfas</u>	Sulfasalazina	Exacerbacion de enfermedad de base	Leucopenia con riesgo de infeccion	SUSPENDER
<u>Antimalaricos</u>	Hidroxicloroquina	Exacerbacion de enfermedad de base	No hay descritos deselances negativos por mantenerlos	CONTINUAR
<u>Anti TFN</u>	Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab	Exacerbacion de enfermedad de base	Aumento del riesgo de infeccion. Problemas de cicatrizacion	SUSPENDER
<u>Antagonista IL-1</u>	Anakinra	Exacerbacion de enfermedad de base	Aumento del riesgo de infeccion. Problemas de cicatrizacion	SUSPENDER
<u>Otro Anticuerpos monoclonales</u>	Rituximab, Tocilizumab , Abatacept	Exacerbacion de enfermedad de base	Aumento del riesgo de infeccion. Problemas de cicatrizacion	SUSPENDER
<u>Inmunosupresores</u>	Azatioprina, Tacrolimus, Mofetil micofenolato	Exacerbacion de enfermedad de base	Leucopenia con riesgo de infeccion	SUSPENDER

De acuerdo con los criterios de priorización descritos y con los hallazgos de la tabla, los resultados son los siguientes:

1. Los subgrupos farmacológicos asociados a riesgos, ya sea por mantenimiento o por suspensión, que impactan deslances de importancia en cirugía ortopédica mayor son:
 - a. *Agentes cardiovasculares*. Todo el subgrupo de medicamentos se asocia a posibles eventos cardiovasculares en el perioperatorio, y en muchos de ellos hay controversia sobre el manejo perioperatorio. Se realizara revisión sistematica en este subgrupo terapéutico para dar recomendaciones basadas en nivel de evidencia.
 - b. *Terapia de reemplazo hormonal*, se asocia al deslance de enfermedad tromboembólica, en términos generales no hay mayor controversia a cerca del manejo perioperatorio de estos medicamentos, ya que la balanza del riesgo/beneficio se inclina hacia el lado del riesgo, sin mayores complicaciones asociadas a la suspensión de estos medicamentos. . No se realizara por lo anterior revisión sistematica de este subgrupo terapéutico, dando la recomendación de suspensión basados en la teoría disponible.
 - c. *Corticosteroides sistémicos*, se asocian al deslance infeccion, habría dificultad para tomar la decisión sobre suspenderlos debido que estos podrían causar una recaída de la enfermedad de base. Hay controversia sobre su manejo y se dara una recomendación basados en la evidencia, por lo que se realizara revisión sistematica para este subgrupo terapeutico
 - d. *Antidepresivos y antipsicóticos*, se asocian a multiples deslances adversos por mantenerlos como aumento del riesgo de sangrado para los ISRS, aumento del riesgo de arritmias con los tricíclicos y los antipsicóticos y crisis hipertensivas severas con los IMAOS. La decisión de suspensión no es inocua, debido al alto riesgo de recaída de las enfermedades psiquiátricas para los cuales son formulados. Se realizara la revisión sistematica en este grupo terapéutico para basar la decisión en la evidencia disponible.
 - e. *Acido valproico*, es el único anticonvulsivante que podría asociarse al deseance aumento de sangrado perioperatorio. La revisión sistematica basada en la evidencia intentara dar una recomendación para este medicamento, por lo que se realizara la revisión sistematica completa basada en este medicamento y deslance puntual
 - f. *Antiagregantes plaquetarios*, se asocian al deslance de sangrado perioperatorio por mantenerlos y por otro lado se asocian al riesgo de eventos tromboticos por suspensión.

El balance riesgo/beneficio es una línea delgada que se debe evaluar con precaución y de manera individual. Cuenta con revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados que se adicionarán a las recomendaciones. No se realizará revisión sistemática para este subgrupo

- g. *AINES*, se asocian al deslance sangrado perioperatorio, sin embargo la balanza de riesgo/beneficio, se inclina al lado del riesgo sin mayor discusión. No hay problemas asociados a la suspensión por lo que la toma de decisión no contiene un gran fundamento. No se realizará por lo anterior revisión sistemática de este subgrupo terapéutico
 - h. *Terapia modificadora de enfermedad DMARD*, tanto los medicamentos biológicos, como los medicamentos no biológicos, se asocian al deslance de infección por mantenerlos. La suspensión no es inocua, con un alto riesgo de recidiva o recaída de la enfermedad de base, por lo que la decisión se debe apoyar en la evidencia disponible. Se realizará revisión sistemática para este subgrupo terapéutico.
2. Los subgrupos farmacológicos que presentan algunos riesgos perioperatorios, pero que no se consideran prioritarios para los paciente de cirugía ortopédica mayor o cuya decisión de suspensión o mantenimiento no plantea ninguna disyuntiva, y que por tanto no serán llevados a revisión sistemática son:
- a. *Fibratos y otros hipolipemiantes*. Pueden asociarse a miopatía y rhabdomiolisis, especialmente en conjunto con estatinas. Mantenerlos durante el perioperatorio no es prioritario, por lo que se pueden suspender sin mayor discusión.
 - b. *Terapia tiroidea*. El mantenimiento de un estado eutiroideo o lo mas cercano posible, es importante en el perioperatorio. El mantenimiento de estos medicamentos es prioritario y no se ha asociado a riesgos, por lo que no se encuentra disyuntiva en la decisión perioperatoria de este subgrupo.
 - c. *Benzodiacepinas*. La suspensión de este subgrupo de medicamentos plantea la posibilidad de un síndrome de retirada con agitación psicomotora. El mantenimiento por su parte no muestra mayores riesgos, por lo que la balanza se inclina con claridad hacia el lado del mantenimiento, con algunas precauciones de efectos sedativos aditivos con opiodes.
 - d. *Antiparkinsonianos*. La suspensión se asocia a un riesgo de recaída de los síntomas de parkinson con dificultades en el perioperatorio y en la anestesia. Por su parte el

mantenimiento no se asocia a riesgos de significado clínico. No hay discusión sobre el mantenimiento perioperatorio de estos medicamentos

- e. *Agentes antidiabéticos.* El control glicémico perioperatorio es importante, para disminuir deslances negativos asociados a la diabetes. La mayoría de agentes antidiabéticos no se asocian a hipoglicemia y la posible asociación de la metformina con la acidosis láctica fatal se ha descartado en los últimos estudios. Por lo anterior en general estos medicamentos se deben mantener hasta el día previo de cirugía, sin mayores complicaciones asociadas a su mantenimiento.
- f. *Beta2 agonistas/Anticolínicos inhalados.* La suspensión se asocia a un riesgo de recaída de los síntomas pulmonares con riesgo de morbilidad asociada. Por su parte el mantenimiento no se asocia a riesgos de significado clínico. No hay discusión sobre el mantenimiento perioperatorio de estos medicamentos
- g. *Teofilina.* Su mantenimiento se puede asociar a arritmias severas con una estrecha línea entre el nivel terapéutico y el nivel tóxico. La suspensión no ha demostrado asociarse a deslances pulmonares adversos si se ajusta el resto de la terapia (inhaladores, glucocorticoides, terapia respiratoria). Por tanto no hay discusión ni disyuntivas en la decisión perioperatorio de este subgrupo terapéutico
- h. *Antiepilépticos.* En general todos los antiepilépticos se deben continuar durante el perioperatorio, dado el alto riesgo de convulsiones asociadas a la suspensión. El único medicamento que plantea una controversia actual es el ácido valproico, por la posible asociación con un riesgo aumentado de sangrado. No hay mayores complicaciones asociadas al mantenimiento de estos medicamentos, y la balanza riesgo/beneficio se inclina hacia el beneficio del control de la condición convulsiva.

Revision Sistemática

Se procede a realizar la búsqueda sistemática de la literatura para los subgrupos terapéuticos de medicamentos, las bases de datos seleccionadas son MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, y Google Scholar.

Toda la revisión sistemática se realizará del año 2000 en adelante, idiomas inglés y español

Se diseña la siguiente sintaxis de búsqueda para cada base de datos basada en la pregunta de investigación, la cual se modifica de acuerdo a cada subgrupo terapéutico de la siguiente manera:

MEDLINE

#1	
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR "chronic medication" OR "regular medication" OR "drug related problems" OR "adverse drug interactions" OR "adverse drug events" OR "adverse drug reactions" OR "drug therapy" OR "drug withdraw" OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	"Humans"[Mesh]
#5	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR "cardiac surgery"[tiab] OR coronary*[tiab] OR "vascular surgery"[tiab])
#6	#1 AND #2 AND #3

Resultado subtotal búsqueda	
Seleccionados por título y abstract	

La fila #1 identifica el subgrupo terapéutico de medicamentos: Búsqueda a través de los terminos MeSh, para el subgrupo terapéutico, búsqueda truncada del nombre del sugrupo terapéutico y de los

principales medicamentos del mismo, y búsqueda All Field con los nombres de los diferentes medicamentos de este grupo terapéutico. Todos combinados con el operador booleano OR. Esta fila cambia para cada grupo y esta explicita en cada sección mas adelante.

La fila #2, #3, #4 Y #5 delimitan la población y la intervencion: Búsqueda a través de los terminos MeSh *Perioperative Period*, *Perioperative care*, *intraoperative period*, *postoperative period*, *preoperative period*, *intraoperative complications*, *postoperative complications*, *monitoring intraoperative*, búsqueda truncada de los términos peri-operativ pre-operativ, intra-operativ, post-operativ, perioperativ, post-surgery, todos en titulo y resumen [tiab]. Combinados con el operador booleano OR.

Esta fila busca delimitar solo pacientes en el periodo perioperatorio, y excluir el manejo de los subgrupos terapéuticos en otros momentos.

Busqueda a través de los términos Mesh *Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions*, *Substance Withdrawal Syndrome* y *long-term care*, búsqueda truncada para la palabra chronic y búsqueda All Field para las palabras chronic medication, regular medication, drug related problems, adverse drug interactions, adverse drug events , adverse drug reactions, drug therapy, drug withdraw. Esta fila búsqueda delimitar la búsqueda a medicamentos crónicos y excluir las terapias que se inician para manejo del perioperatorio, y también busca delimitar la búsqueda a efectos adversos y efectos secundarios a suspensión de medicamentos.

La fila 4 con la palabra Mesh Humans delimita los estudios solo a investigacion en pacientes, descartando investigacion en animales.

La fila 5 con las palabras Mesh *Cardiac Surgical Procedures*, *Thoracic Surgery* y las palabras en búsqueda truncada a titulo o abstract *cardiac surgery*, *coronary* y *vascular surgery* busca excluir pacientes en este subgrupo de cirugías, ya que consideramos que es una población con unas características especiales y morbi/mortalidad postoperatoria que es difíclmente extrapolable a la población ortopédica y de cirugías en general.

La búsqueda definitiva se realiza concatenando las filas 1, 2, 3, 4 y 5 a través del operador booleano AND.

En esta búsqueda genérica para cada subgrupo terapéutico no se incluyen deslances en la búsqueda ya que disminuye de manera significativa la sensibilidad de la búsqueda. Por lo anterior se decide realizar una búsqueda adicional centrada en deslances específicos, ya conocidos por la sección previa del trabajo para cada subgrupo terapéutico y de esta manera encontrar nueva literatura en los deslances específicos de interés. Se describirá mas adelante en cada sugrupo terapéutico, si se hizo búsqueda por deselance especifico y la sintaxis de la búsqueda

En la primera búsqueda se filtra para revisiones sistemáticas y guias de practica clínica basadas en la evidencia, de los últimos cinco años. De existir, se obtienen, se revisan y se califica de acuerdo al proceso mencionado en la metodología, se aplican los siguientes filtros:

Idioma (Ingles/Español)

Fecha de publicación (5 años)

Tipo de articulo (Revision Sistemática, Metanálisis, Guia)

De no existir revisiones sistemáticas, o guias de practica clínica, o en el caso que están sean insuficientes por calidad metodológica, se retira el filtro de tipo de articulo y se cambia el filtro de fecha de publicación para año 2000 en adelante para llevar a cabo la revisión sistemática completa

Para el resto de base de datos el proceso de diseño de la sintaxis de búsqueda es idéntico, cambiando los términos y herramientas de búsqueda específicos para cada una, como se muestra a continuación.

EMBASE

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative

	period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2

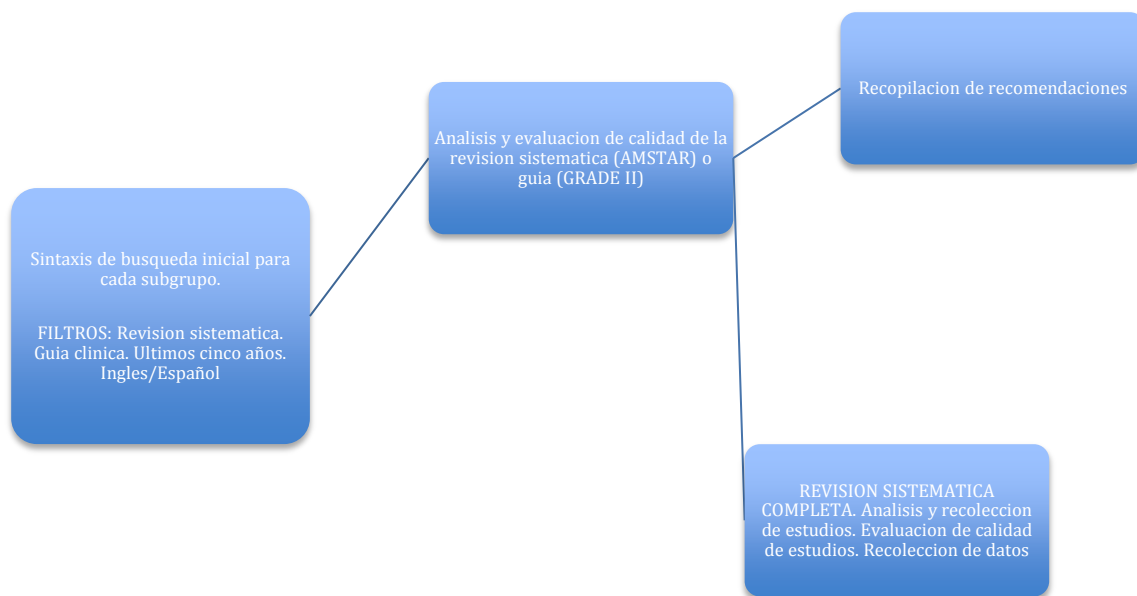
Resultado subtotal búsqueda	
Seleccionados por título y abstract	

Cochrane Library (CDSR)

#1	
#2	ti peri\$operative OR mw perioperative OR mw preoperative OR mw postoperative OR mw intraoperative* OR preoperative* OR mw preoperative care OR mw surgery OR mw surgical procedure* OR ti noncardiac surgery OR ti perioperative OR ti intraoperative OR ti postoperative OR ti preoperative
#3	#1 AND #2

Resultado subtotal búsqueda	
Seleccionados por título y abstract	

Figura 1. Algoritmo fases de la revisión sistematica



1. Agentes Cardiovasculares

1.1 Betabloqueadores

Metoprolol, Bisoprolol, Bupranolol, Labetalol, Esmolol

Paso 1

Observacion: Este subgrupo se encuentra en los medicamentos analizados en la Guía. “*2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery (97)*” Julio 2014. Se realiza la calificación de la guía a través del instrumento AGREE II. Ver anexo 1

Se considera pertinente por tanto el análisis y adición de las recomendaciones de esta guía.

Para este subgrupo terapéutico la guía tiene una serie de recomendaciones de las cuales, se tomarán aquellas acerca de los pacientes en terapia crónica con betabloqueadores. No se tendrán en cuenta las recomendaciones sobre inicio de betabloqueadores antes de la cirugía ya que no es el objetivo de este estudio.

- 1. Los betabloqueadores deben continuarse en pacientes que los reciben de manera y crónica y van a ser llevados a cirugía. Grado de recomendación 1 Nivel de evidencia B**

Si son bien tolerados, los betabloqueadores para indicaciones longitudinales como infarto de miocardio o hipertension, deben continuarse. Esta recomendación esta basada en 7 estudios observacionales(12, 13, 98-102) evaluados en la revisión sistematica de la guía. Sin embargo, estos estudios varian en su fortaleza en términos de lograr manejar los factores confusores debidos a las indicaciones del betabloqueo, o su capacidad para discernir si las razones para suspensión son en si mismas asociadas con un mayor riesgo, por lo que se le da el nivel de evidencia B.

2. Es razonable, para el manejo de los betabloqueadores después de cirugía, guiarse por las circunstancias clínicas, independientemente cuando fue iniciado el agente. Grado de recomendación IIa Nivel de evidencia B (103)

Esta recomendación requiere un manejo activo de los pacientes bajo betabloqueadores en el postoperatorio. Se debe poner una atención especial a la necesidad de modificar o temporalmente suspender los betabloqueadores de acuerdo a las circunstancias clínicas (hipotensión, bradicardia, sangrado). Aunque el juicio clínico permanecerá como clave para este abordaje, la evidencia sugiere que la implementación y adherencia a guias de practica clínica locales puede jugar un papel en el logro de esta recomendación.

3. Suspension de los betabloqueadores.

Aunque pocos estudios describen el riesgo de la suspensión de los betabloqueadores en el perioperatorio, la evidencia existente en otros contextos sugiere que la suspensión abrupta de betabloqueadores crónicos es perjudicial(104-106), dando la principal razón para dar una recomendación grado 1 en el ítem numero 1 de esta lista.

CONCLUSIONES, BALANCE RIESGO/BENEFICIO Y RECOMENDACIONES

- El manejo de los betabloqueadores crónicos en el perioperatorio de cirugía no cardiaca es claro con un grado de recomendación 1, sin mayores controversias.
- El nivel de evidencia de este subgrupo terapéutico se encuentra en estudios observacionales grandes con una moderada probabilidad de factores confusores y sesgo. El cuerpo global de evidencia en este subgrupo se califica como 2++ en la escala SIGN y y en la escala de Task Force (107) que utilizan las guias ACC/AHA como nivel B

CONTINUAR.

Evaluar de manera activa el postoperatorio y de acuerdo a juicio clínico evaluar si requiere ajuste de dosis o suspensión

Nivel de evidencia 2++

1.2 Bloqueadores De Canales De Calcio

Verapamilo, Diltiazem, Amlodipino, Nifedipino

Paso 1

Observacion: Este subgrupo se encuentra en los medicamentos analizados en la Guía. “*2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery (97)*” Julio 2014. Se realiza la calificación de la guía a través del instrumento AGREE II y se considera pertinente por tanto el análisis y adición de las recomendaciones de esta guía (Ver sección de betabloqueadores)

Esta guía de práctica clínica no reporta una recomendación específica ni el grado de recomendación para el grupo terapéutico de calcioantagonistas. Por lo anterior no se adoptan recomendaciones derivadas de la guía y se continúa el proceso completo de revisión sistemática para este grupo de medicamentos.

Se realiza la búsqueda sistemática inicial para revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica en calcioantagonistas. Ver anexo 1.

Se encuentra la guía de evaluación del riesgo y manejo perioperatorio cardíaco en cirugía no cardíaca de la sociedad europea de cardiología (108). En el uso de calcioantagonistas la guía está basada en el

metaanálisis de Wijeysondera y cols (21), el cual evalúa el inicio de calcioantagonistas en el perioperatorio y no de uso crónico, por lo que se excluye para recopilación de datos.

Subgrupo Terapeutico: CALCIOANTAGONISTAS			
Intercurrent drug therapy and perioperative cardiovascular mortality in elective and urgent/emergency surgical patients. Sear JW(1), Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Foex P. (109)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Intervenciones
Casos-Controles Nivel evidencia: 2-	Evaluar asociación entre terapia cardiovascular crónica y mortalidad a 30 días después de cirugía electiva/urgente Limitaciones: Tamaño de la muestra	Paciente llevados a cirugía (general, vascular, ortopédica) no cardíaca no neurocirugía que recibían medicamentos cardiovasculares crónicos (beta bloqueadores, IECAS, calcioantagonistas, diuréticos, digoxina o nitratos)	Casos: Muerte causa cardíaca dentro de los 30 días siguientes a cirugía índice <i>n=188</i> Controles: Misma cirugía, edad entre mas o menos 5 años, mismo centro cuidado, vivos a los 30 días <i>n=188</i>
Notas:	Conclusiones del autor: - El uso crónico de calcioantagonistas fue asociado con deslances cardíacos adversos a 30 días en pacientes de cirugía programada en el análisis univariado, esto no se pudo confirmar en el análisis multivariado con hipertensión y angina. - El uso crónico de calcioantagonistas no fue asociado a deslances cardíacos adversos a 30 días en pacientes de cirugía de urgencias		
Medidas Deslances/Resultados	Calcioantagonistas <u>Cirugía Programada</u> Odds Ratio IC(95%)ajustado a edad 4.26 (1.20-15.76) <i>P</i> = 0.026 Análisis multivariado (Hipertensión, angina) <i>1.6 (0.36-7.12) p 0.52</i>	Se debe ser cauteloso con los resultados del estudio, dado el bajo poder del estudio por una muestra pequeña, como lo demuestran los amplios intervalos de confianza	

Kaimar P, Sanji N, Upadya M, Mohammed KR. A comparison of hypotension and bradycardia following spinal anesthesia in patients on calcium channel blockers and β -blockers. (111)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Cohortes Nivel evidencia: 2-	Comparar la variación en la presión arterial en pacientes en tratamiento crónico con betabloqueadores y calcioantagonistas que son llevados a cirugía bajo anestesia raquídea	Pacientes con diagnóstico de hipertensión esencial programados para cirugía (abdomen inf, miembros inferiores, perine) 30 pacientes por grupo. Grupo control sin antihipertensivos. Edad promedio 56 años . Calcioantagonista mas frecuente amlodipino 5 mg, seguido nifedipino 10 mg,	Caida de la tensión arterial por debajo del 30% después de la aplicación de anestesia raquídea.
Notas:	Conclusiones del autor: No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la caída de la tensión arterial sistólica/diastólica después de la anestesia espinal en pacientes con tratamiento crónico de calcioantagonistas		
Medidas Deselances/Resultados	Calcioantagonistas Porcentaje caída tensión sistólica 66.7% pacientes Control 50% P= 0.387	Se debe ser cauteloso con los resultados del estudio, debido al numero de pacientes y alto riesgo de sesgos.	

Parida S. Nawaz M. Kundra P. Severe hypotension following spinal anesthesia in patients on amlodipine. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology (112).			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Serie de casos Nivel evidencia: 3	Serie de casos que menciona sugiere la hipótesis de posible asociación entre amlodipino e hipotensión severa después de anestesia raquídea	Caso 1: 70 años, amlodipino 10 mg TA inicial 118/70 después de anestesia TA 60/40 Caso 2: 80 años, amlodipino 10 mg TA inicial 144/66 después anestesia TA 60/40 Caso 3: 37 años	NO APLICA
Notas:	Conclusiones del autor: - Los calcioantagonistas de larga acción como el amlodipino, pueden potenciar la disminución en la resistencia vascular sistémica, y de ese modo exacerbar la magnitud de la hipotensión resultante - En grupos vulnerables de pacientes y en pacientes con múltiples antihipertensivos, se sugiere el ajuste cuidadoso de los calcioantagonistas de larga acción en el preoperatorio.		
Medidas Deselances/Resultados	N/A	Corresponde a una serie de casos pequeña que puede tener confusores que lleven a la posible asociación. Se debe tener en cuenta esta hipótesis, sin embargo se requieren estudios clínicos de mayor nivel de evidencia para poder confirmar esta asociación.	

Zuccalá G(1), Pahor M, Landi F, Gasparini G, Pagano F, Carbonin P, Cocchi A. Use of calcium antagonists and need for perioperative transfusion in older patients with hip fracture: observational study. BMJ. (113)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Cohorte prospectiva Nivel evidencia: 2+	Cohorte prospectiva de pacientes con fractura de cadera y diferentes tipos de manejo. Evaluar el potencial hemorrágico asociado a mayor necesidad de transfusiones en pacientes con calcioantagonistas	161 pacientes consecutivos con fractura de cadera ancianos. (edad promedio 80 años). Todos ketorolaco y heparina subcutánea al ingreso. Diferentes procedimientos artroplastia, hemiartroplastia, osteosíntesis	Primario: Transfusión. Se define necesidad de transfusión para mantener un nivel mínimo de hemoglobina de 9.5 Secundario: Caída en la hemoglobina sin necesidad de transfusión
Notas:	Conclusiones del autor: - Los calcioantagonistas están asociados a un incremento en el riesgo de transfusión perioperatoria y descenso en la hemoglobina postoperatoria en pacientes ancianos operados por fractura de cadera - Los calcioantagonistas pudieron aumentar el sangrado directamente o través de una interacción con el ketorolaco - Estos resultados sugieren que el cambio de calcioantagonistas por otros medicamentos en el perioperatorio, puede disminuir en 24% el riesgo de transfusión en el postoperatorio		
Medidas Deselances/Resultados	Transfusión 74% pacientes con calcioantagonistas 33% resto pacientes $p < 0.0001$ Descenso en hemoglobina sin transfusión 24.2% pacientes con calcioantagonistas 13.6% resto pacientes a las 24 h 33.5% pacientes con calcioantagonistas 18.6% resto pacientes a la semana $p < 0.005$ RR 2.05 (IC 95% 1.14-3.70)	A pesar de que se hizo un análisis estadístico con regresión Cox para controlar posibles factores confusores no es claro que la población con calcioantagonistas sea idéntica a la población que no los recibe No hay análisis estratificado por tipo de procedimiento y hay procedimientos que pueden producir más sangrado que otros El uso del ketorolaco de manera rutinaria y una posible interacción de este y los calcioantagonistas al no haber gradiente de dosis se debe tener	

	Riesgo atribuible poblacional 24% No hubo gradiente relacionado a la dosis	en cuenta Esta posible asociación se debe tener en cuenta, se requieren estudios de mayor nivel de evidencia, pacientes en alto riesgo de anemización o transfusión se podría tener en cuenta esta posible asociación.	
Castanheira L. Calheiros J. Calcium channel blockers and hemostasis disorders in surgery. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology (114)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Cohorte retrospectiva Nivel evidencia: 2-	Cohorte retrospectiva de pacientes llevados a cirugía en un centro hospitalario durante 1 año. Uso crónico de calcioantagonistas vs no uso de calcioantagonistas	Criterios exlcusion: uso de AINES o agentes antitromboticos N= 295 pacientes. Edad promedio 48.6 años 51.9% hombres	Compuesto: Hemorragia, transfusión o anemia postoperatoria
Notas:	Conclusiones del autor: La incidencia de sangrado o la necesidad de transfusión en el postoperatorio no fue asociada con el uso crónico de calcioantagonistas		
Medidas Deselances/Resultados	267 no tomaban medicamentos crónicos 28 calcioantagonistas crónicos Deselance compuesto 10.7% calcioantagonistas vs 7.5% no calcioantagonistas p= 0.481	La calidad metodológica del estudio es marginal.No hay claridad que los dos grupos sean similares, no se describen los procedimientos quirúrgicos en cada grupo Los deselances no están claramente definidos, no es claro cuanto se considera hemorragia o el punto de corte para anemia o tranfusion Los principales factores confusores no son tenidos en cuenta en el diseño ni análisis del estudio	

CONCLUSIONES

- La revisión de la literatura en el manejo o complicaciones asociadas al uso de calcioantagonistas crónicos en el perioperatorio es poca y de regular calidad metodológica. No hay estudios que comparen continuar versus suspender los calcioantagonistas en el perioperatorio.
- Se encontraron **2 estudios de casos/controles, 3 cohortes y 1 serie de casos (109-114)**, todos con problemas de calidad metodológica y alto riesgo de sesgo. El cuerpo total de evidencia para este subgrupo terapéutico se puede categorizar como 2- de acuerdo a las guías SIGN.

- *Mortalidad/ Isquemia miocárdica silenciosa*

Los estudios de Sears y cols (109, 110), sugieren que no hay un aumento en la mortalidad a 30 días con el uso de calcioantagonistas crónicos después de cirugía y podría haber un aumento de la isquemia miocárdica silenciosa a los 30 días, hallazgo que no puede confirmarse por el bajo poder del estudio para esta asociación.

- *Hipotensión severa con anestesia espinal*

La asociación entre uso crónico de calcioantagonistas y la hipotensión severa después de anestesia espinal, es controversial. El estudio de Kaimar y cols(111) no encuentra una relación entre el uso de calcioantagonistas e hipotensión postoperatoria después de anestesia espinal, sin embargo tiene un bajo número de pacientes y los principales factores confusores no son tenidos en cuenta en el diseño ni en el análisis. Por el contrario, Parida y cols (112) en una serie de tres casos de pacientes, hipotetizan la asociación entre dihidropiridínicos de larga acción, específicamente amlodipino 10 mg e hipotensión severa posterior a anestesia espinal. Se sugiere el análisis cuidadoso de casos de alto riesgo, para ajuste de dosis preoperatoria, especialmente pacientes en tratamiento múltiple antihipertensivo o pacientes vulnerables a hipotensiones severas.

- *Aumento de sangrado postoperatorio*

La posible asociación entre uso crónico de calcioantagonistas y aumento de sangrado postoperatorio también es controversial, y la revisión sistemática de la literatura tampoco resuelve esta disyuntiva. El estudio de Zucala y cols(113) sugiere un incremento en el riesgo de transfusión perioperatoria y descenso en la hemoglobina postoperatoria en pacientes ancianos operados por fractura de cadera con uso crónico de calcioantagonistas, sin embargo no hay

análisis por subgrupo de riesgo en cuanto a procedimiento quirúrgico, y hay un importante factor confusor que es el uso de ketorolaco, que puede condicionar una posible interacción que aumente el riesgo de sangrado. Esta asociación puede sugerir, la precaución de uso de estos medicamentos en conjunto en este subgrupo específico de pacientes. Castanheira y cols (114) por su parte encuentra que la incidencia de sangrado o la necesidad de transfusión en el postoperatorio no fue asociada con el uso crónico de calcioantagonistas, en un grupo de 295 pacientes heterogéneos de múltiples indicaciones quirúrgicas, estudio con alto riesgo de sesgo y baja calidad metodológica.

BALANCE RIESGO/BENEFICIO Y RECOMENDACIONES

Debido a que la evidencia no muestra de manera contundente un aumento en los riesgos al continuar el uso de los calcioantagonistas en el perioperatorio de cirugías mayores no cardíacas, y a sus beneficios teóricos en pacientes hipertensos, con falla cardíaca o con arritmias, se recomienda continuar su uso en el perioperatorio incluso la mañana de la cirugía.

La revisión encuentra algunas observaciones, a pesar de no tener alto nivel de evidencia, se dejan a discreción del médico tratante y de las características del paciente

- Podría haber una interacción entre el ketorolaco y los calcioantagonistas de larga acción, con el aumento de sangrado perioperatorio en pacientes ancianos con fractura de cadera. Se sugiere evitar esta asociación en este subgrupo de pacientes
- En pacientes vulnerables a la hipotensión (alto riesgo de isquemia miocárdica, o accidentes cerebrovasculares) o con múltiples antihipertensivos, evaluar cuidadosamente el riesgo/beneficio de la anestesia espinal y el ajuste o suspensión de calcioantagonistas.

CONTINUAR.
Ver observaciones
Nivel evidencia 2-

1.3 IECAS y ARA

Enalapril, Captopril, Lisinopril, Cilazapril, Losartan, Valsartan, Candesartan, Telmisartan

Paso 1

Observacion: Este subgrupo se encuentra en los medicamentos analizados en la Guia. “2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery (97)” Julio 2014. Guia ya calificada bajo el protocolo AGREE II considerándola adecuada y pertinente para agregar sus recomendaciones.

1. Continuar los inhibidores de al enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) en el perioperatorio es razonable. Grado recomendación IIa. Nivel de Evidencia B (23, 24)

Un estudio retrospectivo grande evaluo 79.228 pacientes (9.905 en IECAS y 66.620 sin IECAS) quienes fueron llevados a cirugia no cardiaca (24). Una cohorte anidada dentro de este estudio, encontró que los pacientes con IECAS tuvieron con mas frecuencia hipotensión intraoperatoria, pero sin diferencias en los desenlaces. Un meta-analisis de ensayos disponibles de manera similar demostró hipotensión en el 50% de los pacientes en terapia crónica con AINES o ARA no suspendidos el dia de la cirugia, pero sin cambios en los deselances cardiovasculares importantes (muerte, infarto, ACV, falla renal)(23)

La evidencia sobre el impacto de suspender los IECAS antes de cirugia es limitada. (115, 116) En estos y otros ensayos pequeños, no se demostró peligro asociado a la suspensión de IECAS o ARA antes de cirugia, pero todos los estudios no tienen el poder suficiente ni tampoco fueron enfocados en un grupo clínico particular.

Por tanto, hay poca información que dirija a los médicos sobre que cirugia especifica o que subgrupo de paciente especifico se beneficia mas de la suspensión de los IECA en el perioperatorio.

2. Si los IECA o ARA II se suspenden antes de cirugía, es razonable reiniciarlos tan pronto como el estado clínico del paciente lo permita. Grado recomendación IIa Nivel Evidencia C

La evidencia con respecto al peligro asociado a una suspensión inadecuada sin reinicio posterior de los IECAS después de cirugía es escasa, es razonable la evidencia en otros escenarios no quirúrgicos asociada a malos desenlaces por suspensión inapropiada de IECAS.

CONCLUSIONES

- El manejo de los pacientes que reciben IECA o ARA de manera crónica en el perioperatorio es controversial.
- La evidencia en este subgrupo terapéutico esta en torno a cohortes grandes de buena calidad, ensayos clínicos aleatorizados pequeños con moderado riesgo de sesgo . Meta-analisis de ensayos clínicos con moderado riesgo de sesgo. El cuerpo global de evidencia se califica en la escala SIGN como 1- y en la escala de Task Force que utilizan las guías ACC/AHA como nivel B
- Esta demostrada la asociación en multiples estudios entre el uso crónico de IECAS y ARA con episodios de hipotensión intraoperatoria, sin embargo sin impacto en los desenlaces fuertes.
- La suspensión de IECAS/ARA en el perioperatorio no parece tener peligro, sin embargo en los estudios no se encuentra estratificados en subgrupos de riesgo, por lo que se no puede recomendar una suspensión universal de estos medicamentos.

BALANCE RIESGO/BENEFICIO Y RECOMENDACIONES

- Teniendo en cuenta que no hay impacto en los desenlaces fuertes con los episodios de hipotensión intraoperatorios y que la suspensión no ha sido evaluada de manera estratificada en grupos clinicos particulares, es razonable continuar los IECAS/ARA en el perioperatorio.
- Queda abierta la posibilidad de acuerdo al juicio clínico, en paciente vulnerables a la hipotensión de suspensión de los IECA/ARA el día antes de cirugía y reinicio tan pronto como el estado clínico lo permita

CONTINUAR.

Alta probabilidad de hipotensión
intraoperatoria. Evaluar
riesgo/beneficio
Nivel evidencia 1-

1.4 Nitratos

Dinitrato de Isosorbide

Esta revisión corresponde a medicamentos crónicos en el perioperatorio, el único nitrato de uso crónico sublingual es el dinitrato de isosorbide, por lo que la revisión se restringirá a este medicamento. Esta revisión no incluirá nitroglicerina, ni nitroprusiato de sodio por ser medicamentos intravenosos de uso hospitalario.

Paso 1

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este medicamento, por lo que se lleva a cabo una revisión sistemática completa para este subgrupo terapéutico.

La búsqueda sistemática del manejo en el perioperatorio de los nitratos en pacientes que lo reciben de manera crónica, demuestra que no hay estudios que comparen la suspensión versus la no suspensión de este grupo terapéutico, y tampoco los posibles deslances por suspensión. Hay literatura con el uso de nitratos en crisis hipertensivas perioperatorias en pacientes que no lo venían recibiendo que sale del objetivo de la pregunta de investigación, o su inicio cercano a cirugía que es un criterio de exclusión para esta revisión.

Durante el análisis de la literatura para calcioantagonistas, se encuentra un artículo que dentro de los subgrupos de análisis evalúa los nitratos en uso crónico, por lo que se analizará este estudio (109).

Subgrupo Terapeutico: NITRATOS			
Intercurrent drug therapy and perioperative cardiovascular mortality in elective and urgent/emergency surgical patients. Sear JW(1), Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Foex P. Br J Anaesth. (109)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Intervenciones
Casos-Controles Nivel evidencia: 2-	Evaluar asociación entre terapia cardiovascular crónica y mortalidad a 30 días después de cirugía electiva/urgente Limitaciones: Tamaño de la muestra	Paciente llevados a cirugía (general, vascular, ortopédica) no cardíaca no neurocirugía que reciban medicamentos cardiovasculares crónicos (beta bloqueadores, IECAS, calcioantagonistas, diuréticos, digoxina o nitratos)	Casos: Muerte causa cardíaca dentro de los 30 días siguientes a cirugía índice <i>n=188</i> Controles: Misma cirugía, edad entre mas o menos 5 años, mismo centro cuidado, vivos a los 30 días <i>n=188</i>
Notas:	Conclusiones del autor: El uso crónico de nitratos se asoció a un aumento en deselances cardiovasculares adversos solo en la población de pacientes de cirugía programada.		
Medidas Deselances/Resultados	Nitratos <u>Cirugia Programada</u> Odds Ratio IC(95%)ajustado a edad 6.04 (1.97-18.29) p>0.002 Ajuste angina/ edad 4.79 (1.00-22.72) <u>Cirugia Urgencias</u> Odds Ratio IC(95%) ajustado a edad/sexo	Se debe ser cauteloso con los resultados del estudio, dado el bajo poder del estudio por una muestra pequeña, como lo demuestran los amplios intervalos de confianza Los principales factores confusores no son tenidos en cuenta en el análisis del estudio	

	<i>1.93 (0.54-6.82) p=0.310</i>	
--	---------------------------------	--

CONCLUSIONES

- El manejo de los pacientes que reciben nitratos de manera crónica en el perioperatorio no está descrito en la literatura. No hay estudios que comparen la suspensión versus la no suspensión de este grupo de medicamentos.
- El nivel de evidencia para este subgrupo terapéutico se encuentra en un solo estudio de casos- controles que sugiere que el uso crónico de nitratos se asocia a resultados cardiovasculares adversos en el postoperatorio de cirugías programadas, no así en cirugías de urgencias, hallazgo que llama la atención sin encontrar una explicación clara en la discusión del artículo. Posee problemas metodológicos y un tamaño de muestra insuficiente. No se puede dar una recomendación a partir de esta evidencia. Nivel de evidencia 2- de acuerdo metodología SIGN

BALANCE RIESGO/BENEFICIO Y RECOMENDACIONES

- No hay evidencia en la literatura del riesgo o beneficio asociado al uso de este subgrupo terapéutico durante el perioperatorio.
- No se puede dar una recomendación basada en la evidencia.
- La fisiopatología del medicamento y su efecto biológico, sugiere que la suspensión abrupta puede causar vasoconstricción coronaria de rebote y empeoramiento de la isquemia miocárdica, factor que puede influir al momento de tomar una decisión con el medicamento

CONTINUAR.

Analisis individual del caso. Evaluar en
concenso
Nivel evidencia 4

1.5 MEDICAMENTOS ANTIARRITMICOS

Amiodarona

La amiodarona entra en el grupo de medicamentos que por su farmacodinámica, presentan un reto para realizar ajustes en el perioperatorio. La vida media prolongada (58 días) hace difícil pensar en el ajuste perioperatorio del medicamento, especialmente cuando la indicación es el control de una arritmia fatal. Por tanto se excluye de la revisión sistemática y se deja la recomendación de continuar con un nivel de evidencia 4.

CONTINUAR.

Precauciones anestésicas
Nivel evidencia 4

1.6 DIURETICOS

Espironolactona, Furosemida, Hidroclorotiazida, Indapamida, Amiloride

1.7 INHIBIDORES DE LA HmgCoA REDUCTASA. ESTATINAS

Lovastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Pravastatina, Simvastatina

Paso 1

Observación: Este subgrupo se encuentra en los medicamentos analizados en la Guía. “2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery(97)” Julio 2014. Guía ya calificada bajo el protocolo AGREE II considerándola adecuada y pertinente para agregar sus recomendaciones.

- 1. Las estatinas deben continuarse en los pacientes que actualmente las reciben y que están programados para una cirugía no cardíaca. Grado de recomendación I Nivel evidencia B (117-120)**

La mayoría de datos sobre el impacto de uso de estatinas en el periodo perioperatorio proviene de estudios observacionales. El trabajo observacional más grande, encontró que los pacientes

que recibían estatinas tuvieron una tasa cruda de mortalidad y una menor tasa global de mortalidad cuando se hacía pareamiento por propensión(117). Otro estudio evaluó la relación entre el uso de estatinas y los deslances en pacientes llevados a endarterectomía carotídea; este estudio, encontró una relación inversa entre el uso de estatinas y la mortalidad intrahospitalaria, accidente cerebrovascular o muerte, o deslances cardiovasculares (118). En una cohorte retrospectiva de 752 pacientes llevados a cirugía no vascular ni cardíaca de riesgo intermedio, se evaluó tasa de mortalidad por toda causa. Comparados con los no usuarios, los pacientes en terapia con estatinas tuvieron una reducción del riesgo 5 veces para la mortalidad por toda causa a 30 días (119). Otro estudio observacional de 577 pacientes reveló que los pacientes llevados a cirugía no cardíaca vascular tratados con estatinas tuvieron 57% menor posibilidad de tener infartos perioperatorios o muerte a los dos años de seguimientos, después de controlar otras variables(120)

La evidencia acumulada a la fecha sugiere un efecto protector de las estatinas perioperatorias en las complicaciones cardíacas en la cirugía no cardíaca.

CONCLUSIONES, BALANCE RIESGO/BENEFICIO Y RECOMENDACIONES

- Las estatinas son otro subgrupo de medicamentos en el que no hay controversia en la literatura actual sobre su manejo perioperatorio, con una recomendación nivel I para continuarlas.
- El nivel de evidencia de este subgrupo terapéutico se encuentra en estudios observacionales grandes con una moderada probabilidad de factores confusores y sesgo. El cuerpo global de evidencia en este subgrupo se califica como 2++ en la escala SIGN y en la escala de Task Force(107) que utilizan las guías ACC/AHA como nivel B

CONTINUAR.

Nivel de evidencia 2++

Discusión

En la literatura se pueden encontrar trabajos en los que se dan recomendaciones sobre el manejo de medicamentos en el perioperatorio, sin embargo, muchos de ellos son para población quirúrgica general y en la mayoría de los casos sin un enfoque sistematico ni con niveles de evidencia.

Este trabajo tiene un enfoque especial para la población ortopédica con medicamentos crónicos en el perioperatorio, encontrando como novedad una lista de medicamentos asociados a riesgo, de acuerdo a los deselances de principal interés por impacto en morbi-mortalidad en cirugías mayores ortopedicas. Asi mismo, propone una lista de recomendaciones de manejo de los medicamentos en el perioperatorio con su nivel de evidencia correspondiente, la cual permitirá en el momento que se requiera, ser adicionada de manera estandarizada al cuidado de los pacientes en el perioperatorio, para mejorar la seguridad del paciente y fortalecer los procesos de estandarización y aplicación de conocimiento medico.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. A pesar de haber realizado una búsqueda amplia y sistematica para los diversos grupos terapéuticos, el sesgo de publicación podría ser cuestionado por los limites de idiomas y fechas aplicados. El sesgo de selección, se intento minimizar mediante unos criterios de inclusión definidos, y la aplicación de los mismos para la selección y recolección de los datos por dos investigadores diferentes. Como toda revisión sistematica, su nivel de evidencia, depende de los estudios que la componen, en nuestro caso la mayor parte de las recomendaciones tienen bajo nivel de evidencia (la mayoría 2- o 2+ en la escala SIGN), sin embargo en su mayoría concuerdan con las recomendaciones de la literatura previa. Los estudios fueron en general heterogéneos con respecto a la población de pacientes, el diseño de los estudios, el régimen de tratamiento y los deselances medidos. Este trabajo como muchos otros en este aspecto, abre el cuestionamiento para realizar estudios prospectivos sobre el manejo perioperatorio de multiples medicamentos, en los cuales hay controversia.

El conjunto de recomendaciones derivadas de este estudio se presenta en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Recomendaciones basadas en la evidencia del manejo perioperatorio de medicamentos crónicos.

RECOMENDACIONES DE MANEJO PERIOPERATORIO MEDICAMENTOS					
<u>GRUPO TERAPEUTICO</u>	<u>MEDICAMENTOS</u>	<u>RECOMENDACIÓN</u> <u>MANEJO</u>	<u>NIVEL DE</u> <u>EVIDENCIA</u>	<u>OBSERVACION</u>	<u>REFERENCIAS</u>
Terapia Cardiovascular					
<u>Bloqueadores de canales de calcio</u>	Verapamilo, Amlodipino, Diltiazem, Nifedipino	CONTINUAR	2-	Evite uso conjunto de ketorolaco. Múltiples antihipertensivos y anestesia espinal riesgo hipotensión	(109-114)
<u>IECAS/ARA</u>	Enalapril, Lisinopril, Captopril, Valsartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Irbesartan	CONTINUAR	1-	Alta probabilidad de hipotensión intraoperatoria. Evaluar riesgo/beneficio individual	(97) (23, 24)
Cardioterapeúticos					
<u>Nitratos</u>	Isosorbida	CONTINUAR	2-		(109)
<u>Antiarrítmicos</u>	Amiodarona	CONTINUAR	2-		(33, 34)
<u>Glucosidos cardíacos</u>	Digoxina	CONTINUAR	4		

				Evaluar riesgo de indicacion y riesgo de hipotension. Evaluar suspension en casos multiples antihipertensivos en paciente sensible a la hipotension	
<u>Diureticos</u>	Espironolactona, Furosemida, Hidroclorotiazida, Indapamida	CONTINUAR	1-		(25, 26)
<u>Agonistas alfa-2</u>	Clonidina	CONTINUAR	2-		(16-18)
<u>Betabloqueadores</u>	Metoprolol, Atenolol, Labetalol, carvedilol	CONTINUAR	2++		(12, 13, 98-102)
<u>Hipolipemiantes y antiateromatosos</u>					
<u>Estatinas</u>	Lovastatina, Atorvastatina, Simvastatina	CONTINUAR	2++		(117-120)
<u>Fibratos y otros hipolipemiantes</u>	Fenofibrato, gemfibrozilo, colestiramina, colestipol, niacina	SUSPENDER	3		(28-30)
<u>Hormonas sexuales</u>					
<u>Terapia de reemplazo hormonal</u>	Estradiol, clomifeno, didrogesteron, estrogenos, hidroxiprogesterona, progesterona	SUSPENDER.	3	Suspender 4 a 6 semanas preoperatorio. Reinicio cuando riesgo embolico vuelva a basal	(62-64)

<u>Anticonceptivos orales</u>	Etinilestradiol, Levonorgestrel, Drospirenona, Gestodeno	SUSPENDER	4	Suspender 4 a 6 semanas preoperatorio. Reinicio cuando riesgo embolico vuelva a basal	(60, 61)
<u>Moduladores del receptor estrogenico</u>	Raloxifen, Tamoxifeno	SUSPENDER	3	Evaluar indicacion. Si es por tratamiento de cancer de seno, evaluar caso en detalle con oncologia. Si es otra indicacion suspender 4 semanas preoperatorio	(65, 66)
<i>Hormonas sistemicas</i>					
<u>Terapia Tiroidea</u>	Levotiroxina, Tiamazol, Propiltiouracilo, Metimazol	CONTINUAR	4		(67)
<u>Corticosteroides sistemicos</u>	Dexametasona, Prednisona, Deflazacort, Betametasona	CONTINUAR	2++	Pacientes con mas de 20 mg/dia prednisolona o equivalente, síndrome de Cushing o mas de 3 infiltraciones en los últimos 3 meses requieren estudios eje HHA y dosis estrés preoperatoria	(41-47)

Sistema Nervioso					
<u>Antidepresivos y estabilizadores del estado de animo</u>					
<u>Antidepresivos triciclicos</u>	Amitriptilina, clomipramina, imipramina	EVALUAR CASO INDIVIDUAL	3	Evaluar grado de depression y dosis. Dosis alta, depression severa no suspension. Dosis baja o alto riesgo de arritmia suspension progresiva en 7 a 14 dias. No suspension abrupta	(83)
<u>Inhibidores de la recaptacion de serotonina</u>	Fluoxetina, Paroxetina, Escitalopram, Sertralina	CONTINUAR	3	Evaluar indicacion. Riesgo de sangrado minimo o uso concomitante con antiagregantes	(83)
<u>IMAOS</u>	Isocarboxazida, pargilina, fenelzina, tranilcipromina	CONTINUAR	3	Anestesia segura para IMAO	
<u>Benzodicepinas</u>	Alprazolam, Diazepam, Bromazepam, Clobazam	CONTINUAR	4		
<u>Antipsicoticos</u>	Quetiapina, Risperidona, Olanzapina, Haloperidol	CONTINUAR	3		(84)

<u>Antiepileptico/Anticonvulsivantes</u>	Carbamazepina, Acido valproico, Fenitoina	CONTINUAR	2-	Continuar todos. Evaluar factores de riesgo para sangrado con acido valproico	(85, 86)
<u>Antiparkinsonianos</u>	Levodopa carvidopa, Bromocriptina, Selegilina, Biperideno, pramipexol	CONTINUAR	4		
<i>Tracto gastrointestinal y metabolismo</i>					
<u>Agentes antidiabeticos</u>	Glibenclamida, glimepirida, Metformina, Rosiglitazona, pioglitazona, Sitagliptina, Saxagliptina	CONTINUAR	1-		(56-59)
<i>Sistema Musculoesqueletico</i>					
<u>AINES</u>					
COX 1	Naproxeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Diclofenaco, Piroxicam, Nimesulida, Ketorolaco	SUSPENDER	3	Suspender 3 dias antes de cirugia. El ibuprofeno se puede suspender hasta 24 hora antes de cirugia	(78-82)
COX 2	Meloxicam, Celecoxib, Etoricoxib	SUSPENDER	3	Suspender de acuerdo a su vida media	(78-82)
<i>Terapia respiratoria</i>					

Beta 2 agonistas/anticolinergicos inhalados	Salbutamol, Formoterol, Fenoterol, Bromuro de Ipratropio	CONTINUAR	4		(35)
Teofilina		SUSPENDER	3	Suspender de acuerdo a su vida media	
Antitromboticos					
<u>Antiagregantes plaquetarios</u>					
Inhibores COX	Acido acetilsalicilico	EVALUAR CASO INDIVIDUAL	1+	Suspender en la mayoria de los casos 7 a 10 dias previo a cirugia EXCEPTO pacientes alto riesgo cardiovascular (antecedente infarto, ACV, sindrome coronario agudo, stent reciente)	(74, 75)

Inhibidores receptor ADP	Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Ticlopidina	EVALUAR CASO INDIVIDUAL	2++	Evaluar indicacion, si es por stent se prefiere posponer la cirugia hasta que se complete el tiempo de terapia antiagregante. Para stent metalico 6 semanas, para stent medicado 6 meses	(74, 77)
Antineoplasicos/ Inmunomoduladores					
<u>Antimetabolitos</u>	Metotrexate	CONTINUAR	1+		(89)
<u>Inmunomoduladores</u>	Leflunomida	SUSPENDER	3	Suspension al menos dos semanas previo a cirugia	(90)
<u>Derivados sulfas</u>	Sulfasalazina	CONTINUAR	2-		(90)
<u>Antimalaricos</u>	Hidroxicloroquina	CONTINUAR	2-		(90)
<u>Anti TFN</u>	Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab	SUSPENDER	3	Requiere suspension de uno o dos ciclos de terapia.	(90)
<u>Antagonista IL-1</u>	Anakinra	SUSPENDER	3	Requiere suspension de uno o dos ciclos de terapia.	(90)
<u>Otro Anticuerpos monoclonales</u>	Rituximab, Tocilizumab , Abatacept	SUSPENDER	3	Requiere suspension de uno o dos ciclos de terapia.	(90)

<u>Inmunosupresores</u>	Azatioprina, Tacrolimus, Mofetil micofenolato	SUSPENDER	3	Requiere suspension de uno o dos ciclos de terapia.	(90)
--------------------------------	---	-----------	---	--	------

Conclusiones

El impacto de los medicamentos crónicos en los deselances de interés en cirugía ortopédica queda evidente al finalizar este estudio.

Dentro del manejo perioperatorio de los pacientes programados para cirugía mayor ortopédica, es útil la conciliación de medicamentos y determinar un manejo (suspensión, mantención o ajuste) de los diversos agentes terapéuticos que recibe el paciente.

A pesar de las limitaciones de este estudio, consideramos que se hace un gran aporte a la comunidad ortopédica, al condensar el conocimiento alrededor del manejo de los medicamentos en el perioperatorio de cirugías mayores ortopédicas y reforzar así la aplicación de metodologías de protocolización a la práctica clínica diaria, para ofrecer una atención segura disminuyendo la morbi-mortalidad.

No obstante, queda abierto el camino para el desarrollo de estudios de mejor nivel metodológico para soportar en un futuro el desarrollo de recomendaciones con un mayor nivel de evidencia.

Referencias

1. Kadono Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Tanaka S, et al. Statistics for orthopedic surgery 2006-2007: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2010;15(2):162-70.
2. Council NR. *The Owner's Role in Project Risk Management*. Washington, DC: The National Academies Press; 2005. 102 p.
3. Lehnborn EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Impact of medication reconciliation and review on clinical outcomes. *The Annals of pharmacotherapy*. 2014;48(10):1298-312.
4. Whinney C. Perioperative medication management: general principles and practical applications. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2009;76 Suppl 4:S126-32.
5. Quality. AfHRA. Healthcare Cost and Utilization Project. 2012 [cited 2013 10 Junio]. Available from:
<http://hcupnet.ahrq.gov/HCUENet.jsp?Id=1FAA9243E85E3766&Form=DispTab&JS=Y&Action=Accept>.
6. DANE DNdE. Boletín Censo General 2005 (PDF). DANE. 2005 [cited 2013 10 Junio]. Available from:
http://www.dane.gov.co/censo/files/presentaciones/poblacion_adulto_mayor.pdf.
7. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ open*. 2012;2(1):e000435.
8. Duthie DJ, Montgomery JN, Spence AA, Nimmo WS. Concurrent drug therapy in patients undergoing surgery. *Anaesthesia*. 1987;42(3):305-6.

9. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *British journal of clinical pharmacology*. 2000;49(4):353-62.
10. Papadopoulos S, Cook AM. You can withdraw from that? The effects of abrupt discontinuation of medications. *Orthopedics*. 2006;29(5):413-7.
11. Bell CM, Bajcar J, Bierman AS, Li P, Mamdani MM, Urbach DR. Potentially unintended discontinuation of long-term medication use after elective surgical procedures. *Archives of internal medicine*. 2006;166(22):2525-31.
12. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *American heart journal*. 2001;141(1):148-53.
13. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology*. 2010;113(4):794-805.
14. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, Calkins H, Fleisher LA, Freeman WK, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(22):2102-28.
15. Hoffman B. Therapy of hypertension. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2006.
16. Lilja M, Jounela AJ, Juustila H. Withdrawal syndromes and the cessation of antihypertensive therapy. *Archives of internal medicine*. 1982;142(4):839-40.
17. Hart GR, Anderson RJ. Withdrawal syndromes and the cessation of antihypertensive therapy. *Archives of internal medicine*. 1981;141(9):1125-7.
18. Bruce DL, Croley TF, Lee JS. Preoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology*. 1979;51(1):90-2.

19. Reves JG, Kissin I, Lell WA, Tosone S. Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology*. 1982;57(6):504-18.
20. Engelman RM, Hadji-Rousou I, Breyer RH, Whittredge P, Harbison W, Chircop RV. Rebound vasospasm after coronary revascularization in association with calcium antagonist withdrawal. *The Annals of thoracic surgery*. 1984;37(6):469-72.
21. Wijeyesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2003;97(3):634-41.
22. Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs. An up-to-date perspective on the proposed hazards. *Archives of internal medicine*. 2001;161(9):1145-58.
23. Rosenman DJ, McDonald FS, Ebbert JO, Erwin PJ, LaBella M, Montori VM. Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *Journal of hospital medicine : an official publication of the Society of Hospital Medicine*. 2008;3(4):319-25.
24. Turan A, You J, Shiba A, Kurz A, Saager L, Sessler DI. Angiotensin converting enzyme inhibitors are not associated with respiratory complications or mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2012;114(3):552-60.
25. Hirsch IA, Tomlinson DL, Slogoff S, Keats AS. The overstated risk of preoperative hypokalemia. *Anesthesia and analgesia*. 1988;67(2):131-6.
26. Khan NA, Campbell NR, Frost SD, Gilbert K, Michota FA, Usmani A, et al. Risk of intraoperative hypotension with loop diuretics: a randomized controlled trial. *The American journal of medicine*. 2010;123(11):1059.e1-8.
27. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7579):1149.
28. Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *The Medical journal of Australia*. 2001;175(9):486-9.

29. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2001;35(7-8):908-17.
30. AM FJG. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E, editor. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia W.B. Saunders; 1997. p. 1126.
31. National prescription audit™: 2006–2010. IMF Health.
32. Perkins MW, Dasta JF, Reilley TE, Halpern P. Intraoperative complications in patients receiving amiodarone: characteristics and risk factors. *DICP : the annals of pharmacotherapy*. 1989;23(10):757-63.
33. Chassard D, George M, Guiraud M, Lehot JJ, Bastien O, Hercule C, et al. Relationship between preoperative amiodarone treatment and complications observed during anaesthesia for valvular cardiac surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1990;37(2):251-4.
34. Teasdale S, Downar E. Amiodarone and anaesthesia. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1990;37(2):151-5.
35. Tarhan S, Moffitt EA, Sessler AD, Douglas WW, Taylor WF. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery*. 1973;74(5):720-6.
36. Christy NP. Corticosteroid withdrawal. In: Bardin CW, editor. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 3rd ed. New York 1988.
37. Su FW, Beckman DB, Yarnold PA, Grammer LC. Low incidence of complications in asthmatic patients treated with preoperative corticosteroids. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2004;25(5):327-33.
38. Salem M, Tainsh RE, Jr., Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Annals of surgery*. 1994;219(4):416-25.

39. Shaw M, Mandell BF. Perioperative management of selected problems in patients with rheumatic diseases. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1999;25(3):623-38, ix.
40. Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *Journal of the American Medical Association*. 1952;149(17):1542-3.
41. Lewis L, Robinson RF, Yee J, Hacker LA, Eisen G. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Annals of internal medicine*. 1953;39(1):116-26.
42. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:Cd005367.
43. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Advances in wound care : the journal for prevention and healing*. 1998;11(6):277-85.
44. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Reviews of infectious diseases*. 1989;11(6):954-63.
45. Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *Journal of the American Medical Association*. 1955;158(6):459-63.
46. Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *The Medical clinics of North America*. 2003;87(1):175-92.
47. de Lange DW, Kars M. Perioperative glucocorticosteroid supplementation is not supported by evidence. *European journal of internal medicine*. 2008;19(6):461-7.
48. Reeback JS, Chakraborty J, English J, Gibson T, Marks V. Plasma steroid levels after intra-articular injection of prednisolone acetate in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(1):22-4.
49. Lansang MC, Farmer T, Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorption of intra-articular and epidural steroid injections. *Endocrine practice : official journal of the American*

College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2009;15(3):225-8.

50. Armstrong RD, English J, Gibson T, Chakraborty J, Marks V. Serum methylprednisolone levels following intra-articular injection of methylprednisolone acetate. *Annals of the rheumatic diseases*. 1981;40(6):571-4.
51. Kay J, Findling JW, Raff H. Epidural triamcinolone suppresses the pituitary-adrenal axis in human subjects. *Anesthesia and analgesia*. 1994;79(3):501-5.
52. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J, et al. Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2008;90(1):62-9.
53. Browne JA, Cook C, Pietrobon R, Bethel MA, Richardson WJ. Diabetes and early postoperative outcomes following lumbar fusion. *Spine*. 2007;32(20):2214-9.
54. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr., Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2004;10 Suppl 2:4-9.
55. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004;27(2):553-91.
56. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes care*. 2009;32 Suppl 1:S13-61.
57. Cobitz AR, Ambery P. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Response to Nathan et al. *Diabetes care*. 2009;32(5):e58; author reply e9.
58. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(4):Cd002967.

59. Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2010;111(6):1378-87.
60. Williams RG, Yardley MP. Oral contraceptive therapy and the surgical management of ENT patients: a review of current clinical practice. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1990;15(6):525-8.
61. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(20):1527-35.
62. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(9):689-96.
63. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;136(9):680-90.
64. Hurbanek JG, Jaffer AK, Morra N, Karafa M, Brotman DJ. Postmenopausal hormone replacement and venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;92(2):337-43.
65. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Jama*. 1999;281(23):2189-97.
66. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(18):1371-88.
67. Stathatos N, Wartofsky L. Perioperative management of patients with hypothyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003;32(2):503-18.

68. Connelly CS, Panush RS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be stopped before elective surgery? *Archives of internal medicine*. 1991;151(10):1963-6.
69. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Moritz T, Zadina K, Henderson WG. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(1):15-20.
70. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, Counts RB, Misbach GA. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Archives of internal medicine*. 1991;151(1):89-93.
71. Scher KS. Unplanned reoperation for bleeding. *The American surgeon*. 1996;62(1):52-5.
72. Watson CJ, Deane AM, Doyle PT, Bullock KN. Identifiable factors in post-prostatectomy haemorrhage: the role of aspirin. *British journal of urology*. 1990;66(1):85-7.
73. Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *The Annals of thoracic surgery*. 1990;50(3):424-8.
74. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. 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;141(2 Suppl):e326S-50S.
75. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2014;370(16):1494-503.
76. Gerstein NS, Charlton GA. Questions linger over POISE-2 and perioperative aspirin management. *Evidence-based medicine*. 2014;19(6):224-5.
77. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):39s-63s.

78. Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, et al. The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. 1997;84(4):715-22.
79. Van Hecken A, Schwartz JJ, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*. 2000;40(10):1109-20.
80. Nunn B, Chamberlain PD. Effect of nabumetone (BRL 14777), a new anti-inflammatory drug, on human platelet reactivity ex vivo: comparison with naproxen. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 1982;34(9):576-9.
81. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scandinavian journal of haematology*. 1984;33(2):155-9.
82. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Annals of internal medicine*. 2005;142(7):506-9.
83. Huyse FJ, Touw DJ, van Schijndel RS, de Lange JJ, Slaets JP. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics*. 2006;47(1):8-22.
84. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *The New England journal of medicine*. 2009;360(3):225-35.
85. Gerstner T, Teich M, Bell N, Longin E, Dempfle CE, Brand J, et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*. 2006;47(7):1136-43.
86. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*. 2008;49(3):438-45.
87. Mushtaq S, Goodman SM, Scanzello CR. Perioperative management of biologic agents used in treatment of rheumatoid arthritis. *American journal of therapeutics*. 2011;18(5):426-34.

88. Jain A, Maini R, Nanchahal J. Disease modifying treatment and elective surgery in rheumatoid arthritis: the need for more data. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(5):602-3.
89. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(3):214-7.
90. Gardner GC. Management of Medications in Patients with Rheumatic Diseases During the Perioperative Period. In: Mandell BF, editor. *Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease*: Springer New York; 2013.
91. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2368-76.
92. (SIGN) SIGN. A guideline developer's handbook 2002 [cited 2013 20 Junio]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.
93. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Journal of clinical epidemiology*. 2010;63(12):1308-11.
94. Liddle J. Method for evaluating research and guideline evidence. *New South Wales Public Health Bulletin*. 1997;8(2):5-.
95. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10.
96. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;323(7308):334-6.
97. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of

Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014.

98. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2005;353(4):349-61.
99. Andersson C, Merie C, Jorgensen M, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Overgaard C, et al. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study. *JAMA internal medicine*. 2014;174(3):336-44.
100. Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, Jorning PJ, Boersma E, Simoons ML, et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;33(1):13-9.
101. Barrett TW, Mori M, De Boer D. Association of ambulatory use of statins and beta-blockers with long-term mortality after vascular surgery. *Journal of hospital medicine : an official publication of the Society of Hospital Medicine*. 2007;2(4):241-52.
102. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *Jama*. 2013;309(16):1704-13.
103. Devereaux PJ, Yang H, Guyatt GH, Leslie K, Villar JC, Monteri VM, et al. Rationale, design, and organization of the PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) trial: a randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. *American heart journal*. 2006;152(2):223-30.
104. Rangno RE, Langlois S. Comparison of withdrawal phenomena after propranolol, metoprolol, and pindolol. *American heart journal*. 1982;104(2 Pt 2):473-8.

105. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *British heart journal*. 1980;44(2):134-42.
106. Walker PR, Marshall AJ, Farr S, Bauminger B, Walters G, Barritt DW. Abrupt withdrawal of atenolol in patients with severe angina. Comparison with the effects of treatment. *British heart journal*. 1985;53(3):276-82.
107. Jacobs AK, Anderson JL, Halperin JL. The evolution and future of ACC/AHA clinical practice guidelines: a 30-year journey: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(13):1373-84.
108. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(2):92-137.
109. Sear JW, Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Foex P. Intercurrent drug therapy and perioperative cardiovascular mortality in elective and urgent/emergency surgical patients. *British journal of anaesthesia*. 2001;86(4):506-12.
110. Sear JW, Foex P, Howell SJ. Effect of chronic intercurrent medication with beta-adrenoceptor blockade or calcium channel entry blockade on postoperative silent myocardial ischaemia. *British journal of anaesthesia*. 2000;84(3):311-5.
111. Kaimar P, Sanji N, Upadya M, Mohammed KR. A comparison of hypotension and bradycardia following spinal anesthesia in patients on calcium channel blockers and beta-blockers. *Indian journal of pharmacology*. 2012;44(2):193-6.
112. Parida S, Nawaz M, Kundra P. Severe hypotension following spinal anesthesia in patients on amlodipine. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2012;28(3):408-9.

113. Zuccala G, Pahor M, Landi F, Gasparini G, Pagano F, Carbonin P, et al. Use of calcium antagonists and need for perioperative transfusion in older patients with hip fracture: observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;314(7081):643-4.
114. Posters. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2011;109:56-164.
115. Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesthesia and analgesia*. 1999;89(6):1388-92.
116. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesthesia and analgesia*. 2001;92(1):26-30.
117. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *Jama*. 2004;291(17):2092-9.
118. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(10):2072-6.
119. Raju MG, Pachika A, Punnam SR, Gardiner JC, Shishehbor MH, Kapadia SR, et al. Statin therapy in the reduction of cardiovascular events in patients undergoing intermediate-risk noncardiac, nonvascular surgery. *Clinical cardiology*. 2013;36(8):456-61.
120. Desai H, Aronow WS, Ahn C, Gandhi K, Amin H, Lai HM, et al. Incidence of perioperative myocardial infarction and of 2-year mortality in 577 elderly patients undergoing noncardiac vascular surgery treated with and without statins. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010;51(2):149-51.

Anexos

Anexo 1. Sintaxis de búsqueda y flujograma para cada subgrupo terapéutico de medicamentos

1. Agentes Cardiovasculares

1.8 Betabloqueadores

Metoprolol, Bisoprolol, Bupranolol, Labetalol, Esmolol

Calificación AGREE II Guía. *“2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery (97)”* Julio 2014.

1. Dominio y Alcance de la Guía. 100%
1. Participación de los implicados 57%
2. Rigor en la elaboración 92%
3. Claridad de presentación 100%
4. Aplicabilidad 32%
5. Independencia editorial 100%

Evaluación global de la guía: 6. Siendo 7 la puntuación más alta
Recomendaría el uso de esta guía: SI

1.9 Bloqueadores De Canales De Calcio

Verapamilo, Diltiazem, Amlodipino, Nifedipino

BUSQUEDA FILTRADA PARA REVISIONES SISTEMATICAS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA

MEDLINE

#1	("Calcium Channel Blockers"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Pharmacological Action]) OR "Verapamil"[Mesh]) OR "Diltiazem"[Mesh]) OR "Nifedipine"[Mesh]) OR "Amlodipine"[Mesh]) OR nifedipine*[tiab] OR amlodipine*[tiab] OR diltiazem*[tiab] OR verapamil*[tiab]
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina 31

#3	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#4	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros activos: Systematic Reviews, Guideline, Humans, English, Spanish

Resultado subtotal búsqueda	3
Seleccionados por título y abstract	0

EMBASE

#1	'calcium channel blocking agent'/exp/mj OR 'nifedipine' OR 'diltiazem'/exp/mj OR 'verapamil'/exp/mj'AND amlodipine'/de OR 'calcium antagonist'/de OR 'calcium channel blocking agent'/de OR 'diltiazem'/de OR 'nicardipine'/de OR 'nifedipine'/de OR 'nimodipine'/de OR 'verapamil'/de)
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina
#4	#1 AND #2 AND #3 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [2000-2014]/py

Resultado subtotal búsqueda	74
Seleccionados por título y abstract	1

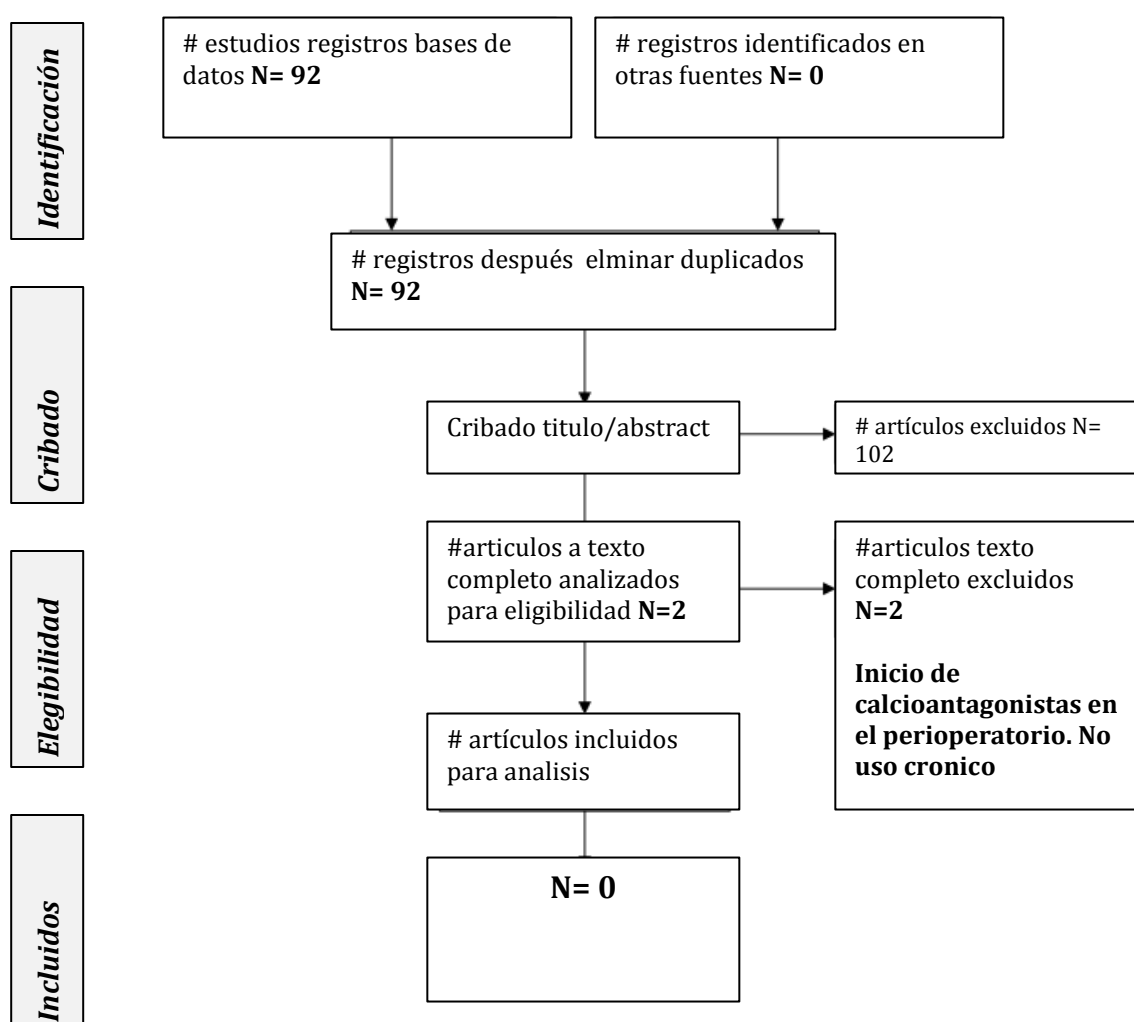
Cochrane Library

#1	(mw calcium channel blocker or ti calcium channel* or "calcium channel blocker*" or tw amlodipine or tw verapamil or tw diltiazem or tw nifedipin).mp
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina
#3	#1 AND #2 limit 1 to full systematic reviews [Limit not valid in ACP Journal

	Club,DARE,CCTR,CLCMR,CLHTA,CLEED; records were retained]
--	--

Resultado subtotal búsqueda	15
Seleccionados por título y abstract	0

FLUJOGRAMA PARA BUSQUEDA DE REVISIONES SISTEMATICAS O GUIAS EN CALCIOANTAGONISTAS



Al no encontrar revisiones sistemáticas o guías que respondan la pregunta, se lleva a cabo la revisión sistemática completa sin restricción para tipo de estudio

SINTAXIS DE BUSQUEDA SISTEMATICA CALCIOANTAGONISTAS

MEDLINE

#1	("Calcium Channel Blockers"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers" [Pharmacological Action]) OR "Verapamil"[Mesh]) OR "Diltiazem"[Mesh]) OR "Nifedipine"[Mesh]) OR "Amlodipine"[Mesh]) OR nifedipine*[tiab] OR amlodipine*[tiab] OR diltiazem*[tiab] OR verapamil*[tiab]
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#3	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#4	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros activos: Humans, English, Spanish. Año 2000 en adelante. No hay filtro para tipo de estudio

Resultado subtotal búsqueda	145
Seleccionados por título y abstract	6

EMBASE

#1	'calcium channel blocking agent'/exp/mj OR 'nifedipine' OR 'diltiazem'/exp/mj OR 'verapamil'/exp/mj AND ('amlodipine'/de OR 'calcium antagonist'/de OR 'calcium channel blocking agent'/de OR 'diltiazem'/de OR 'nicardipine'/de OR 'nifedipine'/de OR 'nimodipine'/de OR 'verapamil'/de)
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina
#3	#1 AND #2 AND #3 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [2000-2014]/py

Resultado subtotal búsqueda	71
Seleccionados por título y abstract	2

Cochrane Library

#1	mw calcium channel blocker or ti calcium channel* or "calcium channel blocker*" or tw amlodipine or tw verapamil or tw diltiazem or tw nifedipin
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina
#3	#1 AND #2

Resultado subtotal búsqueda	58
Seleccionados por título y abstract	0

Otras Fuentes:

Gloogle Scholar

Sintaxis de búsqueda

allintitle: surgery OR OR OR perioperative "(calcium channel blocking OR nifedipine OR amlodipine OR diltiazem OR verapamil) "

Resultado subtotal búsqueda	5
Seleccionados por título y abstract	0

BUSQUEDA SISTEMATICA CALCIOANTAGONISTAS Y RIESGO DE SANGRADO

MEDLINE

#1	("Calcium Channel Blockers"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers" [Pharmacological Action]) OR "Verapamil"[Mesh]) OR "Diltiazem"[Mesh]) OR "Nifedipine"[Mesh]) OR "Amlodipine"[Mesh]) OR nifedipine*[tiab] OR amlodipine*[tiab] OR diltiazem*[tiab] OR verapamil*[tiab]
#2	("Blood Transfusion"[MAJR]) OR "Blood Loss, Surgical"[MAJR]
#3	#1 AND #2

Filtros activos: Humans, English, Spanish

Resultado subtotal búsqueda	7
Seleccionados por título y abstract	1

EMBASE

#1	'calcium channel blocking agent'/exp/mj OR 'nifedipine' OR 'diltiazem'/exp/mj OR 'verapamil'/exp/mj AND ('amlodipine'/de OR 'calcium antagonist'/de OR 'calcium channel blocking agent'/de OR 'diltiazem'/de OR 'nicardipine'/de OR 'nifedipine'/de OR 'nimodipine'/de OR 'verapamil'/de)
#2	'blood transfusion'/exp OR 'bleeding'/exp
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('amlodipine'/de OR 'calcium antagonist'/de OR 'calcium channel blocking agent'/de OR 'diltiazem'/de OR 'nicardipine'/de OR 'nifedipine'/de OR 'nimodipine'/de OR 'placebo'/de OR 'verapamil'/de)

Resultado subtotal búsqueda	40
Seleccionados por título y abstract	1

Cochrane Library

#1	mw calcium channel blocker or ti calcium channel* or "calcium channel blocker*" or tw amlodipine or tw verapamil or tw diltiazem or tw nifedipin
#2	sh blood transfusión OR sh bleeding OR blood loss
#3	#1 AND #2 limit 1 to full systematic reviews [Limit not valid in ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR,CLHTA,CLEED; records were retained]

Resultado subtotal búsqueda	21
Seleccionados por título y abstract	0

Otras Fuentes:

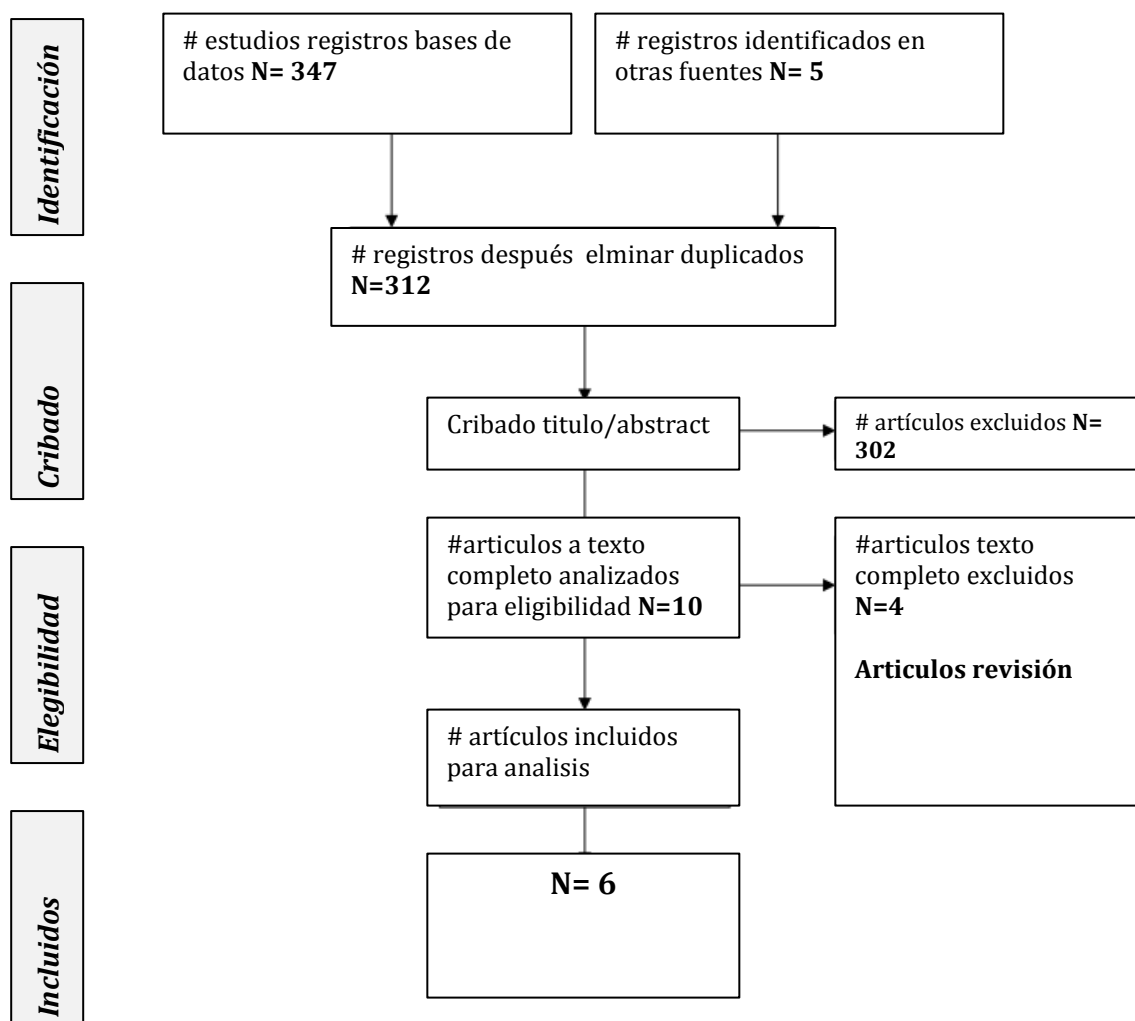
Gloogle Scholar

Sintaxis de búsqueda

allintitle: "bleeding" OR "blood transfusion" OR "blood loss" "(calcium channel blocking OR nifedipine OR amlodopine OR diltiazem OR verapamil) "

Resultado subtotal búsqueda	0
Seleccionados por título y abstract	0

FLUJOGRAMA REVISION SISTEMATICA CALCIOANTAGONISTAS EN EL PERIOPERATORIO



Subgrupo Terapeutico: CALCIOANTAGONISTAS			
Intercurrent drug therapy and perioperative cardiovascular mortality in elective and urgent/emergency surgical patients. Sear JW(1), Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Foex P. (109)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Intervenciones
Casos-Controles Nivel evidencia: 2-	Evaluar asociación entre terapia cardiovascular crónica y mortalidad a 30 días después de cirugía electiva/urgente Limitaciones: Tamaño de la muestra	Paciente llevados a cirugía (general, vascular, ortopédica) no cardíaca no neurocirugía que recibían medicamentos cardiovasculares crónicos (beta bloqueadores, IECAS, calcioantagonistas, diuréticos, digoxina o nitratos)	Casos: Muerte causa cardíaca dentro de los 30 días siguientes a cirugía índice <i>n=188</i> Controles: Misma cirugía, edad entre mas o menos 5 años, mismo centro cuidado, vivos a los 30 días <i>n=188</i>
Notas:	Conclusiones del autor: - El uso crónico de calcioantagonistas fue asociado con deslances cardíacos adversos a 30 días en pacientes de cirugía programada en el análisis univariado, esto no se pudo confirmar en el análisis multivariado con hipertensión y angina. - El uso crónico de calcioantagonistas no fue asociado a deslances cardíacos adversos a 30 días en pacientes de cirugía de urgencias		
Medidas Deslances/Resultados	Calcioantagonistas <u>Cirugía Programada</u> Odds Ratio IC(95%)ajustado a edad 4.26 (1.20-15.76) <i>P</i> = 0.026 Análisis multivariado (Hipertensión, angina) <i>1.6 (0.36-7.12) p 0.52</i>	Se debe ser cauteloso con los resultados del estudio, dado el bajo poder del estudio por una muestra pequeña, como lo demuestran los amplios intervalos de confianza	

	<u>Cirugia Urgencias</u> Odds Ratio IC(95%) ajustado a edad/sexo 3.50 (0.67-34.53) p 0.117	
--	--	--

Subgrupo Terapeutico: CALCIOANTAGONISTAS			
Effect of chronic intercurrent medication with beta-adrenoceptor blockade or calcium channel entry blockade on postoperative silent myocardial ischaemia.Sear JW (110)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Intervenciones
Casos-Controles Nivel evidencia: 2+	Evaluar asociación entre betabloqueadores y calcioantagonistas crónicos con isquemia miocárdica silente en el postoperatorio Limitaciones: Tamaño de la muestra Poder 65%	Paciente llevados a cirugía (general, urológica, ortopédica) no cardíaca no neurocirugía que reciban beta bloqueadores o calcioantagonistas por mas de 1 mes incluso el día de la cirugía	Casos: Pacientes con isquemia miocárdica silente Controles: Pacientes sin isquemia miocárdica silente Uso de calcioantagonistas
Notas:	Conclusiones del autor: El uso crónico de calcioantagonistas fue asociado con isquemia miocárdica silente en el postoperatorio.		
Medidas Deselances/Resultados	Calcioantagonistas Odds ratio (95% CI) 1.95 (1.15-3.32) P:0.015	Se debe ser cauteloso con los resultados del estudio, dado el bajo poder del estudio por una muestra pequeña, con un poder del 65% para detectar diferencias del 5% en calcioantagonistas	

Kaimar P, Sanji N, Upadya M, Mohammed KR. A comparison of hypotension and bradycardia following spinal anesthesia in patients on calcium channel blockers and β -blockers. (111)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Cohortes Nivel evidencia: 2-	Comparar la variación en la presión arterial en pacientes en tratamiento crónico con betabloqueadores y calcioantagonistas que son llevados a cirugía bajo anestesia raquídea	Pacientes con diagnóstico de hipertensión esencial programados para cirugía (abdomen inf, miembros inferiores, perine) 30 pacientes por grupo. Grupo control sin antihipertensivos. Edad promedio 56 años . Calcioantagonista mas frecuente amlodipino 5 mg, seguido nifedipino 10 mg,	Caida de la tensión arterial por debajo del 30% después de la aplicación de anestesia raquídea.
Notas:	Conclusiones del autor: No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la caída de la tensión arterial sistólica/diastólica después de la anestesia espinal en pacientes con tratamiento crónico de calcioantagonistas		
Medidas Deselances/Resultados	Calcioantagonistas Porcentaje caída tensión sistólica 66.7% pacientes Control 50% P= 0.387	Se debe ser cauteloso con los resultados del estudio, debido al numero de pacientes y alto riesgo de sesgos.	

Parida S. Nawaz M. Kundra P. Severe hypotension following spinal anesthesia in patients on amlodipine. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology (112).			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Serie de casos Nivel evidencia: 3	Serie de casos que menciona sugiere la hipótesis de posible asociación entre amlodipino e hipotensión severa después de anestesia raquídea	Caso 1: 70 años, amlodipino 10 mg TA inicial 118/70 después de anestesia TA 60/40 Caso 2: 80 años, amlodipino 10 mg TA inicial 144/66 después anestesia TA 60/40 Caso 3: 37 años	NO APLICA
Notas:	Conclusiones del autor: - Los calcioantagonistas de larga acción como el amlodipino, pueden potenciar la disminución en la resistencia vascular sistémica, y de ese modo exacerbar la magnitud de la hipotensión resultante - En grupos vulnerables de pacientes y en pacientes con múltiples antihipertensivos, se sugiere el ajuste cuidadoso de los calcioantagonistas de larga acción en el preoperatorio.		
Medidas Deselances/Resultados	N/A	Corresponde a una serie de casos pequeña que puede tener confusores que lleven a la posible asociación. Se debe tener en cuenta esta hipótesis, sin embargo se requieren estudios clínicos de mayor nivel de evidencia para poder confirmar esta asociación.	

Zuccalá G(1), Pahor M, Landi F, Gasparini G, Pagano F, Carbonin P, Cocchi A. Use of calcium antagonists and need for perioperative transfusion in older patients with hip fracture: observational study. BMJ. (113)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Cohorte prospectiva Nivel evidencia: 2+	Cohorte prospectiva de pacientes con fractura de cadera y diferentes tipos de manejo. Evaluar el potencial hemorrágico asociado a mayor necesidad de transfusiones en pacientes con calcioantagonistas	161 pacientes consecutivos con fractura de cadera ancianos. (edad promedio 80 años). Todos ketorolaco y heparina subcutánea al ingreso. Diferentes procedimientos artroplastia, hemiartroplastia, osteosíntesis	Primario: Transfusión. Se define necesidad de transfusión para mantener un nivel mínimo de hemoglobina de 9.5 Secundario: Caída en la hemoglobina sin necesidad de transfusión
Notas:	Conclusiones del autor: - Los calcioantagonistas están asociados a un incremento en el riesgo de transfusión perioperatoria y descenso en la hemoglobina postoperatoria en pacientes ancianos operados por fractura de cadera - Los calcioantagonistas pudieron aumentar el sangrado directamente o través de una interacción con el ketorolaco - Estos resultados sugieren que el cambio de calcioantagonistas por otros medicamentos en el perioperatorio, puede disminuir en 24% el riesgo de transfusión en el postoperatorio		
Medidas Deselances/Resultados	Transfusión 74% pacientes con calcioantagonistas 33% resto pacientes $p < 0.0001$ Descenso en hemoglobina sin transfusión 24.2% pacientes con calcioantagonistas 13.6% resto pacientes a las 24 h 33.5% pacientes con calcioantagonistas 18.6% resto pacientes a la semana $p < 0.005$ RR 2.05 (IC 95% 1.14-3.70)	A pesar de que se hizo un análisis estadístico con regresión Cox para controlar posibles factores confusores no es claro que la población con calcioantagonistas sea idéntica a la población que no los recibe No hay análisis estratificado por tipo de procedimiento y hay procedimientos que pueden producir más sangrado que otros El uso del ketorolaco de manera rutinaria y una posible interacción de este y los calcioantagonistas al no haber gradiente de dosis se debe tener	

	Riesgo atribuible poblacional 24% No hubo gradiente relacionado a la dosis	en cuenta Esta posible asociación se debe tener en cuenta, se requieren estudios de mayor nivel de evidencia, pacientes en alto riesgo de anemizacion o transfusión se podría tener en cuenta esta posible asociación.	
Castanheira L. Calheiros J. Calcium channel blockers and hemostasis disorders in surgery. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology (114)			
Tipo Estudio/ Nivel de Evidencia	Detalles del estudio/Limitaciones	Características de los pacientes	Deselances
Cohorte retrospectiva Nivel evidencia: 2-	Cohorte retrospectiva de pacientes llevados a cirugía en un centro hospitalario durante 1 año. Uso crónico de calcioantagonistas vs no uso de calcioantagonistas	Criterios exlcusion: uso de AINES o agentes antitromboticos N= 295 pacientes. Edad promedio 48.6 años 51.9% hombres	Compuesto: Hemorragia, transfusión o anemia postoperatoria
Notas:	Conclusiones del autor: La incidencia de sangrado o la necesidad de transfusión en el postoperatorio no fue asociada con el uso crónico de calcioantagonistas		
Medidas Deselances/Resultados	267 no tomaban medicamentos crónicos 28 calcioantagonistas crónicos Deselance compuesto 10.7% calcioantagonistas vs 7.5% no calcioantagonistas p= 0.481	La calidad metodológica del estudio es marginal.No hay claridad que los dos grupos sean similares, no se describen los procedimientos quirúrgicos en cada grupo Los deselances no están claramente definidos, no es claro cuanto se considera hemorragia o el punto de corte para anemia o tranfusión Los principales factores confusores no son tenidos en cuenta en el diseño ni análisis del estudio	

1.10 Nitratos

SINTAXIS DE BUSQUEDA SISTEMATICA NITRATOS

MEDLINE

#1	("Isosorbide Dinitrate"[Mesh]) OR ("Isosorbide Dinitrate/administration and dosage"[Mesh] OR "Isosorbide Dinitrate/adverse effects"[Mesh]) OR isosorbi*[tiab]
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#3	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#4	Ver sintaxis genérica. Pagina 31
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros activos: Humans, English, Spanish. Años 2000 en adelante. No hay filtro para tipo de estudio

Resultado subtotal búsqueda	21
Seleccionados por título y abstract	1

EMBASE

#1	amiodarone:ab,ti OR 'amiodarone'/exp/mj OR 'amiodarone'
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina
#3	#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('amiodarone'/de OR 'antiarrhythmic agent'/de) AND [2000-2014]/py

Resultado subtotal búsqueda	9
Seleccionados por título y abstract	0

Cochrane Library

#1	Isosorbide. ab,ti
#2	Ver sintaxis genérica. Pagina
#3	#1 AND #2

Resultado subtotal búsqueda	0
Seleccionados por titulo y abstract	0

Otras Fuentes:

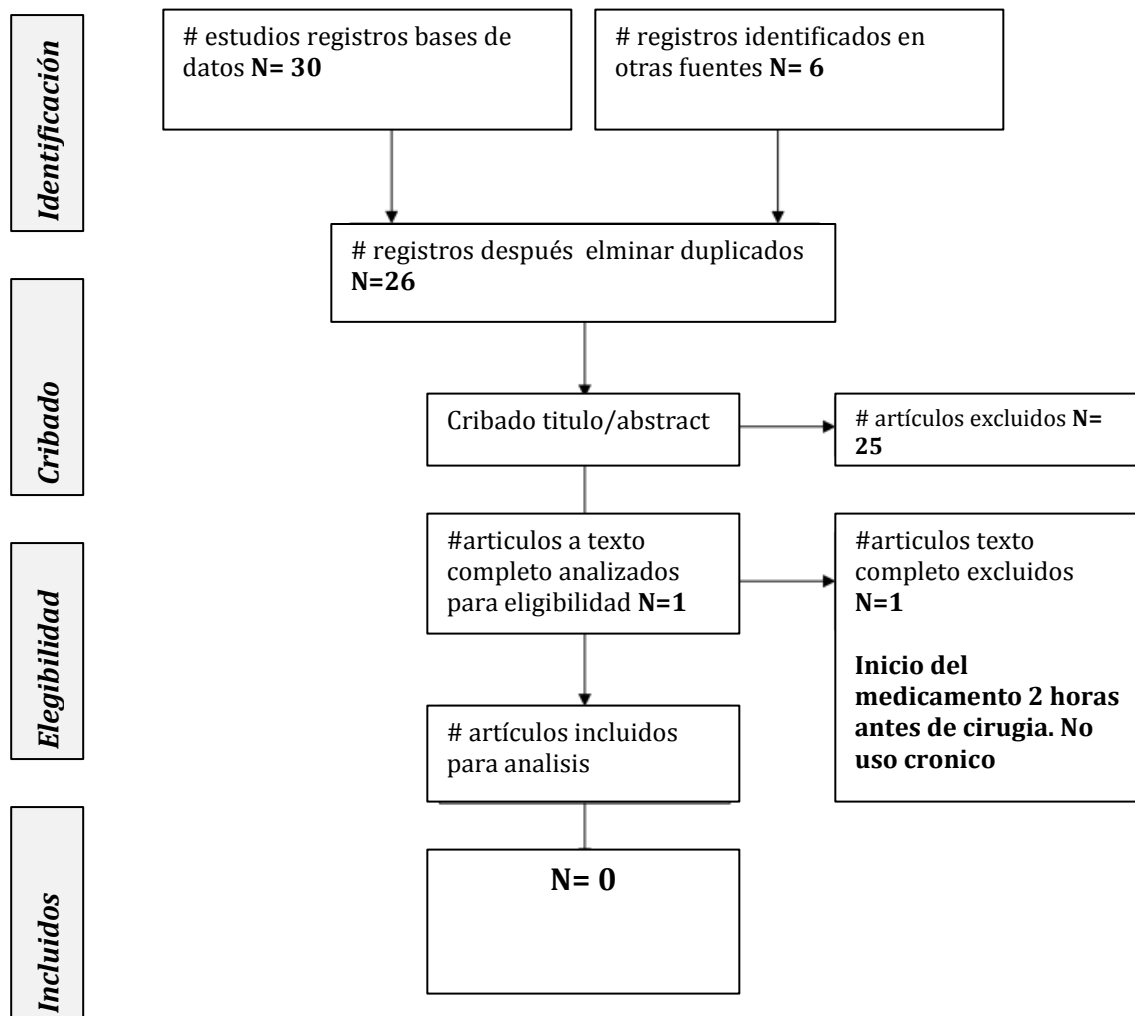
Gloogle Scholar

Sintaxis de búsqueda

allintitle: surgery OR postoperative OR perioperative OR preoperative "isosorbide"

Resultado subtotal búsqueda	6
Seleccionados por titulo y abstract	1

FLUJOGRAMA REVISION SISTEMATICA NITRATOS CRONICOS EN EL PERIOPERATORIO



1.11 DIURETICOS

Espironolactona, Furosemida, Hidroclorotiazida, Indapamida, Amiloride

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	(((("Diuretics"[Mesh] OR "Diuretics" [Pharmacological Action] OR "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh]) OR ("Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors" [Pharmacological Action])) OR "Spironolactone"[Mesh]) OR "Furosemide"[Mesh]) OR ("Hydrochlorothiazide"[Mesh] OR "hydrochlorothiazide, losartan drug combination" [Supplementary Concept] OR "amiloride, hydrochlorothiazide drug combination" [Supplementary Concept] OR "telmisartan, hydrochlorothiazide drug combination" [Supplementary Concept] OR "hydrochlorothiazide, lisinopril drug combination" [Supplementary Concept] OR "captopril, hydrochlorothiazide drug combination" [Supplementary Concept] OR "bisoprolol, hydrochlorothiazide drug combination" [Supplementary Concept])) OR "Amiloride"[Mesh] OR spironolact*[tiab] OR furosemide*[tiab] OR hydrochlorotiaz*[tiab] OR amiloride*[tiab]) OR "Indapamide"[Mesh] OR indapamide*[tiab]
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events

	OR adverse drug reactions OR complications,drug therapy OR drug withdraw
#4	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR heart surgery* OR coronary*)
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros: español, ingles, humanos fecha 2000/01/01 en adelante

Resultados 125

Seleccionados por titulo y abstract 4

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados 341

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp

#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
----	--

Resultados 89

Seleccionados por titulo y abstract 0

1.12 ALFA 2 ADRENERGICO

Clonidina

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	("Receptors, Adrenergic, alpha-2"[Mesh]) OR "Clonidine"[Mesh] OR Clonidine*[tiab]
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR complications, drug therapy OR drug withdraw
#4	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR heart surgery* OR coronary*)
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros: español, inglés, humanos

Resultados 157

Seleccionados por titulo y abstract 6

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados 341

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados 89

Seleccionados por titulo y abstract 0

1.13 GLUCOSIDOS CARDIACOS

Digoxina

No existen revisiones sistemáticas ni guías de practica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	("Digoxin"[Mesh]) OR "Digitalis Glycosides"[Mesh] OR digoxin*[tiab] OR beta methyl digox*
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR complications,drug therapy OR drug withdraw
#4	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR heart surgery* OR coronary*)
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 98

Seleccionados por titulo y abstract

Embase

#1	
----	--

#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados 341

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados 89

Seleccionados por titulo y abstract 0

2. Agentes Endocrinologicos

2.1 Hormonas Sexuales

2.1.1 TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Estradiol, Estrogenos conjugados, Progesterona, Medroxiprogesterona, Didrogesteron, Noretindrona

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	((("Hormone Replacement Therapy"[Mesh] OR "Estrogen Replacement Therapy"[Mesh]) OR ("Estrogens"[Mesh] OR "Estrogens" [Pharmacological Action] OR "Estrogens, Conjugated (USP)"[Mesh] OR "estrogens, conjugated synthetic B" [Supplementary Concept] OR "estrogens, conjugated synthetic A" [Supplementary Concept])) OR "Estradiol"[Mesh] OR medroxiprogeste*[tiab] OR Norethindrone*[tiab] OR estradiol*[tiab] OR estroge*[tiab] or progeste*[tiab])
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events

	OR adverse drug reactions OR complications,drug therapy OR drug withdraw
#4	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR heart surgery* OR coronary*)
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 197

Seleccionados por titulo y abstract 6

Se realiza búsqueda de concatenación de citas con el articulo

Estrogen and thromboembolic disorders: should patients stop hormones prior to cosmetic surgery?

Resultados 120

Seleccionados por titulo y abstract 22

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

2.1.2 ANTICONCEPTIVOS ORALES

Etinilestradiol, Levonorgestrel, Drospirenona, Gestodeno

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	((("Contraceptive Agents"[Mesh] OR "Contraceptive Agents" [Pharmacological Action] OR "Contraceptive Agents, Female"[Mesh]) OR "Ethinyl Estradiol"[Mesh]) OR "Levonorgestrel"[Mesh]) OR ("drospirenone and ethinyl estradiol combination" [Supplementary Concept] OR "drospirenone" [Supplementary Concept])) OR "Gestodene" [Supplementary Concept]
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative

	Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	((("Blood Coagulation/drug effects"[MAJR]) OR "Contraceptives, Oral, Hormonal/adverse effects"[MAJR]) OR "Fibrinolysis/drug effects"[MAJR]) OR "Thromboembolism/chemically induced"[MAJR]) OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[nm]
#4	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR heart surgery* OR coronary*)
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 31

Seleccionados por titulo y abstract 5

Se realiza búsqueda concatenadas a través de citas y artículos relacionados con los artículos iniciales con los siguientes resultados.

Resultados 120

Seleccionados por titulo y abstract 6

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

2.1.3 MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTROGENO

Tamoxifeno, Raloxifeno

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	("Raloxifene"[Mesh]) OR ("Selective Estrogen Receptor Modulators"[Mesh] OR "Selective Estrogen Receptor Modulators" [Pharmacological Action] OR "Tamoxifen"[Mesh]) OR tamoxifen*[tiab]
----	--

	OR raloxifen*[tiab] OR "Tamoxifen/adverse effects"[Mesh]
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh] OR (("Perioperative Care/methods"[MAJR]) OR "Postoperative Complications/chemically induced"[MeSH Terms]) OR "Postoperative Complications/prevention and control"[MAJR]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR complications,drug therapy OR drug withdraw
#3	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR heart surgery* OR coronary*)
#4	#1 AND #2 NOT #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 52

Seleccionados por titulo y abstract 5

Concatenacion de referencias 81

Seleccionados por titulo y abstract 4

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR

	post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

2.2 HORMONAS SISTEMICAS

2.2.1 GLUCOCORTICOIDES

Prednisolona, Betametasona, Dexametasona

No existen revisiones sistemáticas ni guías de practica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	(((((((Glucocorticoids/adverse effects"[Mesh]) OR "Glucocorticoids/adverse effects"[Majr]) OR "deflazacort" [Supplementary Concept]) OR ("Dexamethasone/administration and dosage"[Mesh] OR "Dexamethasone/adverse effects"[Mesh] OR "Dexamethasone/therapeutic use"[Mesh] OR "Dexamethasone/toxicity"[Mesh])) OR ("Betamethasone/administration and dosage"[Mesh] OR "Betamethasone/adverse effects"[Mesh] OR "Betamethasone/therapeutic use"[Mesh] OR "Betamethasone/toxicity"[Mesh])) OR ("Prednisone/administration and dosage"[Mesh] OR "Prednisone/adverse effects"[Mesh] OR "Prednisone/surgery"[Mesh] OR "Prednisone/therapeutic use"[Mesh] OR "Prednisone/toxicity"[Mesh])) OR ("Hydrocortisone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydrocortisone/therapeutic use"[Mesh] OR "Hydrocortisone/toxicity"[Mesh])
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR complications,drug therapy OR drug withdraw
#4	("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Thoracic Surgery"[Mesh] OR heart surgery* OR coronary*)
#5	#1 AND #2 AND #3 NOT #4

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 440

Seleccionados por titulo y abstract 9

Concatenacion de citas

259

Resultados 2

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

3. **AGENTES NEUROLÓGICOS**

3.1 ANTICONVULSIVANTES

Acido Valproico

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	("Valproic Acid"[Mesh]) OR ("Valproic Acid/administration and dosage"[Mesh] OR "Valproic Acid/adverse effects"[Mesh] OR "Valproic Acid/therapeutic use"[Mesh] OR "Valproic Acid/toxicity"[Mesh]) OR valproic*[tiab]
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 23

Seleccionados por titulo y abstract 5

Busqueda por concatenación de citas 128 articulos

Seleccionados por titulo y abstract 11

LILACS

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

3.2 ANTIPARKISONIANOS

Levodopa/Carbidopa, Amantadina, Biperideno

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	((("Antiparkinson Agents" [Pharmacological Action] OR "Antiparkinson Agents"[Mesh] OR "Anti-Dyskinesia Agents"[Mesh]) OR ("Antiparkinson Agents/adverse effects"[Mesh] OR "Antiparkinson Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Antiparkinson Agents/toxicity"[Mesh])) OR ("Levodopa"[Mesh] OR "carbidopa, levodopa drug combination" [Supplementary Concept])
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR

	"Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 287

Seleccionados por titulo y abstract 9

Busqueda por concatenación de citas 55

Seleccionados por titulo y abstract 1

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

4. AGENTES PSICOTROPICOS

4.1 ANTIDEPRESIVOS

4.1.1 ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR

	"Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 39

Seleccionados por titulo y abstract 3

Busqueda por concatenación de citas 105 articulos

Seleccionados por titulo y abstract 7

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

4.1.2 INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA

Fluoxetina, Paroxetina, Escitalopram, Sertralina

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	(((((("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors/adverse effects"[Mesh]) OR "Citalopram/adverse effects"[Mesh]) OR "Sertraline/adverse effects"[Mesh]) OR "Fluoxetine/adverse effects"[Mesh]) OR "Paroxetine/adverse effects"[Mesh] OR fluoxeti*[tiab] OR escitalopra*[tiab] OR paroxetin*[tiab] OR sertralin*[tiab]
----	--

#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 75

Seleccionados por titulo y abstract 22

Busqueda por concatenación de citas 105 articulos

Seleccionados por titulo y abstract 7

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim

#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
----	--

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

4.1.3 INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Iproclozida, Iproniazida, Isocarboxazida, Moclobemida, Fenelzina, Selegilina, Tranilcipromina

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	("Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Moclobemide"[Mesh] OR "Phenelzine"[Mesh] OR "Selegiline"[Mesh]) OR ("Monoamine Oxidase Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase
----	--

	Inhibitors/therapeutic use"[Mesh])
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 11

Seleccionados por titulo y abstract 2

Busqueda por concatenación de citas 30 articulos

Seleccionados por titulo y abstract 5

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp

	AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

4.2 BENZODIACEPINAS

Lorazepam, Alprazolam, Bromazepam, Clobazam

No existen revisiones sistemáticas ni guías de practica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	((((((("Benzodiazepines/adverse effects"[Mesh]) OR "Benzodiazepines"[Mesh]) OR "Alprazolam/administration and dosage"[Mesh]) OR "Clonazepam/adverse effects"[Mesh]) OR "Bromazepam/adverse effects"[Mesh]) OR "Lorazepam/adverse
----	--

	effects"[Mesh] OR alprazola*[tiab] OR clonazepam*[tiab] OR bromazep*[tiab] OR Clobazam*[tiab]))
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 450

Seleccionados por titulo y abstract 0

No se encontraron artículos que mencionen el manejo o complicaciones asociadas al uso o retirada de benzodicepinas de uso crónico en el perioperatorio de cirugía.

La mayor parte de estudios mencionan el uso especialmente de midazolam como medicamento en el perioperatorio, para premedicacion y para manejo de dolor y nauseas postoperatorias que no es el objetivo de este estudio.

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR

	post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

4.3 AGENTES ANTIPSICOTICOS

Haloperidol, Clozapina, Quetiapina, Levomepromazina, Risperidona, Olanzapina

No existen revisiones sistemáticas ni guías de práctica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	(((((("Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents"
----	--

	[Pharmacological Action] OR "Dopamine Antagonists"[Mesh]) OR ("Haloperidol/adverse effects"[Mesh] OR "Haloperidol/therapeutic use"[Mesh])) OR "quetiapine" [Supplementary Concept]) OR ("Clozapine/adverse effects"[Mesh] OR "Clozapine/therapeutic use"[Mesh])) OR "levomepromazine maleate" [Supplementary Concept]) OR "pipothiazine" [Supplementary Concept]) OR ("Risperidone/adverse effects"[Mesh] OR "Risperidone/therapeutic use"[Mesh])) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR post-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab] OR post-surgery[tiab] OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Postoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 403

Seleccionados por titulo y abstract 12

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR

	post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

4. AGENTES ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIREUMATICOS

3.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTERIOIDEOS.

Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco, Ketorolaco, Nimesulida, Piroxicam, Meloxicam, Celecoxib, Etoricoxib

No existen revisiones sistemáticas ni guías de practica clínica específicas a este grupo de medicamentos

MEDLINE

#1	
#2	peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR perioperative*[tiab]OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
#3	Antiplatelet OR bleeding* [tiab] OR ("Renal Insufficiency"[Mesh]) OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR bleeding risk OR renal toxicity OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long-term care [Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtros: español, ingles, humanos

Resultados 54

Seleccionados por titulo y abstract 0

LILACS

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Embase

#1	
#2	perioperative.tw. OR preoperative.tw. OR intraoperative.tw. OR postoperative.tw. OR peri\$operative.tw. OR pre\$operative.tw. OR post\$operative.tw. OR intra\$operative.tw. OR 'peroperative complication'/exp OR 'peroperative period'/exp OR 'intraoperative period'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'intraoperative complications'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

Seleccionados por titulo y abstract 0

Cochrane Library

#1	
#2	(perioperative or preoperative or intraoperative or postoperative or peri\$operative or pre\$operative or post\$operative or intra\$operative).tw. or 'peroperative complication'/exp or 'peroperative period'/exp or 'intraoperative period'/exp or 'postoperative period'/exp or 'preoperative period'/exp or 'intraoperative complications'/exp
#3	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados

peri-operativ*[tiab] OR pre-operativ*[tiab] OR intra-operativ*[tiab] OR OR perioperative*[tiab]OR "Perioperative Period"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR "Intraoperative Period"[Mesh] OR "Preoperative
--

Period"[Mesh] OR "Intraoperative Complications"[Mesh] OR "Postoperative Complications"[Mesh] OR "Monitoring, Intraoperative"[Mesh]
Antiplatelet OR bleeding* [tiab] OR ("Renal Insufficiency"[Mesh]) OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR bleeding risk OR renal toxicity OR chronic medication OR regular medication OR drug related problems OR adverse drug interactions OR adverse drug events OR adverse drug reactions OR drug therapy OR drug withdraw OR chronic*[tiab] OR long- term care [Mesh]