

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Propuesta de protocolo para el manejo perioperatorio de pacientes con anticoagulación o antiagregación plaquetaria, sometidos a cirugía no cardiovascular en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación

Autor: Gabriel Andrey Rodríguez Sibaja

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

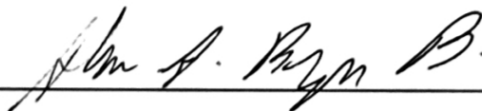
2025

## Agradecimientos

A Dios porque nunca me ha faltado nada en la vida, a mis padres por todo su esfuerzo, su acompañamiento y los sacrificios que han hecho para darme siempre lo mejor.

También quiero agradecer a mi amada esposa Eva que me ha acompañado y ayudado durante estos 5 años de residencia. De la misma forma quiero agradecer a mi hermano del alma Ricardo Curcó, él me alentó y me ayudo a prepararme para ingresar al posgrado de anestesiología; a Mayra Vaca por haber sido para mí una gran maestra y amiga, y a mi querida Alejandra Picado, quién durante estos 5 años ha sido mi madre anestésica, siempre voy a estar agradecido.

"Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios del Posgrado en Anestesiología y Recuperación de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado de y título de Especialista en Anestesiología y recuperación."



---

Dr. Allan Borges Bolaños  
Coordinador del Posgrado de Anestesiología y Recuperación



---

Dra. Ingrid Alejandra Picado Jiménez  
Tutora



---

Dra. Mayra Vaca Rojas  
Lectora



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Gabriel Andrey Rodríguez Sibaja, con cédula de identidad 402150475, en mi condición de autor del TFG titulado Propuesta de protocolo para el manejo perioperatorio de pacientes con anticoagulación o antiagregación plaquetaria, sometidos a cirugía no cardiovascular en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Gabriel Andrey Rodríguez Sibaja

Número de Carné: B05406 Número de cédula: 402150475

Correo Electrónico: garosi2792@hotmail.com

Fecha: 03/04/2025 Número de teléfono: 83127080

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Ingrid Alejandra Picado Jiménez



FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Carta de aprobación de la tutora.

### CARTA DE APROBACIÓN DE LA TUTORA

Lunes 16 de diciembre de 2024  
San José, Costa Rica

**Señores Comisión de Trabajo final de Graduación Posgrado de Anestesiología y Recuperación Universidad de Costa Rica (UCR)**

Por medio de la presente me dirijo a ustedes con la finalidad de informarles que en calidad de tutora del trabajo " Propuesta de protocolo para el manejo perioperatorio de pacientes con anticoagulación o antiagregación plaquetaria, sometidos a cirugía no cardiovascular en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia" he revisado y dado correcciones para presentar este último avance del trabajo final ante ustedes y someterlo a revisión.

Se despide agradeciendo su atención:

**INGRID  
ALEJANDRA  
PICADO  
JIMENEZ**

Firmado digitalmente por  
INGRID ALEJANDRA  
PICADO JIMENEZ  
Fecha: 2024.12.16  
07:00:32 -06'00'

Dra. Alejandra Picado Jiménez  
Cédula 1 1361 0863  
Anestesiología y Recuperación Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia  
Tutora de tesis.

## Carta de aprobación de la lectora.

### CARTA DE APROBACIÓN DE LA LECTORA

Viernes 13 de diciembre de 2024  
San José, Costa Rica

**Señores Comisión de Trabajo final de Graduación Posgrado de Anestesiología y Recuperación Universidad de Costa Rica (UCR)**

Por medio de la presente me dirijo a ustedes con la finalidad de informarles que en calidad de lectora del trabajo " Propuesta de protocolo para el manejo perioperatorio de pacientes con anticoagulación o antiagregación plaquetaria, sometidos a cirugía no cardiovascular en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia" he revisado y dado correcciones para presentar este último avance del trabajo final ante ustedes y someterlo a revisión.

Se despide agradeciendo su atención:

MAYRA VANESSA VACA ROJAS (FIRMA)  
PERSONA FISICA, CPF-01-1193-0813.  
Fecha declarada: 16/12/2024 09:39:16 PM  
Esta es una representación gráfica únicamente,  
verifique la validez de la firma.

**Dra. Mayra Vaca Rojas**  
Cédula 1 1193 0813  
Anestesiología y Recuperación Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia  
Tutora de tesis.

## Carta de aprobación del filólogo.

Servicios profesionales en Filología, Lingüística, Literatura y Docencia

---

### Carta de revisión filológica

San José, 13 de diciembre de 2024

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

#### Presente

Sirva la presente para saludarlos y expresar que en mi calidad de Licenciado en Filología he revisado la redacción, ortografía y estilo del Trabajo Final de Graduación titulado: **“Propuesta de protocolo para el manejo perioperatorio de pacientes con anticoagulación o antiagregación plaquetaria, sometidos a cirugía no cardiovascular en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia”**, realizado por el sustentante Gabriel Andrey Rodríguez Sibaja. Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación. Por lo tanto, se puede dar fe del correcto español que este contiene.

Sin otro apartado por indicar, a continuación, me suscribo,



Lic. Jorge Arturo Romero Zúñiga  
Número de cédula: 19350779  
Filólogo

---

Jorge Arturo Romero Zúñiga, Colypro: 82274, celular: 8354-4669, correos electrónicos: [jorge.romerozuniga@ucr.ac.cr](mailto:jorge.romerozuniga@ucr.ac.cr) [romero.arz@gmail.com](mailto:romero.arz@gmail.com) número de empleado UCR: 1049774

## Tabla de contenidos

<i>Agradecimientos</i> .....	<i>i</i>
<i>Carta de aprobación de la tutora</i> .....	<i>iv</i>
<i>Carta de aprobación de la lectora</i> .....	<i>v</i>
<i>Carta de aprobación del filólogo</i> .....	<i>vi</i>
<i>Lista de abreviaturas</i> .....	<i>x</i>
<i>Índice de figuras</i> .....	<i>xiii</i>
<i>Índice de tablas</i> .....	<i>xiv</i>
<i>Resumen</i> .....	<i>xv</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xvi</i>
<i>Justificación</i> .....	<i>xvii</i>
<b><i>PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN</i></b> .....	<b><i>xix</i></b>
Pregunta de investigación .....	<i>xix</i>
Hipótesis .....	<i>xix</i>
<b><i>OBJETIVOS</i></b> .....	<b><i>xx</i></b>
Objetivo general .....	<i>xx</i>
Objetivos específicos .....	<i>xx</i>
<b><i>METODOLOGÍA</i></b> .....	<b><i>xxi</i></b>
Estructura y Formato .....	<i>xxi</i>
<b><i>CAPÍTULO 1. FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN</i></b> .....	<b><i>1</i></b>
Fisiología de la hemostasia .....	<i>1</i>
<b>Plaquetas</b> .....	<b><i>1</i></b>
Estructura plaquetaria .....	<i>1</i>
Adhesión plaquetaria .....	<i>2</i>
Activación y secreción plaquetaria .....	<i>2</i>
Agregación plaquetaria .....	<i>3</i>
<b>Sistema vascular</b> .....	<b><i>3</i></b>
<b>Vías de la coagulación</b> .....	<b><i>5</i></b>
Hemostasia basada en el modelo celular .....	<i>5</i>

Inhibidores de la coagulación.....	7
Fibrinólisis .....	9
<b>CAPÍTULO 2. FARMACOLOGÍA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA.....</b>	<b>10</b>
<b>Anticoagulantes .....</b>	<b>10</b>
Fármacos anti-vitamina k.....	10
Anticoagulantes de acción directa: inhibidor directo de la trombina e inhibidores directos del FX activado.....	13
Terapia puente: Heparinas.....	20
<b>Adaptado de Rathmell et al<sup>23</sup> y Vanderah T et al.<sup>18</sup> .....</b>	<b>28</b>
<b>Antiagregantes plaquetarios.....</b>	<b>28</b>
Aspirina .....	28
Inhibidores del receptor de ADP P2Y12. ....	32
<b>CAPÍTULO 3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO Y EL RIESGO DE SANGRADO. 37</b>	
<b>Riesgo trombótico. ....</b>	<b>37</b>
<b>Riesgo de sangrado quirúrgico.....</b>	<b>42</b>
Factores relacionados con el paciente .....	43
Factores relacionados con el procedimiento. ....	44
El uso de medicamentos antitrombóticos .....	44
<b>CAPÍTULO 4. TÉCNICAS DE REVERSIÓN DE EMERGENCIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA.....</b>	<b>45</b>
Reversión de heparinas.....	45
Reversión de la Warfarina.....	46
Reversión de los ACODs .....	48
Reversión de medicamentos antiagregantes.....	52
<b>CAPÍTULO 5. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN.....</b>	<b>54</b>
<b>Pruebas de coagulación en el punto de atención. ....</b>	<b>54</b>
Pruebas viscoelásticas.....	54
Tiempo de activación del coagulo.(ACT) .....	59
<b>Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con Heparinas. ....</b>	<b>59</b>
<b>Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con warfarina. ....</b>	<b>61</b>

Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con ACODs.....	61
Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. ....	63
<b><i>CAPÍTULO 6. PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO DE PACIENTES CON ANTICOAGULACIÓN O ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA, SOMETIDOS A CIRUGÍA NO CARDIOVASCULAR .....</i></b>	<b>66</b>
<b>Tratamiento anticoagulante .....</b>	<b>66</b>
Paso 1: ¿Es necesario interrumpir la anticoagulación oral? .....	66
Interrupción inhibidores de vitamina k .....	68
Paso 2: ¿Tiempo seguro de interrupción previo a sala de operaciones? .....	69
¿Cuándo interrumpir los inhibidores de vitamina k? .....	69
Paso 3: Indicaciones de terapia puente .....	71
Paso 4: ¿cómo realizar terapia puente? .....	72
Paso 5: Reinicio de anticoagulación o antiagregación. ....	73
Reversión de urgencia de pacientes en tratamiento con inhibidores de vitamina k .....	75
<b>Antiagregantes plaquetarios.....</b>	<b>78</b>
Paso 1: ¿Qué se debe tomar en cuenta?.....	78
Paso 2: Evaluar el riesgo de trombosis/sangrado según el procedimiento a realizar.....	79
Paso 3: Paciente con TAPD.....	80
Paso 4: Reinicio de la TAPD .....	81
<b>Reversión de emergencia de la antiagregación plaquetaria. ....</b>	<b>81</b>
<b><i>Discusión .....</i></b>	<b>83</b>
<b><i>Conclusiones.....</i></b>	<b>85</b>
<b><i>BIBLIOGRAFÍA.....</i></b>	<b>86</b>

## Lista de abreviaturas

4F-CCP: concentrado de complejo protrombínico de 4 factores.

A2-AP: alfa 2- antiplasmina

AAS: ácido acetil salicílico

ACODs: anticoagulantes orales de acción directa

AVK: antagonistas de la vitamina K

ACT: Tiempo de activación del coágulo

ADP: adenosina difosfato

ATP: adenosina trifosfato

AT: antitrombina

CA<sup>2+</sup> : calcio

COX: ciclooxigenasa

CPA: pruebas de coagulación en el punto de atención

CYP: citocromo

CrCL: aclaramiento endógeno de creatinina.

ECV: evento cerebrovascular

EAC: enfermedad arterial coronaria

FA: fibrilación atrial

FI: Fibrinógeno

Fla: Fibrina

FII: Factor II o protrombina

FIIa: Trombina

FIV: Factor IV o calcio

FT: Factor tisular

FV: Factor V

FVI: Factor VI

FVII: Factor VII

FVIII: Factor VIII

FIX: Factor IX

FX: Factor X

FXI: Factor XI

FXII: Factor XII  
FXIII: Factor XIII  
FvW: Factor de Von Willebrand  
GPIa: glicoproteína Ia  
GPIb: glicoproteína Ib  
GIIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa  
GPVI: glicoproteína VI  
GP-P: glicoproteína P  
GRE: glóbulos rojos empacados  
Hrs: horas  
HBPM: heparina de bajo peso molecular  
HNF: heparina no fraccionada  
ICT: isquemia cerebral transitoria  
INR: índice internacional normalizado  
P2Y12: quimiorreceptor plaquetario para adenosina difosfato.  
PAF: factor activador de plaquetas.  
PAI-1: inhibidor 1 del activador de plasminógeno  
PAI-2: inhibidor 2 del activador de plasminógeno.  
PCC: concentrado de complejo protrombínico  
PFC: plasma fresco congelado  
P-gp: glicoproteína gp  
NO: óxido nítrico  
TAPD: terapia de antiagregación plaquetaria dual  
TE: tiempo de ecarina.  
TEP: tromboembolismo pulmonar  
TP: tiempo de protrombina  
TTd: tiempo de tromboplastina diluida  
TTP: tiempo parcial de tromboplastina  
TVP: trombosis venosa profunda.  
TXA2: tromboxano A 2.  
tPA activador de plasminógeno tisular

uPA activador de plasminógeno tipo uroquinasa

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Formación de un tapón de plaquetas en un vaso lesionado.....	5
<b>Figura 2.</b> Modelo de la coagulación basado en la célula.....	7
<b>Figura 3.</b> Ciclo de la vitamina K.....	11
<b>Figura 4.</b> Esquema del mecanismo de acción de los fármacos anticoagulantes.....	27
<b>Figura 5.</b> Trazo del ROTEM (tromboelastograma), resumen de sus parámetros más importantes.....	55
<b>Figura 6.</b> Cascada de la coagulación y pruebas de coagulación convencionales..	58
<b>Figura 7.</b> Algoritmo para interrupción y restauración del tratamiento con Warfarina según riesgo trombótico y riesgo de sangrado en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca electiva .....	70
<b>Figura 8.</b> Algoritmo para interrupción y restauración del tratamiento con ACODs según riesgo de sangrado en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca electiva..	71
<b>Figura 9.</b> Terapia puente con heparinas.....	73
<b>Figura 10.</b> Algoritmo para la restauración del tratamiento con Warfarina según riesgo trombótico en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca electiva.....	74
<b>Figura 11.</b> Algoritmo para suspensión de emergencia de la anticoagulación con Warfarina en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca.....	75
<b>Figura 12.</b> Algoritmo para la reversión de emergencia del tratamiento con ACODs en pacientes que requieren cirugía no cardíaca.....	77
<b>Figura 13.</b> Algoritmo para el manejo perioperatorio del tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes que requieren cirugía no cardíaca.....	80

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Factores anticoagulantes.....	8
<b>Tabla 2.</b> Propiedades farmacocinéticas y antagonistas de los ACODs.....	16
<b>Tabla 3.</b> Indicaciones para Anticoagulación oral.....	17
<b>Tabla 4.</b> Tiempo necesario para la interrupción prequirúrgica de los anticoagulantes directos orales ajustado a la función renal.....	19
<b>Tabla 5.</b> Heparinas e inhibidor directo del FX activado parenteral.....	27
<b>Tabla 6.</b> Características farmacológicas de las Tienopiridinas. ....	32
<b>Tabla 7.</b> propiedades de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.....	36
<b>Tabla 8.</b> Situaciones clínicas con alto riesgo de eventos trombóticos.....	37
<b>Tabla 9.</b> Situaciones clínicas con alto riesgo trombótico.....	39
<b>Tabla 10.</b> Cálculo de la escala de riesgo ajustado de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos. Escala CAPRINI.....	40
<b>Tabla 11.</b> Diferentes canales del ROTEM convencional y sus valoraciones.....	56
<b>Tabla 12.</b> Canales especiales para la valoración plaquetaria en el ROTEM.....	64
<b>Tabla 13.</b> Riesgo de sangrado según el procedimiento quirúrgico no cardiaco.....	67

## Resumen

**Justificación:** Por el progresivo envejecimiento de la población y los avances de la medicina en los últimos años, el número de pacientes que reciben anticoagulación o antiagregación oral ha aumentado, ya que estos fármacos son necesarios para la prevención de eventos tromboembólicos venosos y arteriales.<sup>1,2</sup>

Por lo tanto, realizar procedimientos quirúrgicos no cardiovasculares, sean electivos o de emergencias a estos pacientes, es un reto clínico, por la heterogeneidad de sus propias comorbilidades y las diferentes terapias antitrombóticas actuales; en consecuencia es necesario estandarizar el manejo perioperatorio de estos pacientes, para minimizar las posibles complicaciones perioperatorias.

En la actualidad, el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia no cuenta con un protocolo que guíe y homogenice las prácticas seguras perioperatorias del tratamiento antitrombótico entre los distintos especialistas, lo anterior, ha motivado este trabajo.

**Metodología:** revisión bibliográfica descriptiva con uso de metaanálisis, artículos de revistas médicas indexadas, guías de manejo internacionales y consensos de expertos que no tengan más de 10 años desde la fecha de su publicación (desde el 1 de enero del 2014 hasta el 1 de enero del 2024) en idioma inglés y español. Se utilizó bases de datos de información biomédica: PubMed, MEDLINE, Bot Plus, EMBASE y Cochrane library plus.

**Conclusiones:** 1) Debido al envejecimiento paulatino de la población, las situaciones en la que se requiere del manejo de fármacos antitrombóticos durante el periodo perioperatorio han venido en aumento. 2) Es necesario manejar a fondo la farmacoterapia y farmacodinamia de estos medicamentos, para tomar la decisión más segura en cuanto a su suspensión, reinicio o reversión; previo a una intervención quirúrgica electiva o de emergencia. 3) Se debe establecer siempre, de la forma más objetiva el riesgo/beneficio de realizar la intervención quirúrgica, considerando las posibles consecuencias de no realizar el procedimiento.

**Palabras clave:** anticoagulación oral, antiagregantes plaquetarios, suspensión electiva o de emergencia de la terapia antitrombótica, reversión, antídotos.

## Abstract

**Rationale:** Due to the progressive aging of the population and the advances in medicine in the recent years, the number of patients receiving anticoagulation or oral antiplatelet therapy has increased, since these drugs are necessary for the prevention of venous and arterial thromboembolic events.<sup>1,2</sup> Performing elective or emergency non-cardiovascular surgical procedures on these patients is a clinical challenge, the heterogeneity of their own comorbidities and the different current antithrombotic therapies imply the need to standardize the perioperative management of these patients, in order to minimize possible perioperative complications.

At present, the Dr. Rafael Angel Calderón Guardia Hospital does not have a protocol that helps to guide and standardize safe perioperative practices for the use of antithrombotic agents among the different specialists, which has motivated this study.

**Methodology:** descriptive literature review using meta-analysis, articles from indexed medical journals, international management guidelines and expert consensus that are no more than 10 years old from the date of publication (from January 1, 2014, to January 1, 2024) in English and Spanish. Biomedical information databases were used: PubMed, MEDLINE, Bot Plus, EMBASE and Cochrane library plus.

**Conclusions:** 1) Due to the gradual aging of the population, the number of situations requiring the use of antithrombotic drugs during the perioperative period has been increasing. 2) It is necessary to thoroughly manage the pharmacotherapy and pharmacodynamics of these drugs, to make the safest decision regarding their suspension, reinitiating, or reversal, prior to elective or emergency surgery. 3) The risk/benefit of performing the surgical intervention should always be established in the most objective way, considering the possible consequences of not performing the procedure.

**Key words:** oral anticoagulation, antiplatelet agents, elective or emergency suspension of antithrombotic therapy, reversal, antidotes.

## Justificación.

Debido al progresivo envejecimiento de la población y los avances de la medicina en los últimos años, el número de pacientes que reciben anticoagulación o antiagregación oral ha aumentado. Solo en los Estados Unidos de América se estima que más de 6 millones de personas requieren de estos medicamentos cada año.<sup>1</sup>

Estos fármacos son necesarios para la prevención de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, incluidos el evento vascular cerebral (ECV), la trombosis venosa profunda (TVP), la tromboembolia pulmonar (TEP) y el infarto agudo de miocardio (IAM) <sup>1,2</sup>.

De la misma forma, el manejo perioperatorio de estos pacientes se ha vuelto un escenario clínico común durante procedimientos quirúrgicos no cardiovasculares, sean electivos o de emergencias.<sup>1, 3, 4</sup> Esto implica un reto clínico complejo, dado que para cada paciente se debe poner en la balanza los riesgos y beneficios de detener temporalmente la anticoagulación o la antiagregación. <sup>5</sup>

Además, es un tema en continuo cambio y desarrollo, ya que hay un creciente uso de anticoagulantes orales directos (ACODs), que son cada vez más accesibles a nivel mundial y más fáciles para ser administrados versus los inhibidores de vitamina K; también porque se ha incrementado el número de pacientes que requieren el uso de doble antiagregación plaquetaria.<sup>1,4,5</sup>

Al considerarse el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia un centro de alto complejidad, el personal médico no está exento de esta situación. Cada día se toman decisiones respecto a la suspensión, reversión o traslape de estos fármacos, con el fin de disminuir al máximo el riesgo de sangrado perioperatorio, así como el riesgo de trombosis secundario a la modificación de la terapia farmacológica en estos pacientes.

En este centro no se cuenta en la actualidad con un protocolo o guía que ayude a estandarizar las prácticas seguras para el uso de anticoagulantes o antiagregantes, en relación con la suspensión temporal o reversión, para realizar procedimientos quirúrgicos y otros procedimientos invasivos.

Por esta razón, existe una heterogeneidad entre el personal médico a la hora de tomar decisiones durante el periodo perioperatorio, tal situación provoca suspensión

de cirugías, retrasos para realizar procedimientos, así como la utilización inadecuada de fármacos, hemocomponentes y hemoderivados para la reversión del efecto terapéutico.

En otros países, se ha documentado que al no haber una estandarización en el manejo, existe un potencial conflicto durante la toma de decisiones en cada uno de los casos, por ejemplo, entre el médico internista y el anestesiólogo acerca del intervalo de tiempo apropiado para la interrupción de un anticoagulante, por lo tanto deja al paciente sin una certeza acerca de su plan de cuidado.<sup>3</sup>

Por lo cual, basado en la evidencia científica actual, se busca con esta investigación bibliográfica, la creación de una propuesta de protocolo para el manejo de la anticoagulación o antiagregación plaquetaria, en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, en relación con la suspensión temporal o reversión de su efecto farmacológico, todo con el fin de estandarizar las prácticas clínicas seguras entorno a este tema.

## PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

### Pregunta de investigación

¿Cuál es el mejor manejo médico perioperatorio brindando a un paciente con anticoagulación o antiagregación plaquetaria que será sometido a cirugía no cardiovascular, con el fin de reducir al máximo el riesgo de sangrado o trombosis?

### Hipótesis

Estandarizar las prácticas seguras en el manejo de pacientes con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico puede disminuir la tasa de suspensión de cirugías, retrasos a la hora de realizar procedimientos necesarios y afectar el riesgo de sangrado o eventos trombóticos perioperatorios.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Crear basado en la evidencia científica actual, una propuesta de protocolo para el manejo de la anticoagulación o antiagregación plaquetaria en el periodo perioperatorio, de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, en relación con la suspensión temporal o reversión de su efecto farmacológico.

### Objetivos específicos

- 1) Elaborar una propuesta de protocolo para el manejo de la anticoagulación en el periodo perioperatorio de cirugías no cardíacas electivas.
- 2) Realizar una propuesta de protocolo para el manejo de la antiagregación plaquetaria en el periodo perioperatorio de cirugías no cardíacas electivas.
- 3) Detallar según la evidencia científica actual, los principales riesgos que afronta un paciente si fuera sometido a un procedimiento quirúrgico bajo anticoagulación o antiagregación crónica.
- 4) Establecer una guía de manejo clínico para situaciones especiales en que sea necesaria la reversión aguda de la terapia antitrombótica previo a cirugías de emergencia.
- 5) Describir los esquemas farmacológicos de anticoagulación, antiagregación plaquetaria y técnicas de reversión terapéutica más usados en la actualidad.
- 6) Exponer según la evidencia científica actual, los mecanismos de monitoreo del estado de la coagulación más idóneos para la toma de decisiones clínicas respecto a la suspensión o reversión de fármacos anticoagulantes y antiagregantes.

## METODOLOGÍA

Se hará una revisión bibliográfica descriptiva utilizando metaanálisis, artículos de revistas médicas indexadas, guías de manejo internacionales y consensos de expertos que no tengan más de 10 años desde la fecha de su publicación (desde el 1 de enero del 2014 hasta el 1 de enero del 2024) en idioma inglés y español. Para recopilar la información se utilizará bases de datos de información biomédica:

PubMed, MEDLINE, Bot Plus, EMBASE y Cochrane library plus.

### Estructura y Formato

La estructura y el formato utilizado para la elaboración del presente trabajo final de graduación está basado en el estilo uniforme para los manuscritos de revistas médicas, con el formato de referencias bibliográficas elaborado por la National Library of Medicine, denominado estilo Vancouver.

## CAPÍTULO 1. FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN.

Fisiología de la hemostasia.

El sistema circulatorio presenta dos requerimientos esenciales para mantener el flujo integro hacia los tejidos, no pueden existir fugas a través de los vasos sanguíneos y la sangre no puede estar coagulada, debe ser líquida para asegurar un flujo laminar a todos los tejidos manteniendo la perfusión de oxígenos a estos.<sup>6</sup> Si se llega a presentar una lesión a nivel endovascular o por alguna razón se detiene el flujo de sangre, se produciría una estasis en el sistema venoso, esto provocaría una fuga capilar o desencadenarse la formación de un trombo por activación de las enzimas y factores de la coagulación.<sup>6</sup>

En condiciones fisiológicas, no hay fuga capilar ni trombos en el cuerpo humano, se mantiene un balance conocido como hemostasia (del griego *hemos* [sangre] + *stasia* [equilibrio]), esto se logra implementando cuatro métodos que previenen la hemorragia: 1) Vasoconstricción; 2) aumento de la presión tisular; 3) formación de un tapón plaquetario en caso de sangrado capilar, 4) y coagulación o formación de un coagulo.<sup>6,7,8</sup> Además debe existir una interacción sincronizada de los componentes sanguíneos: las plaquetas, leucocitos, sistema vascular, sustancias protrombóticas y anticoagulantes.<sup>9</sup>

### Plaquetas

#### Estructura plaquetaria

Dentro del proceso dinámico de la hemostasia, las plaquetas juegan un papel vital, sin su proceso de activación, adhesión y agregación no sería posible la formación de un coagulo, en condiciones fisiológicas circulan en reposo, tienen una forma discoide y no interactúan con la pared del vaso intacta.<sup>6,7</sup>

Están presentes en grandes números (150-400 mil millones por litro de sangre) y evalúan continuamente su entorno, pues utiliza una amplia variedad de receptores de la superficie celular y moléculas de adhesión.<sup>10</sup>

Por lo tanto, entre los receptores plaquetarios más importantes se encuentra la glicoproteína la (GPIa) que se une a colágeno e inicia la producción intracelular de

tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) intracelular, la glicoproteína Ib (GPIb) que une a la plaqueta al factor de Von Willebrand (FvW), la glicoproteína VI (GPVI) que une colágeno, el receptor de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) que une colágeno y al FvW, fosfolípidos que activan factores de la coagulación y el quimiorreceptor plaquetario para adenosina difosfato (P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>), activado por adenosina difosfato (ADP) estimulando la agregación plaquetaria y la producción de TXA<sub>2</sub>.<sup>9</sup>

### Adhesión plaquetaria

La adhesión plaquetaria se produce en respuesta a un aumento en la fuerza de fricción en su superficie o en las células endoteliales y en respuesta a una lesión vascular o señales humorales, en condiciones de hemostasia no se adhieren entre sí ni a otras células.<sup>6</sup>

Por otra parte, la adhesión es un proceso de varios pasos que depende de la tasa de corte local de la sangre, en el flujo venoso (bajas tasas de corte, 100-1000 s<sup>-1</sup>), las plaquetas pueden interactuar con el colágeno (a través de GPVI y la integrina α<sub>2</sub>β<sub>1</sub>), la fibronectina (a través de las integrinas α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub>, α<sub>V</sub>β<sub>3</sub> y α<sub>5</sub>β<sub>1</sub>) y la laminina (a través de la integrina α<sub>6</sub>β<sub>1</sub>), ahora bien, estas integrinas son receptores presentes en la matriz extracelular de la plaqueta y juegan un rol vital en el proceso de adhesión.

En el flujo arterial (altas tasas de corte, 1000-4000 s<sup>-1</sup>), la adhesión reversible inicial depende absolutamente de la interacción entre las plaquetas con GPIb y el FvW endotelial.<sup>10</sup>

### Activación y secreción plaquetaria

Una vez adherido al endotelio, se presenta un cambio en la conformación molecular de los receptores plaquetarios que da inicio a una cascada de señalización intracelular, esto conduce a un fenómeno exocítico conocido como reacción de liberación o activación plaquetaria.<sup>6</sup>

Por esta secuencia de reacciones intracorpúsculares, se estimula la enzimas de ciclooxigenasa (COX) para la producción de TXA<sub>2</sub>, además se realiza exocitosis del contenido de sus gránulos densos de almacenaje (ADP, adenosina trifosfato [ATP],

serotonina y calcio [ $\text{Ca}^{2+}$ ]), por ende, recluta a otras plaquetas mediante sus receptores.<sup>6,11</sup>

Al activarse las plaquetas también existe un proceso de reclutamiento leucocitario, el cual se estimula la estabilidad endotelial y la angiogénesis por la liberación de tropógenos y en el proceso de secreción plaquetaria se liberan citoquinas para promover la megacariopoyesis (proceso que aumenta la producción de megacariocitos, las células responsables de producir más plaquetas).<sup>12</sup>

### Agregación plaquetaria

Gracias a los receptores de membrana tipo P2Y<sub>12</sub> presentes en las plaquetas, la ADP liberada por otras plaquetas amplifica la respuesta de activación, de la misma forma la liberación de TXA<sub>2</sub> y serotonina activa otras plaquetas, este reclutamiento promueve la agregación de plaquetaria.<sup>6,7</sup>

El FvW se une a los receptores GPIa y GPIb, así mismo, activa aún más plaquetas y establece puentes moleculares entre ellas, también la unión de fibrinógeno al receptor GPIIb/IIIa da como resultado la señalización externa y, a través de la participación de las quinasas, se da una agregación plaquetaria irreversible y la retracción de coágulos.

Además, la secreción de gránulos después de la activación plaquetaria aumenta el número de GPIIb/IIIa en la membrana plaquetaria, esto aumenta más las interacciones plaqueta-plaqueta<sup>6,10</sup>.

### Sistema vascular

Todo el sistema vascular es un continuo y está compuesto por una túnica externa de colágeno, una túnica media elástica lisa de músculo y una monocapa endotelial que forma la íntima de la túnica o revestimiento del vaso interno que recubre todas las superficies lumbales del sistema y proporciona una interfaz entre los componentes sanguíneos circulantes y los tejidos adyacentes, además desempeña un papel particularmente fundamental en el daño tisular y la fibrosis.<sup>6,13</sup>

El endotelio, a su vez, está forrado por una un exoesqueleto presente como una barrera delgada y rica en glucosaminoglicano llamada glicocáliz endotelial. El

glucocálix es un participante dinámico en la función de barrera celular endotelial, la regulación inmune y la hemostasia.<sup>13</sup>

Según lo anterior, es una barrera altamente selectiva, un órgano metabólicamente muy activo con un papel crucial en la homeostasis vascular, esto mantienen un balance entre el estado vasodilatador: asociado con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas y el estado vasoconstrictor: asociado con propiedades prooxidantes, proinflamatorias y protrombóticas.<sup>14</sup>

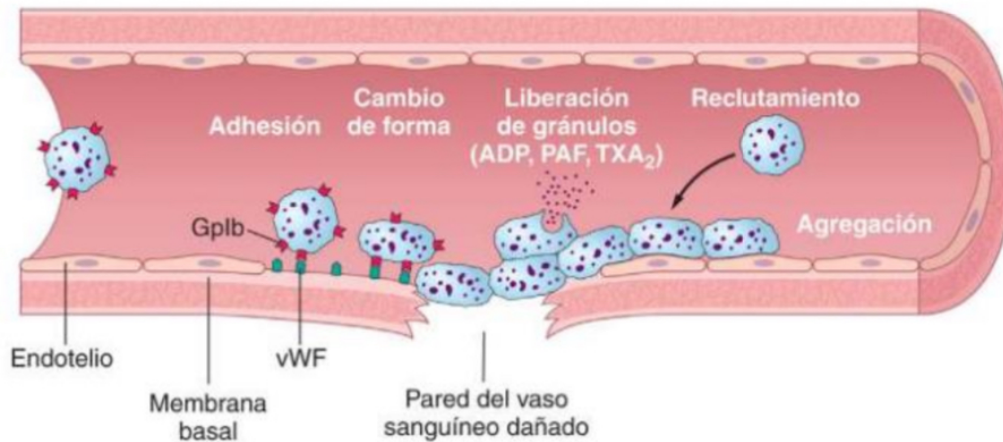
La promoción de un estado antitrombótico es una de las funciones normales del endotelio, mientras tanto, la promoción de un estado protrombótico es una acontecimiento desencadenado por una lesión vascular: 1) fracaso de las células endoteliales para producir factores antitrombóticos; y 2) eliminación física o lesión de las células endoteliales, por lo tanto, permite que la sangre entre en contacto con factores protrombóticos que descansan bajo el endotelio.<sup>6</sup>

Por tal motivo, los cambios en la morfología endotelial, la producción de citocinas y las proteínas de la superficie fomentan un entorno proinflamatorio que media en la movilización de las células inmunes circulantes, como los neutrófilos polimorfonucleares y las plaquetas. En muchas circunstancias, las interacciones entre los neutrófilos reclutados, las plaquetas y el endotelio conducen a la resolución del daño vascular, de hecho, los eventos inflamatorios son vitales para la cicatrización adecuada de la herida<sup>13,15</sup>.

Una brecha endotelial expondrá a los receptores plaquetarios al FvW, al colágeno, la laminina y fibronectina subendotelial, en este caso, fomentará la adhesión, activación y agregación plaquera.<sup>6,13</sup> Se amplificará, además, la respuesta procoagulante local, activa enzimas sanguíneas conocidas como factores de coagulación, con el fin de formar fibrinógeno, una proteína esencial para consolidar un coágulo que evite la fuga de capilar.<sup>16</sup>

Como se observa en la figura 1, al exponerse la matriz extracelular vascular se facilita la adhesión y la activación de las plaquetas, que cambian de forma y provocan la liberación de ADP, TAX2 y PAF (factor activador de plaquetas). Estos factores secretados por las plaquetas reclutan más plaquetas para forma el tapón

hemostático, el FvW actúa como puente de adhesión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario GPIb. <sup>16</sup>



**Figura 1.** Formación de un tapón de plaquetas en un vaso lesionado. Imagen tomada de Hall J et al. <sup>16</sup>

#### Vías de la coagulación

Han sido encontradas en la sangre o en los tejidos más de 50 diferentes sustancias las cuales causan o afectan la coagulación. Una vez que el vaso sanguíneo se ha roto y las sustancias trombóticas contactan el tejido subendotelial del vaso, su activación supera el balance que existe con las sustancias anticoagulantes e inicia la formación de un coagulo. <sup>6,16</sup>

#### Hemostasia basada en el modelo celular

La activación de la cascada de la coagulación (hemostasia secundaria) ha sido considerada de forma histórica como un suceso separado de la activación plaquetaria (hemostasia primaria) y dividida en dos distintas vías, la vía intrínseca y la vía extrínseca que convergen en una vía común, todo esto por medio de una secuencia de activación de varias proteínas sanguíneas las cuales funcionan como factores de coagulación. <sup>17</sup>

Al existir un trauma sanguíneo, se desencadena la vía intrínseca, el factor XII (FXII) entra en contacto con el colágeno del tejido subendotelial, al mismo tiempo,

adquiriere una nueva configuración molecular que lo convierte en una enzima proteolítica. Colateralmente, el FXII activado en presencia del cininógeno de alto peso molecular (HWMK), en una reacción acelerada por la prekaliceína activa al factor IX (FIX), posteriormente, este en conjunto con el factor VIII (FVIII) activado, los fosfolípidos, el factor III (FIII) activado de las plaquetas traumatizadas y el  $\text{Ca}^{+2}$  activan el factor X (FX).<sup>6,16</sup>

Por otra parte, una vía extrínseca desencadenada por la ruptura endotelial, en donde se libera factor tisular en el torrente sanguíneo, al unirse a las lipoproteínas de factor tisular, más las lipoproteínas del factor VII (FVII) activado y en presencia de iones  $\text{Ca}^{+2}$ , actúan enzimáticamente activando el factor FX.

Al final una vía común en donde el FX activado en conjunto con su cofactor, el factor V (FV) activado, en presencia de  $\text{Ca}^{2+}$  y fosfolípidos se unen en un complejo trimolecular llamado protrombinasa, este complejo cataliza la escisión de Factor II (protrombina) a factor II activado (trombina), que a través de la escisión de monómeros de Factor I soluble (fibrinógeno) forma factor I activado (fibrina), el cual es insoluble. Cabe destacar que el FII activado es una molécula esencial en todo el proceso de la coagulación.<sup>6,8,16, 17</sup>

En la actualidad, este modelo de sucesos separados por cascadas para llegar a una vía común, se ha dejado de lado y se ha hecho énfasis en un modelo celular continuo, en el cual las etapas de iniciación, amplificación y propagación ocurren de forma simultánea.

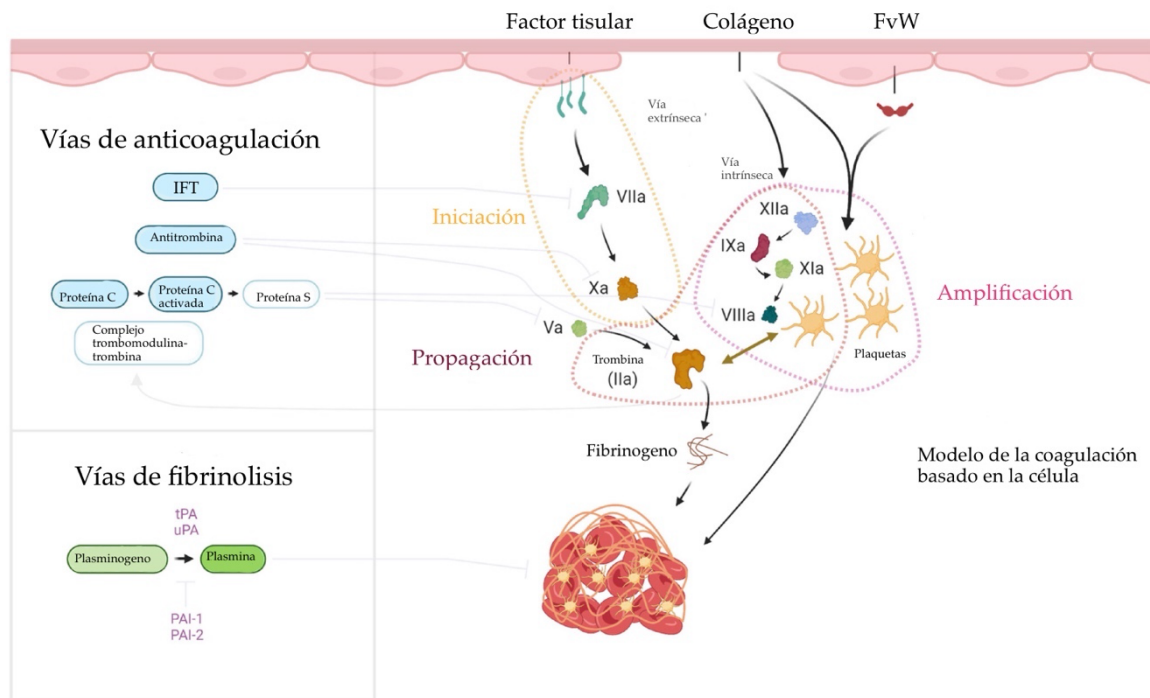
En este modelo la vía extrínseca juega un papel fundamental en el proceso de iniciación en tanto que las plaquetas y la vía extrínseca son esenciales en las fases de amplificación y propagación como se ejemplifica en la figura 2.<sup>6,17</sup>

Ya que el FII activado juega un papel central no solo en la activación de plaquetas y la formación de coágulos de FI activado, sino que recluta monocitos y neutrófilos, induce moléculas de adhesión de leucocitos al endotelio y produce la liberación de citoquinas, así como la liberación de complemento por múltiples vías de señalización.<sup>17</sup>

Al final del proceso, el FII activado degrada el FI en monómeros de fibrina estable entrelazado junto a las plaquetas y los glóbulos rojos para formar un coágulo

insoluble, sobre este coágulo adherido al endotelio, se llevará a cabo el proceso de fibrosis y reparación tisular.<sup>6,16,17</sup>

Cabe destacar que de los factores de coagulación, cuatro de ellos son dependientes de la síntesis hepática de vitamina k para su formación, ellos son el FII,FVII,FIX y FX, en este caso, la vida media más larga la del FII de hasta 123 hrs.<sup>6</sup>



**Figura 2.** Modelo de la coagulación basado en la célula.

En la figura se observa como las 3 fases de la coagulación suceden de forma simultánea y como una serie de vías de anticoagulación también son importantes para mantener la hemostasia. IFT inhibidor del factor tisular; FvW factor Von Willebrand; tPA activador de plasminógeno tisular; uPA activador de plasminógeno tipo uroquinasa; PAI inhibidor de activadores de plasminógeno. Imagen tomada y adaptada de Galli M et al.<sup>17</sup>

### Inhibidores de la coagulación

Los inhibidores de la coagulación son proteínas sanguíneas encargadas de mantener la viscosidad óptima que permita un flujo a los tejidos en condiciones fisiológicas, así mismo, evita la sobre coagulación y en el consumo desmedido de proteínas procoagulantes en situaciones de daño tisular o estasis venosa.

Como se ejemplifica en la figura 2, una vez iniciado el proceso de coagulación, también se desencadenan vías de anticoagulación en busca de sostener un balance hemostático, las células endoteliales son las principales encargadas de producir factores paracrinos y anticoagulantes para evitar el descontrol de la hemostasia.<sup>6</sup>

Factores paracrinos: se sintetizan prostaglandinas en el endotelio con el fin de producir vasodilatación local e inhibir la activación plaquetaria, por lo tanto, evita la formación de un coágulo, además estimuladas por el FII activado las células endoteliales liberan óxido nítrico (NO) que inhibe la agregación y adhesión plaquetaria.<sup>6,7,16</sup>

Factores anticoagulantes: sustancias también producidas por las células endoteliales que interactúan en los distintos procesos que están formando al fibrina, los factores anticoagulantes se describen en la tabla 1.<sup>6,7,16</sup>

<b>Tabla 1. Factores anticoagulantes.</b>	
Inhibidor de la vía del factor tisular (IFT)	Es una proteína que se une al complejo trimolecular bloqueando la actividad proteasa del FVII activada. Además se une al endotelio formando una capa anticoagulante.
Antitrombina III (ATIII)	Se une al FX activado y al FIII activado inhibiendo su acción, su actividad es potenciada por el heparán-sulfato y la heparina, sustancias presentes en la superficie de la mayoría de las células.
Trombomodulina	Un glucosaminoglicano que se une al FIII activado eliminándolo de la circulación, además se une a la proteína c
Proteína c	Se une al complejo trombomodulina-trombina activándose, una vez activa junto a su cofactor la proteína s inactivan al FV activado y al FVIII activado inhibiendo la coagulación. Es un factor dependiente de vitamina k
Proteína s	Cofactor de proteína c Es un factor dependiente de vitamina k

Adaptado de Boron W et al<sup>6</sup> y Wang M et al<sup>7</sup>.

Por último, el aclaramiento de los factores de la coagulación activados por parte de las células de Kuffer hepáticas ( macrófagos hepáticos), ayuda también a mantener la hemostasia bajo control.<sup>6</sup>

#### Fibrinolisis

Una vez que la fibrina está estable, atrapa los glóbulos rojos, los leucocitos y las plaquetas en un coágulo insoluble, el cual se encoje hasta formar un tapón por interacción de la actina y la misiona plaquetaria, inmediatamente después de que se ha desarrollado el tapón se inicia un proceso de degradación del coágulo conocido como trombólisis.<sup>6</sup>

A partir del plasminógeno por medio de una serie de enzimas incluido el tPA, el uPA, la calicreína y el FXII, se produce una proteasa de serina llamada plasmina, cuya formación se inhibe en presencia de la PAI-1 y PAI2. La plasmina, por medio de sus sitios de unión de lisina, se una a la fibrina o al fibrinógeno en sangre, así mismo, disuelve los coágulos sanguíneos al escindir y degradar la fibrina por medio de hidrolisis.<sup>17</sup>

Es importante señalar que la proteína C ( un anticoagulante) también inhibe al PAI-1 y al PAI-2, promueve así la fibrinolisis; por otra parte solo hay una sustancia que tiene como objetivo la plasmina, la alfa 2 antiplasmina (a2-AP), sintetizada en hígado, riñón y pulmón, cuándo la plasmina no está unida a la fibrina la a2-AP se una a ella y la inactiva con rapidez, si ya hay una unión plasmina - fibrina la inactivación por parte de la a2-AP no es eficaz, en otras palabras, la sola presencia de un coágulo promueve la degradación del coágulo, es decir la fibrinolisis.<sup>6,17</sup>

## CAPÍTULO 2. FARMACOLOGÍA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA.

Los fármacos antitrombóticos son de los más utilizados en países de primer mundo como los Estados Unidos de América, se utilizan, frecuentemente, para prevenir o tratar varios trastornos cardiovasculares comunes como: síndrome coronario agudo (SCA), evento cerebrovascular (ECV), enfermedad vascular periférica (EVP), fibrilación auricular (FA) y tromboembolismo venoso (TEV).<sup>18,19</sup>

Las dos clases principales de fármacos antitrombóticos existentes en el mercado son los medicamentos antiplaquetarios: que previenen o atenúan la activación plaquetaria inadvertida, la formación de coágulos y los anticoagulantes: que ralentizan la formación de coágulos, además controlan y reducen la generación de trombina.<sup>20</sup>

Mientras los medicamentos anticoagulantes son efectivos para manejar los procesos trombóticos arteriales y venosos, los medicamentos antiplaquetarios son utilizados en su mayoría para evitar procesos trombóticos arteriales.<sup>18</sup>

### Anticoagulantes

Con el envejecimiento de la población, el número de personas que requieren anticoagulación oral crónica para la prevención y el tratamiento de las enfermedades u condiciones médicas con riesgo tromboembólico ha aumentado. Las opciones para la anticoagulación en la actualidad incluyen antagonistas de la vitamina k (AVK) principalmente Warfarina, los anticoagulantes orales directos (ACODs) y el grupo de las heparinas que funcionan tanto de forma intravenosa como subcutánea.<sup>21,22</sup>

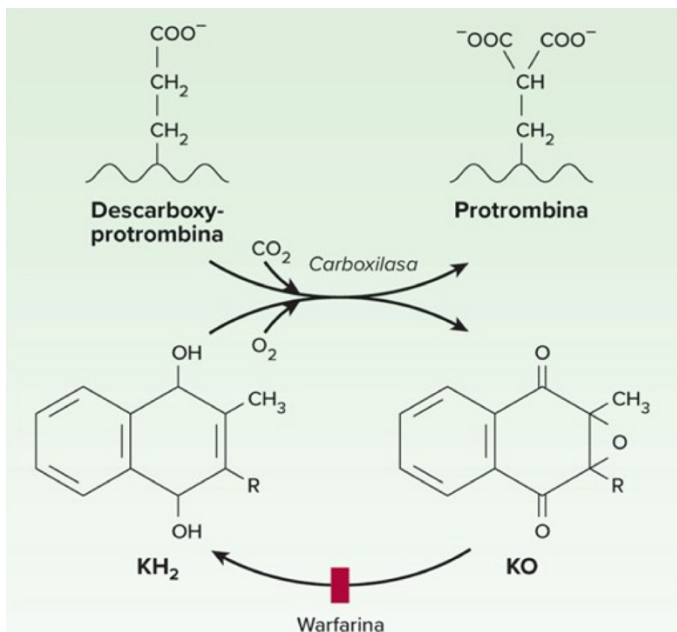
### Fármacos anti-vitamina k

Los AVK, también llamados cumarinas, han sido utilizados desde principios de 1950 cuando la FDA autorizó su uso clínico. Por muchos años, los AVK fueron el único grupo de medicamentos orales que podía administrarse de forma fiable para la anticoagulación.<sup>19</sup>

Son derivados de la 4-hidroxycumarin, la warfarina es el medicamento más frecuentemente utilizado, pues su inicio de acción y duración son predecibles, además su biodisponibilidad después de la administración oral suele ser adecuada, sin embargo la dosis de administración varía en cada persona por las diferentes farmacogenéticas y es, de momento, el único cumarínico con aprobación para su uso desde el advenimiento de los nuevos ACODs.<sup>23</sup>

Por otra parte, la warfarina y otros cumarínicos ejercen su acción farmacológica al disminuir la síntesis de los factores de la coagulación vitamina k dependientes (FII,FVII,FIX y FX), así como de las proteínas de la coagulación C y S, ya que la carboxilación de la región terminal N de estas proteínas en el hígado es necesaria para su actividad biológica y la vitamina K es el cofactor de esta carboxilación.<sup>24</sup>

La Warfarina inhibe la subunidad C1 de la enzima vitamina K epóxido reductasa, reduce la regeneración del epóxido vitamina k1, con esta acción se evita el reciclaje de la vitamina, lo que es primordial para mantener la concentración intracelular suficiente que ejerza su acción de cofactor en la carboxilación, el ciclo de la vitamina K se ejemplifica en la figura 3.<sup>18, 24</sup>



**Figura 3.** Ciclo de la vitamina K. Tomada de Vanderah T et al.<sup>18</sup>

Interconexiones metabólicas vinculadas con la síntesis de los factores de coagulación dependientes de esta vitamina. La vitamina K 1 o K 2 se activa por reducción a la forma de hidroquinona (KH<sub>2</sub>). La oxidación paso a paso al epóxido

de vitamina K (KO) está acoplada con la carboxilación de protrombina por la enzima carboxilasa. La reactivación del epóxido de vitamina K es el paso sensible a warfarina.

Según lo anterior, una vez que el cumarínico se absorbe, rápidamente alcanza su pico de concentración dentro de una la primera hora uniéndose a la albúmina en un 97%, en el hígado se metaboliza en metabolitos inactivos unidos al ácido glucurónico, se excreta por la bilis y vía renal, su vida media de eliminación es de 36 a 72 horas posterior a la administración.<sup>23</sup>

Por otra parte, el inicio de la anticoagulación se da en las primeras 8 a 12 horas, pero los factores de la coagulación preformados no sufren el efecto de la Warfarina, al final la Warfarina reduce la cantidad total de factores de coagulación dependientes de la vitamina K producidos por el hígado entre un 30% y un 50%.

Además es importante recalcar que el FVII activado y la proteína C son los primeros factores en inactivarse (aproximadamente a las 6 horas), mientras tanto, el FII activado puede tomar > 60 horas en inactivarse, lo que expone al paciente a una situación procoagulante, es la razón por la cual en estados de hipercoagulabilidad como el TVP o el TEP agudo, se inician heparinas de inmediato conjuntamente con la warfarina, lo anterior, hasta alcanzar un índice internacional normalizado (INR) en rango terapéutico. La evidencia sobre la terapia de puente con heparina se discute más adelante.<sup>18,23,24</sup>

En total, la actividad anticoagulante de la Warfarina tiene una vida media de alrededor de 5 días y puede ser monitorizada midiendo las prueba de coagulación, esencialmente el INR cuyo valor normal se acerca a 1, pero su rango terapéutico deseado varía dependiendo de la condición clínica, en otras palabras, el rango más recomendado entre 2 y 3, si el INR se eleva sobre rangos terapéuticos su vida media puede extenderse más de 5 días.<sup>18</sup>

Pese al advenimiento de las nuevas terapias de anticoagulación oral directa, la Warfarina sigue siendo un medicamento crucial para la prevención de eventos trombóticos en algunas situaciones clínicas específicas, como en pacientes con reemplazo valvular mecánico, en 2012 se llevó a cabo un ensayo clínico de fase II

(el estudio RE-ALING), el cual comparó el uso de dabigatrán (Pradaxa®) con warfarina en estos pacientes, pero fue detenido prematuramente, debido al aumento en el riesgo tromboembólico y hemorrágico del grupo de pacientes que recibió dabigatrán.<sup>25</sup>

En cuanto a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), se ha encontrado que la warfarina reduce el riesgo de presentar eventos tromboembólicos cuando esta patología no se encuentra en fase terminal o en diálisis, pero si la ERC requiere diálisis, no se ha visto un beneficio claro en la reducción de eventos trombóticos, sin embargo sí se ha documentado el aumento en el riesgo de sangrado.<sup>25</sup>

En cuanto a pacientes con insuficiencia hepática, sobre todo en estadios avanzado la medición del INR, es un problema debido a la variabilidad intrínseca los factores de la coagulación vitamina K dependientes, además estos pacientes suelen cursar con hipoalbuminemia y alteraciones del metabolismo dependientes de sistema de citocromos CYP450.<sup>26</sup>

Por lo anterior, las guías del Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana de Cardiología y el Colegio Americano de Médicos del Tórax recomiendan en pacientes con FA e insuficiencia hepática leve – moderada (clasificación Child-Pugh A o B), en ausencia de coagulopatía o trombocitopenia inducida por enfermedad hepática, no utilizar Warfarina, considerar utilizar un ACODs, si la enfermedad es leve se puede utilizar cualquier fármaco de este grupo, pero en caso de un Child-Pugh B, se prefiere evitar el rivaroxabán debido al riesgo potencial aumentado de sangrado.<sup>25</sup>

Anticoagulantes de acción directa: inhibidor directo de la trombina e inhibidores directos del FX activado.

En muchos países, los ACODs se han venido utilizando de forma más frecuente que los AVK, para la mayoría de casos en que se requiere una anticoagulación oral, su farmacocinética estable y predecible combinado a su dosificación mucho más sencilla y homogénea, así como la ausencia de un monitoreo rutinario de pruebas de coagulación los han vuelto mucho más atractivos para ser indicados por los funcionarios de la salud.<sup>27</sup>

Desde que se inició su uso, han sido sujetos de múltiples estudios con guías de manejo sometidas a constantes cambios, debido a la evidencia que va surgiendo con regularidad, a pesar de sus ventajas como grupo farmacológico, las diferencias entre cada fármaco respecto a su farmacocinética y farmacodinamia ha provocado que sea más difícil la elección del médico correcto para cada paciente según su condición clínica.<sup>28</sup>

Con la evidencia de múltiples ensayos clínicos, los ACOD han demostrado ser superiores o no inferiores a la Warfarina en situaciones clínicas como el tromboembolismo venoso y la FA no valvular, por lo tanto, se han convertido en los tratamiento de elección para el manejo de estas patologías en Europa y Estados Unidos.<sup>25, 27</sup>

Inhibidor directo de la trombina: dabigatrán (Pradaxa®)

El dabigatrán es un inhibidor oral directo del FII activado, se deriva del profármaco inactivo llamado etexilato dabigatrán, una vez absorbida se transforma rápidamente a sus formas activas, por lo tanto, su biodisponibilidad es muy baja, solo de un 6%.<sup>29</sup> Requiere de biotransformación por enzimas esterases no específicas en sangre, en este proceso se obtienen 4 sustancias farmacológicas activas de glucurónido que son entre el 10-24% de la concentración plasmática del fármaco.<sup>30</sup>

Este fármaco está aprobado para reducir el riesgo de ECV y embolismo en pacientes con FA no valvular, para el tratamiento de TVP y TEP que han sido tratados por 5 a 10 días con anticoagulantes parenterales y para reducir el riesgo de recurrencia de estas dos patologías en pacientes que ya han sido tratados.<sup>18</sup>

Depende mucho del aclaramiento renal para su eliminación (hasta un 80%), prácticamente sin transformación y pese a que no depende del sistema de citocromos CYP450, el restante 20% pasa por una glucoronidación hepática eliminándose por la bilis.

Algunos estudios han demostrado que pese a haber una falla hepática moderada (Child-Pugh B) no impresiona existir un impacto significativo en la farmacocinética o farmacodinamia, sin embargo esto depende de cada país, por ejemplo en Gran

Bretaña está contraindicado el uso de dabigatrán con falla hepática moderada, no así en los Estados Unidos.<sup>31,32</sup>

Por otra parte, en el caso de la insuficiencia renal, para pacientes con aclaramiento renal de creatinina (CrCL) < 30 ml/min, se recomienda la mitad de la dosis diaria, por lo tanto, se utiliza 75 mg dos veces al día (lo normal es 150 mg dos veces al día) y en pacientes con CrCl <15 mg/dL no se recomienda el uso de dabigatrán por el elevado riesgo de acumulación del fármaco y sangrado, en estos pacientes la semivida del fármaco puede superar por mucho las 15 horas que normalmente presenta. Además no se recomienda el uso de dabigatrán en pacientes con CrCL <30ml/min que usen concomitantemente fármacos inhibidores de la glicoproteína P (GP-P) como el ketoconazol sistémico.<sup>33,34</sup>

Otras características farmacocinéticas del dabigatrán así como sus antagonistas se encuentran contempladas en la tabla 2, el tiempo necesario para la interrupción prequirúrgica considerando el CrCL se resume en la tabla 4.

Inhibidores orales directos del FX activado.

Los ACODs emergen como una alternativa más cómoda y segura con respecto a los clásicos AVK; no precisan monitorización, poseen una ventana terapéutica más amplia y tienen menos interacciones farmacológicas, en el caso de los inhibidores directos del factor Xa, se unen al factor tanto es su forma libre como cuando se encuentra unido en el complejo protrombinasa.<sup>35</sup>

Estos fármacos tienen un rápido inicio de acción y vidas medias menores a la warfarina, el pico máximo de actividad se produce a las 2-4 horas tras su administración y tienen una semi- vida de entre 8 y 18 horas en pacientes con una función renal normal, estas drogas son suministradas en dosis fijas y no requieren monitoreo rutinario.<sup>33</sup>

Así mismo, las principales interacciones de estos fármacos se producen con los inhibidores o inductores del sistema de transporte de la GP-P o del sistema CYP3A4, su farmacocinética se resume en la tabla 2.<sup>35, 36</sup>

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas y antagonistas de los ACOD.				
	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Factor inhibido	FIIa	FXa	FXa	FXa
Biodisponibilidad %	6	100 (66-80 con estómago vacío)	60	62
T máx.; h	1-3	2-4	1-2	1-2
Semivida; horas	12-15	6-9 ( 11-13 en adultos mayores)	9-14	10-14
Metabolismo	Esterasas, hasta 20% glucoronidación (fase II)	CYP3A4/5> CYP2J2 66%	CYP3A4 30%-35% Fase I	Mínimo, Hidrólisis Fase I
Eliminación renal; %	80	36	25	50
Pruebas de coagulación alteradas	TP, TTP, TTd y ACT	TP, TTP y ACT	TP, TTP y ACT	TP, TTP y ACT
Monitorización	TTd, TP, TTP y TE	Actividad anti-Xa, TP y TTP	Actividad anti-Xa, TP y TTP	Actividad anti-Xa, TP y TTP
Antagonista	Idarucizumab 4F-CCP	Andexanet alfa 4F-CCP	Andexanet alfa 4F-CCP	Andexanet alfa 4F-CCP

Adaptado de Cabezas-Calderón et al<sup>35</sup> y Thompson A et al<sup>37</sup>

Nota: ACOD: anticoagulantes orales directos; CYP: citocromo P450; TE: tiempo de ecarina; Tmáx: tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre; TTd: tiempo de trombina diluida con plasma; 4F-CCP:

concentrado de complejo protrombínica de 4 factores; TP tiempo de protrombina; TTPa tiempo parcial de tromboplastina activa.

A modo general, se sabe que la suspensión preoperatoria de los ACODs es segura, con eventos tromboembólicos en 0,4% de los pacientes y sangrado mayor a 1,8% a los 30 días de la cirugía, pues son muchas las situaciones clínicas que pueden llevar a un paciente a requerir anticoagulación oral, sus principales indicaciones se resumen en la tabla 3.<sup>38</sup>

Tabla 3. Indicaciones para Anticoagulación oral.	
Anticoagulante	Indicaciones
Warfarina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis o tratamiento de TVP o TEP.</li> <li>• Profilaxis o tratamiento de complicaciones asociada a FA en pacientes con remplazo de válvulas cardiacas.</li> <li>• Reduce el riesgo de muerte, recurrencia de IAM, EVC o embolismo sistémico posterior a IAM</li> </ul>
Apixabán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el riesgo de ECV o embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular.</li> <li>• Tratamiento de TVP o TEP y reducción de riesgo de recurrencia posterior a terapia inicial.</li> <li>• Profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugía de rodilla o cadera.</li> </ul>
Betrixabán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis de pacientes hospitalizados con enfermedad aguda en riesgo de TVP por poca movilidad.</li> </ul>
Edoxabán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el riesgo de ECV o embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular.</li> <li>• Tratamiento de TVP o TEP 5 a 10 días posterior a terapia inicial con anticoagulantes parenteral.</li> </ul>
Rivaroxabán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el riesgo de ECV o embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de TVP o TEP y reducción de riesgo de recurrencia en pacientes que continúan en riesgo posterior a completar tratamiento inicial (al menos 6 meses)</li> <li>• Profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugía de rodilla o cadera.</li> </ul>
Dabigatrán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el riesgo de ECV o embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular.</li> <li>• Tratamiento de TVP o TEP 5 a 10 días posterior a terapia inicial con anticoagulantes parenteral.</li> <li>• Tratamiento de TVP o TEP y reducción de riesgo de recurrencia en pacientes que continúan en riesgo posterior a completar tratamiento inicial (al menos 6 meses)</li> <li>• Profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugía de rodilla o cadera.</li> </ul>

Adaptado de DeWald T et al.<sup>24</sup> y Zamora H et al.<sup>39</sup>

Varios aspectos se deben tener en consideración en el preoperatorio, entre los que destacados: el riesgo tromboembólico del paciente, el riesgo de sangrado, la vida media del ACODs y la función depurativa del paciente (función renal para todos y hepática en caso del dabigatrán y el rivaroxabán, en el caso de este último su uso no está recomendado en hepatopatía moderada Child-Pugh B en guías de manejo estadounidenses).<sup>39</sup>

Para pacientes con mínimo riesgo de sangrado (0% riesgo de sangrado a 30 días) como por ejemplo: cirugía de catarata, procedimiento dental menor o cirugía dermatológica se puede continuar la administración de los ACODs incluso el día del procedimiento. Así mismo, toda cirugía con riesgo de sangrado mayor de > 2% a 30 días se considera de riesgo mínimo, moderado o alto y las recomendaciones de suspensión de cada fármaco se resumen en la tabla 4, tomando en cuenta su aclaramiento renal de creatinina.<sup>37</sup>

Tal enfoque está basado en el protocolo PAUSE (estudio para la evaluación del uso de anticoagulación perioperatoria por sus siglas en inglés), un protocolo que tomó

3007 pacientes con fibrilación atrial y realizó pruebas de suspensión de los ACODs, en este estudio con los tiempos propuestos para suspender cada fármaco, se documentó bajo riesgo de tromboembolismo o sangrado importante, además se consideró pacientes con enfermedad renal crónica, pero se excluyó aquellos con insuficiencia renal severa (CrCL < 30 ml/min) para el uso de dabigatrán y (CrCl <25ml/min) para apixabán, debido al riesgo elevado de acumulación del fármaco y complicaciones hemorrágicas.<sup>40</sup>

<b>Tabla 4.</b> Tiempo necesario para la interrupción prequirúrgica de los anticoagulantes directos orales ajustado a la función renal.				
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Bajo/moderado riesgo de sangrado. Horas (Hrs)		Riesgo alto o incierto de sangrado.	
	Rivaroxabán, Apixabán y edoxabán.	Dabigatrán	Rivaroxabán, Apixabán y edoxabán.	Dabigatrán
>80	24 Hrs	24 Hrs	48 Hrs	48 Hrs
80-50	24 Hrs	24 Hrs	48 Hrs	48 Hrs
49-30	24 Hrs	48 Hrs	48 Hrs	96 Hrs
15-30	48 Hrs	72 Hrs	72 Hrs	120 Hrs
<15 Medir niveles	No hay datos Considerar > 48 Hrs	No hay datos Considerar > 96 Hrs	No hay datos Considerar > 72 Hrs	No hay datos

Adaptado de Thompson A et al<sup>37</sup>, Douketis JD et al<sup>40</sup> y Tomaselli GF<sup>41</sup>

Nota: en caso del Dabigatrán, si CrCL < 15 ml/min y el riesgo es alto, intermedio o desconocido, se debe considerar mucho más tiempo de suspensión (> 120 horas) o se debe hacer medición de niveles sanguíneos, con estas consideraciones se disminuye al máximo el riesgo de anticoagulación residual al momento de la cirugía y el riesgo de complicaciones hemorrágicas.<sup>41</sup>

En el estudio EMIT-AF/VTE (Manejo del Edoxabán en procedimientos diagnósticos y terapéuticos en pacientes con fibrilación atrial y trombosis venosa, por sus siglas en inglés) se obtuvieron resultados similares al estudio PAUSE, con una muestra

de 1000 pacientes tratados con edoxabán sometidos a distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, por lo tanto, se demostró una baja incidencia de sangrado mayor (0.4%) y eventos tromboembólicos agudos (0.6%) durante el periodo periprocedural.<sup>42</sup>

#### Terapia puente: Heparinas

Dado que los AKV deben suspenderse varios días previos a la cirugía para disminuir el riesgo de sangrado quirúrgico, esto expone a los pacientes a cursar de 10 a 15 días con dosis subterapéuticas de anticoagulación, la terapia de puente se denomina al acto de iniciar un fármaco anticoagulante de acción corta, que permita mantener niveles de anticoagulación deseados en pacientes de alto o muy alto riesgo de trombosis hasta pocas horas antes de la cirugía, así como reiniciar la terapia pocas horas después, esto disminuye al máximo posible el tiempo que el paciente cursa en riesgo de trombosis.<sup>19</sup>

Para los pacientes que reciben warfarina, se han realizado varios estudios con el objetivo de valorar el uso de terapia puente, uno de ellos el estudio “BRIDGE” (Puente en inglés), fue un estudio randomizado de 1884 pacientes con FA quienes posterior a suspender su tratamiento fueron colocados en dos grupos, en unos se utilizó terapia puente prequirúrgico y posquirúrgico, en otro grupo no se utilizó.<sup>3,43</sup>

Se demostró que la realización de la terapia puente en pacientes que padecen de FA con bajo riesgo tromboembólico, no disminuyó el riesgo de presentar eventos trombóticos y por otro lado, se aumentó el riesgo de sangrado perioperatorio, posteriormente en el estudio PAUSE se encontró una mayor tasa de sangrado en los pacientes quienes recibían terapia puente perioperatoria.<sup>19,38,40</sup>

De la misma manera, se realizó un segundo estudio randomizado controlado, doble ciego con 1471 pacientes con válvulas mecánicas o FA llamado PERIOP-2 (terapia puente durante el posoperatorio con heparina de bajo peso molecular [HBPM] en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo por sus siglas en inglés), se valoraron sujetos con válvula mecánica y FA o Flutter atrial que tenían una puntuación CHADS<sub>2</sub> de 2.4 en promedio.

Según lo anterior, los pacientes con múltiples válvulas mecánicas, válvulas aórticas tipo Starr-Edwards o aquellos con válvula mecánica que ya habían sufrido ECV o isquemia cerebral transitoria (ICT) fueron excluidos. Pese a que la Warfarina permanece como el tratamiento de elección en esta población, no se demostró que se lograra una reducción de riesgo de eventos tromboembólicos arteriales cuando no se realizó terapia puente e incluso al no utilizarla, se disminuyó el riesgo de sangrado mayor. Se requieren más estudios para valorar esta terapia en la población de alto riesgo (reemplazo valvular mecánicos con antecedentes de ECV o ICT)<sup>19,44,45</sup>

El estudio COMPARE (rol del Coumadin [Warfarina] en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA que se les realiza ablación por sus siglas en inglés), a saber, un estudio prospectivo aleatorizado investigó dos estrategias terapéuticas, mantener la Warfarina de forma continua durante el periodo periprocedimiento versus suspenderla y utilizar terapia puente con HBPM.

En el grupo en donde se continuó con INR en rangos de 2 a 3 se mostró una reducción de un 95% del riesgo tromboembólico, así como una disminución en el riesgo de hemorragias menores de hasta un 81%. El mayor problema de este grupo es que mucho pacientes podría presentarse al procedimiento con dosis infra o supra terapéuticos durante el procedimiento, tal situación que se ha remediado en este procedimiento en particular con el advenimiento de los ACODs.<sup>45,46</sup>

Todos los estudios recientes han documentado el hecho de que los eventos de sangrado son más frecuentes con respecto a los eventos tromboembólicos cuando se utiliza la terapia puente (13:1 en pacientes con terapia puente contra 5:1 en pacientes sin terapia puente).

Un sangrado importante se puede tomar como una complicación aceptable en aras de evitar una complicación tromboembólica, pues a largo plazo un tromboembolismo podría conllevar a mayor afectación para el paciente, sin embargo, no hay evidencia de que la terapia puente reduzca de manera importante el riesgo tromboembólico cuando.<sup>47</sup>

En la práctica, la decisión de utilizar la terapia puente debería hacerse de forma individualizada, en consideración del riesgo de sangrado, de eventos

tromboembólicos y el procedimiento a realizar. La evidencia sugiere que, para la mayoría de los pacientes, en especial aquellos con riesgo moderado o menor de tromboembolismo como aquellos con fibrilación atrial no valvular, el riesgo de presentar un evento de sangrado mayor por la terapia puente sobrepasa el beneficio de esta.<sup>48</sup>

En la actualidad, las guías de la asociación americana del corazón recomiendan la cesación temporal de la Warfarina sin terapia puente en la mayoría de los casos, con excepción de aquellos con alto riesgo, es decir, pacientes con válvula mecánica, ECV o una ICT; todo procedimiento con riesgo <2% (mínimo) de sangrado mayor a 30 días se puede realizar sin suspender la warfarina.

Se recomienda suspender la Warfarina 5 días antes de un procedimiento con riesgo > 2% de sangrado grave a 30 días e iniciar la terapia puente con heparina una vez que el INR este por debajo del límite inferior deseado, en este caso, se suspende la heparina el día previo al procedimiento.<sup>37</sup>

Desde el 2012, el Colegio Americano de Médicos del Tórax en sus guías, ya recomendaban que las terapias puente fueran realizadas con HBPM por tener un perfil de riesgo de sangrado menor a la heparina no fraccionada (HNF) y un menor costo. En aquellos pacientes con ERC o insuficiencia renal aguda (IRA) dado que la HBPM tiene una importante excreción renal cuando su CrCL sea < 30 ml/min, se les debe realizar la terapia puente con HNF para evitar el alto riesgo de sangrado por acumulo prolongado de la HBPM.<sup>43,47</sup>

En contraste con los AVK, en general no se recomienda la terapia puente en aquellos pacientes anticoagulados de base con algún ACODs, pues los resultados obtenidos en el estudio BRUISE CONTROL-1 (un estudio sobre la continuidad versus la interrupción de los ACODs a la hora de realizar un procedimiento quirúrgico, estudio randomizado controlado) demostraron que durante la implantación de dispositivos cardiacos electrónicos, que continuar los ACODs resultaba en similar incidencia de hematomas comparado con los obtenidos al suspender la terapia en el periodo periprocedural. Asociado con esto, la utilización terapia puente al suspender los ACODs se ha asociado con un incremento en el riesgo de sangrado mayor sin disminuir el riesgo tromboembólico.<sup>37,48,49</sup>

Las guías 2024 sobre el manejo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, un consenso de la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología solo recomienda la terapia puente con heparina en pacientes en tratamiento con warfarina de alto riesgo tromboembólico que serán sometidos a procedimientos quirúrgico de bajo a alto riesgo de sangrado.<sup>37</sup>

Las guías de la sociedad europea de cardiología de 2022 recomiendan considerar el tratamiento puente con heparina en la fase perioperatoria, cuando el INR está en rango infraterapéutico en pacientes con válvula mecánica o en aquellos con riesgo tromboembólico alto (reemplazo de válvula aórtica y cualquier factor de riesgo tromboembólico o de antigua generación, así como en el reemplazo de válvula mitral y tricúspide).<sup>50</sup>

Así mismo, el reinicio de la terapia anticoagulante dependerá al igual que la suspensión, del riesgo de sangrado del procedimiento quirúrgico para procedimientos de bajo riesgo/moderado riesgo, también se recomienda el inicio de la warfarina el día después e iniciar terapia puente a las 48 horas con HBPM hasta alcanzar el límite inferior del INR deseado, si el procedimiento era de alto riesgo de sangrado se recomienda iniciar la terapia puente hasta 72 horas después y suspender hasta alcanzar el límite inferior del INR deseado.<sup>37</sup>

Para pacientes sometidos a cirugía de alto riesgo de sangrado, si al juicio del cirujano en el periodo posoperatorio permanece en alto riesgo, se podría utilizar para la terapia puente HNF por tener mejor reversibilidad proveyendo menor riesgo de sangrado.<sup>47</sup> La dosificación de estos fármacos se amplía en el siguiente apartado.

#### Heparina sódica no fraccionada (HNF)

La heparina no fraccionada es un extracto de intestinos porcinos o pulmones ovinos, en donde la heparina es guardada en los mastocitos. Es una mezcla de glucosaminoglicanos altamente sulfatados con un peso molecular entre los 3000 y los 30000 dalton, además, produce su acción anticoagulante uniéndose a la proteasa de serina llamada Antitrombina III (ATIII), en la figura 4 se ejemplifica su mecanismo de acción.<sup>23</sup>

Es una excelente opción terapéutica cuando se necesita una anticoagulación rápida, pues suministrada de forma intravenosa tiene un corto inicio de acción y una vez unida a la ATIII, el FX activado y el FII activado se vuelven hasta 10 veces más sensible a la inhibición por el complejo Heparina/ATIII, por un aumento de la acción catalítica de ATIII de hasta 1000 veces. EL manejo con la HNF debe ser monitorizado con pruebas de coagulación, y se debe medir el tiempo parcial de tromboplastina (TTP), se considera como rango terapéutico 2 veces el valor normal, en la tabla 5 se amplían aspectos de su farmacocinética. <sup>24,51</sup>

Así pues, la respuesta obtenida entre pacientes tratados con HNF es muy variable, esto fue que se demostró el estudio ExtRACT TIMI 25 (enoxaparina y trombólisis en reperfusión para IAM por sus siglas en inglés), en donde se comparó la HBPM contra la HNF en el tratamiento de pacientes con IAM. En este estudio se documentó que, pese a una adecuada adherencia al tratamiento, solo en alrededor de 34 % de los pacientes se lograron rangos terapéuticos adecuados, por ejemplo 13% estaban en rangos bajos (<1.25 veces el control) y 16 % muy alto (2.75% el control). <sup>51,52</sup>

Por otra parte, la HNF se puede administrar de forma intravenosa con una bomba de infusión continua, primero se coloca un bolo de inyección inicial de 80–100 unidades/kg y después se inicia a infusión a una dosis de 15 a 22 unidades/kg por hora para mantener la actividad anti-Xa en el rango terapéutico deseado, por lo general > 0.3 mg/ml. La profilaxis en dosis bajas se logra con la administración subcutánea de heparina, 5000 unidades cada 8 a 12 horas. Debido al peligro de la formación de hematomas no se debe administrar heparina por vía intramuscular y a diferencia de la HBPM, no se ve afectada en la ERC o en la IRA. <sup>18</sup>

#### Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

La heparina de bajo peso molecular (2000-6000 dalton), presenta mayor biodisponibilidad y duración de acción que la HNF, en consecuencia sus dosis pueden ser suministradas en una frecuencia menor ( una o dos veces al día) y se suministra de forma subcutánea. <sup>18</sup>

Es un derivado de la HNF, se fragmenta esta molécula en otras más pequeñas por un proceso químico de despolimerización en el cual también se modifican varias de sus propiedades. Al igual que la HNF juega un papel importante en la inhibición de factores de coagulación mediada por ATIII, sin embargo 50%-75% de las cadenas son demasiado pequeñas y experimentan una progresiva pérdida de capacidad para catalizar la inhibición del FII activado, por tanto, su acción es más selectiva con inhibidor de FX activado.<sup>24</sup>

En esa misma línea, la dosificación de la HBPM en caso de terapia puente varía según el riesgo de trombosis del paciente, ante un alto riesgo se utilizan dosis plenas de anticoagulación (1mg / kg) subcutáneos dos veces al día, en caso de riesgo moderado o menor se puede utilizar una dosis de 40 mg subcutáneos dos veces al día o 1,5 mg/kg día; si el paciente presenta bajo riesgo de trombosis no se requiere de terapia profiláctica, pero en pacientes en los que se utilizará profilaxis por riesgo de TVP se utilizan 40 mg subcutáneos una vez al día.<sup>4,47,48,53</sup>

Como ya fue mencionado anteriormente, la HBPM se acumula en paciente con CrCL <30ml/min y esto aumenta el riesgo de sangrado. Esto ha sido documentado en varios estudios (pese a ser estudios de principios de siglo), en el estudio Schmidt et se documentó que la HBPM es más segura que la HNF en muchos escenarios clínicos, sin embargo en ERC y en IRA su uso está limitado por la bioacumulación.<sup>54</sup> Por su parte, en el estudio Hammerstingl y Omran se sugiere que el uso reducido de HBPM en la terapia puente en pacientes con ERC o IRA no afecta la eficacia en cuando a riesgo tromboembólico, pero si se documentó mayor riesgo de sangrado en aquellos con CrCl < 30 ml/min, se aconseja el monitoreo de los niveles de Anti-Xa para ajuste de la dosis.<sup>36,55</sup>

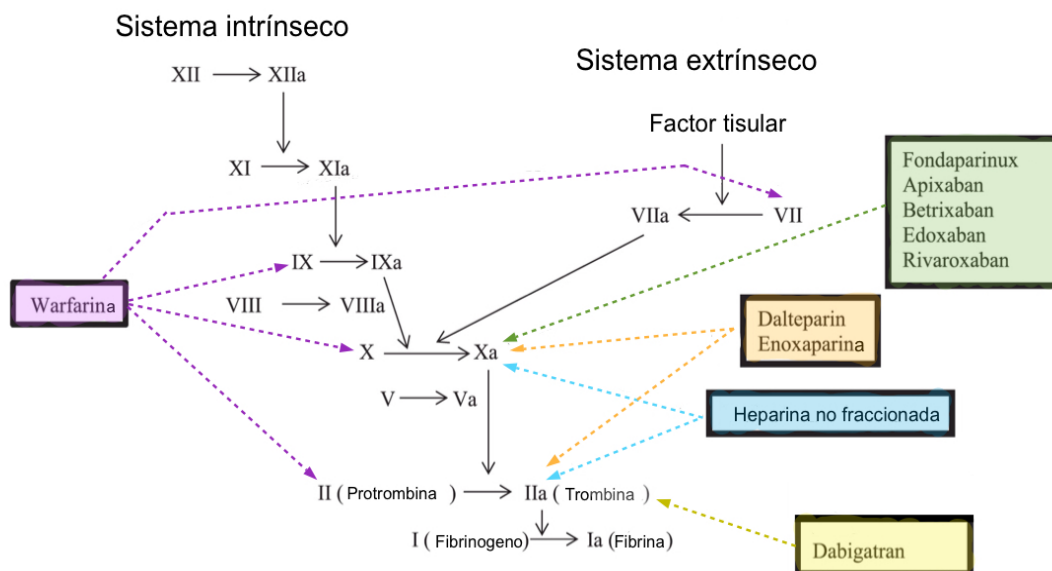
En el estudio de Hornung et al. también se investigó los efectos de la reducción preventiva de la dosis de HBPM en pacientes con disfunción renal, con una reducción del 25% en pacientes con eGFR entre 30 y 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y del 50% en aquellos con eGFR <30 mL/min/1.73m, por lo tanto, llevó a niveles adecuados de anti-Xa a solo el 19% de los pacientes.

A pesar de esto, no se encontró una asociación significativa entre los niveles de anti-Xa y los eventos hemorrágicos, trombóticos o la mortalidad, por lo tanto, es

posible que monitorizar el factor anti-Xa puede ser útil, sin embargo, no siempre predictiva de los resultados clínicos.<sup>56</sup>

Otro importante tema en consideración, corresponde a aquellos pacientes con plaquetopenia, en aquellos pacientes con <100 mil plaquetas, administrar HBPM es un tema complejo, aunque tradicionalmente se ha recomendado un umbral de plaquetas de al menos 50 mil para el uso seguro de anticoagulantes, hay evidencia que indica que podría ser seguro administrar HBPM incluso con recuentos de plaquetas tan bajos como 30 mil en ciertos contextos clínicos, sin embargo en el contexto de un paciente que va a ser llevado a sala de operaciones, se debe tomar en consideración el riesgo de sangrado que esto implicaría por lo que se debe individualizar cada caso.<sup>57</sup>

Existen otros inhibidores directos del FX activado intravenosos como el Fondaparinux, a saber fue el primer agente de la familia de los inhibidores selectivos de FX activado, es una molécula pequeña sintetizada químicamente de un pentasacárido sulfatado presente en la HBPM, una vez absorbida se une a la ATIII, modifica su conformación molecular incrementando su afinidad por el FX activado, otras características farmacocinéticas de las heparinas se amplían en la tabla 5, además el mecanismo de acción de los medicamentos anticoagulantes orales y parenterales se esquematiza en la figura 4. <sup>18,24</sup>



**Figura 4.** Esquema del mecanismo de acción de los fármacos anticoagulantes. Imagen tomada y adaptada de Dewald et al.<sup>24</sup>

<b>Tabla 5.</b> Heparinas e inhibidor directo del FX activado parenteral.			
	HBPM	HNF	Fondaparinux
Administración	Subcutáneo o intravenoso	Subcutáneo o intravenoso	Subcutáneo o intravenoso
Indicaciones	Múltiples: trombo profilaxis de TVP y TEP, SCA. Artroplastia total de cadera y rodilla.	Similar a HBPM	Trombo profilaxis y tratamiento de TEP
Monitoreo	Actividad en plasma del factor anti-Xa. ACT.	TTP; Actividad en plasma del factor anti-Xa.	Actividad en plasma del factor anti-Xa.

		ACT.	
Tiempo de suspensión prequirúrgica	Al menos 12 horas. Considerar más tiempo en falla renal. Si se encuentra prolongado no hay reversión.	4-6 horas previo al procedimiento. Se puede continuar en cirugía cardiaca y se puede hacer reversión con protamina.	Vida media larga 17-21horas. Suspender al menos 2 días antes o más si hay falla renal.

Adaptado de Rathmell et al<sup>23</sup> y Vanderah T et al.<sup>18</sup>

### Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios son fármacos utilizados como monoterapia o en combinación entre ellos, representan un pilar fundamental del manejo y prevención de eventos cardíacos y vasculares. Al tener en cuenta que la enfermedad arterial coronaria (EAC) y el ECV representan las causas más relevantes de mortalidad a nivel mundial, es frecuente que se encuentre con este tipo de fármacos en el período perioperatorio.<sup>58</sup>

Por otra parte, el ácido acetil salicílico (AAS) es el pilar del tratamiento de estos pacientes y por muchos años fue el único fármaco antiagregante plaquetario con el que se contó, sin embargo nuevas drogas se han ido introduciendo cada vez con mayor frecuencia, entre ellas destacan los antagonistas del receptor de adenosina difosfato (ADP) llamado P2Y<sub>12</sub>, como el Clopidogrel, Prasugrel y el Ticagrelor, además de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Todos estos fármacos se utilizan de forma frecuente en conjunto con el AAS para alterar la función plaquetaria y prevenir eventos trombóticos.<sup>19,58</sup>

### Aspirina

El AAS posterior a su administración oral o intravenosa, ejerce su efecto de antiagregación plaquetaria al unirse de forma irreversible a la enzima COX-1, de esta manera se inhibe la producción de TXA<sub>2</sub> en el ciclo del ácido araquidónico, a

saber es esencial para la activación de las plaquetas mediado por el receptor de tromboxano – prostanoide.<sup>19</sup>

La aspirina vía oral es rápidamente absorbida y su efecto antiplaquetario comienza en unos 60 minutos posteriores a la ingesta, tiene una vida media de 15 a 20 minutos, pero a pesar de sufrir un rápido aclaramiento del cuerpo, el efecto de la aspirina sobre las plaquetas es irreversible durante toda la vida media de estas ( de 7 a 10 días).<sup>52</sup>

En aquellos pacientes a quienes se les realiza una suspensión temporal de su tratamiento, se les recomienda reiniciar al día siguiente del procedimiento quirúrgico, cuando ya se cuenta con una adecuada hemostasia.<sup>23</sup>

El Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda la suspensión del AAS 7 días antes de un procedimiento quirúrgico para minimizar el riesgo trombótico, las guías para el manejo perioperatorio cardiovascular de cirugías no cardíacas de la Asociación Americana del Corazón establecen que el tiempo mínimo puede ser incluso de 4 días pese a tener un efecto irreversible, esta es una recomendación condicional y basada en evidencia de baja certeza que debe adaptarse según las circunstancias de cada caso y el riesgo de sangrado específico de cada paciente.<sup>37,48</sup>

En la actualidad, es cada vez más frecuente el uso de aspirina como tratamiento indispensable de varias patologías trombóticas, además pese a ser un tema controversial, son muchos los pacientes a los cuales se les receta aspirina como prevención primaria de IAM por tener riesgo cardiovascular, pese a que la evidencia científica actual, se sugiere que el beneficio neto de esta práctica es limitado y que el riesgo de sangrado mayor gastrointestinal o intracraneal puede superar el beneficio de la reducción del riesgo de un evento tromboembólico.<sup>59</sup>

También son cada vez más frecuentes los pacientes que pueden presentarse a sala de operaciones con terapias de antiagregación plaquetaria dual (TAPD) (aspirina + un inhibidor del receptor ADP P2Y12) indicados, sobre todo, en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) y procedimientos de revascularización coronaria con endoprótesis vascular o una terapia triple ( aspirina + un inhibidor de receptor de ADP P2Y12 + un anticoagulante oral) en pacientes con fibrilación atrial

que requiere anticoagulación y recientemente presentaron un SCA o fueron sometidos a una angiografía coronaria, esto complica el manejo adecuado de su hemostasia en caso de requerir un procedimiento quirúrgico no postergable.<sup>60</sup>

En estos pacientes con EAC y en terapia de antiagregación, un equipo multidisciplinario es quien debe analizar, cuidadosamente, el caso antes de tomar la decisión de realizar o no una cirugía no cardíaca electiva, pues son muchos los factores por considerar previo al procedimiento, además se debe sobre pesar muy bien el riesgo de sangrado, trombosis y consecuencias de retrasar la cirugía.<sup>37</sup>

En cuanto a los pacientes que recientemente sufrieron un IAM y se les realizó una angioplastia coronaria con balón, pero no se les colocó una endoprótesis, la evidencia científica sugiere esperar al menos 14 días antes de realizar una cirugía no cardíaca electiva, sin embargo, si se les colocó una endoprótesis de metal desnudo, la literatura sugiere esperar al menos 30 días antes de realizar el procedimiento.<sup>61</sup>

En el caso de que el paciente cuente con una endoprótesis liberadora de medicamento colocado por EAC, se recomienda atrasar el procedimiento durante 6 meses, sin embargo si el riesgo de no realizar la cirugía supera el riesgo de trombosis de la endoprótesis la cirugía puede considerarse después de 3 meses. Todo esto porque si se interrumpe en estos pacientes la terapia antiagregante plaquetaria de forma temprana, se aumenta el riesgo de trombosis de la endoprótesis coronaria.<sup>37,61</sup>

Para los pacientes a los que posterior a un IAM se les realizó coronariografía percutánea y se les colocó una endoprótesis liberadora de medicamento, si deben ser sometidos a una cirugía no cardíaca electiva, esta se debería retrasar al menos por 12 meses.<sup>37,62</sup>

En pacientes con TAPD, se recomienda mantener la aspirina si es posible ( de 75mg a 100mg día) durante el periodo perioperatorio, en tanto que se suspende los inhibidores del receptor de ADP P2Y12, especialmente si la endoprótesis fue colocada de 3 a 12 meses previos.

En el caso que la endoprótesis sea de metal desnudo y el procedimiento deba realizarse en los primeros 30 días o la endoprótesis libere medicamento y el

procedimiento deba realizarse en los primeros 3 meses, la terapia dual debería continuarse a menos que el riesgo de sangrado sobrepase el riesgo de trombosis de la endoprótesis, en caso de que la aspirina no sea bien tolerada o el riesgo de sangrado sea aceptable se puede considerar continuar la terapia con el inhibidor del receptor ADP P2Y<sub>12</sub>.<sup>37,49,63,64</sup>

En un reciente estudio transversal de Glance L et al, se evaluó más de 5 millones de cirugías realizadas en un periodo de 5 años, para analizar el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales adversos mayores, así como la mortalidad posoperatoria después de la revascularización coronaria en pacientes que sufrieron IAM sin elevación del segmento ST.

Se documentó que el riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares mayores, se estabiliza después de 30 días en los pacientes a los que se les realizó cualquier tipo de revascularización (90 días en los que, específicamente, se les colocó una endoprótesis liberadora de medicamento), pero este riesgo aumenta nuevamente después de 180 días. Por lo tanto, en casos en los cuales no se puede prolongar la cirugía, esperar al periodo entre los 90 y 180 días para realizar la cirugía no cardíaca podría ser más seguro que hacerlo después de los 180 días en pacientes con antecedente de IAM sin elevación del ST y endoprótesis coronaria, sin embargo la evidencia clase 1 para los casos con endoprótesis coronaria liberadora de medicamento requiere retrasar la cirugía hasta > 12 meses según las guías de Asociación Americana del Corazón.<sup>37, 65</sup>

En este estudio de Glance L et al, la mortalidad en los pacientes revascularizados se comportó similar al riesgo de eventos cardiovasculares mayores, pero para aquellos pacientes que no fueron revascularizados, el riesgo de efectos adversos mayores y mortalidad no se estabilizó.<sup>65</sup>

En el año 2013 finalizó el estudio POISE-2 (evaluación de la isquemia perioperatorio – 2 por sus siglas en inglés), un estudio en el cual a 10010 pacientes programados para cirugías no cardiovasculares con riesgo cardiovascular (historia de arterioesclerosis), se les asignó AAS o placebo de forma randomizada, a los pacientes se les inició 200 mg de AAS o se les continuo, los resultados demostraron que administrar el AAS de forma perioperatorio no reduce, significativamente, el

riesgo de muerte o infarto al miocardio no fatal ( 7% contra 7.1% con cociente de riesgo 0.99 (95% intervalo de confianza con P= 0.92), sin embargo, se incrementó en 23% el riesgo de sangrado mayor, hallazgos que refuerzan la evidencia en contra de suministrar AAS para prevención primaria.<sup>37,48,59</sup>

En pacientes que requieren la terapia con AAS la decisión de suspender o continuar ,el fármaco se debe individualizar, las guías recomiendan que la aspirina debe permanecer si el riesgo de trombosis es mayor al de presentar un evento de sangrado, por el contrario, en aquellos pacientes sin alto riesgo de trombosis, suspender la aspirina es la mejor indicación para disminuir el riesgo de complicaciones por sangrado mayor.<sup>37,48</sup>

Inhibidores del receptor de ADP P2Y12.

Los inhibidores del receptor de ADP llamado P2Y12, son Tienopiridinas que evitan la agregación plaquetaria al bloquear la acción de este receptor. Los que se utilizados actualmente son el Clopidogrel (Plavix ®), Prasugrel (Effient ®), ticagrelor (Brilinta ®) y el cangrelor (Kengreal ®), licenciado de forma reciente.<sup>58,66</sup>

La elección del inhibidor de P2Y12 depende de varios factores, por ejemplo, el Prasugrel y el Ticagrelor han demostrado ser más eficaces que el Clopidogrel en cuanto a riesgo de trombosis pero a costa de mayor riesgo de sangrado, además existen dos fármacos en desarrollo (Vicagrel y Selatogrel) que buscan la mejoraría las limitaciones actuales de los tratamientos disponibles, pues la antiagregación del Clopidogrel y el Prasugrel es irreversible. Las características farmacológicas de estas drogas se resumen en la Tabla 6.<sup>67</sup>

Tabla 6. Características farmacológicas de las Tienopiridinas.				
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Vía de administración	oral	oral	oral	endovenoso
Biodisponibilidad	50%	80%	36%	100%
Tiempo para pico plasmático	1 hora	30 minutos	1.5 horas	segundos
Vida media	8 horas	7 horas	7 horas	2 a 5 minutos

Reversibilidad de inhibición plaquetaria	no	no	sí	sí
Tiempo recomendado para suspensión quirúrgica	5 a 7 días	7 a 10 días	3 a 5 días	1 a 6 horas

Adaptado de Zamora H et al <sup>58</sup> y Nazar J et al. <sup>66</sup>

A diferencia de los pacientes con enfermedad coronaria y riesgo cardiovascular, en los pacientes que han sufrido un evento cerebrovascular isquémico, el clopidogrel ha demostrado ser más efectivo como monoterapia para la prevención de recurrencia con respecto a los pacientes tratados con AAS, con un perfil favorable en términos de hemorragia intracraneal y eventos hemorrágicos mayores. Por tanto en estos pacientes se utiliza una TAPD beneficiosa solo en el corto plazo, mientras tanto, la monoterapia a largo plazo puede ser preferible con clopidogrel, especialmente en pacientes adultos mayores.<sup>68</sup>

En el caso de los inhibidores de la P2Y12 los tiempos de suspensión prequirúrgica más recomendados se encuentran descritos en la tabla 6, pero al igual que con la aspirina, la gestión perioperatoria puede variar según el tipo de cirugía y el perfil de riesgo del paciente, aunque la interrupción del fármaco cumpla los tiempos de seguridad, es una práctica sugerida a fin de minimizar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.<sup>37,48</sup>

En el caso de la terapia de antiagregación plaquetaria, la terapia puente ha sido valorada en algunos casos particulares, con el advenimiento del cangrelor, un medicamento intravenoso, de acción corta y que permite la antiagregación reversible; ahora bien, en un estudio de cohorte con 41 pacientes de Salgia et al <sup>69</sup>, se utilizó el cangrelor como terapia puente para pacientes con TAPD sometidos a procedimientos invasivos cardiacos y no cardiacos, por ende, ha mostrado un perfil de seguridad razonable a eventos hemorrágicos menores y un bajo riesgo de eventos trombóticos.

Como terapia puente, el cangrelor mostró ser efectivo y seguro en un muy pequeño estudio de serie de dos casos de Sucar et al <sup>70</sup>, en donde dos pacientes con

endoprótesis coronarias recientes fueron sometidos a trasplante hepático, no se documentó complicaciones trombóticas o hemorrágicas significativas, se usó a dosis de 0.75 mcg /kg/min, estos pacientes estaban siendo tratados con TAPD antes del procedimientos y posteriormente se les regreso a su terapia.

Al día de hoy, la guías no recomiendan esta práctica de forma rutinaria, pues se considera que en pacientes con antecedente de angiografía coronaria que requieren un procedimiento quirúrgico no aplazable y se encuentran en TAPD ( en el periodo de 1 a 6 meses), el uso del tratamiento antiagregante plaquetario intravenoso como puente no se ha estudiado adecuadamente.

En el estudio BRIDGE (terapia puente antiagregante plaquetario con cangrelor en pacientes sometido a cirugía cardiaca por sus siglas en inglés) se evaluó la interrupción del tratamiento antiagregante plaquetario oral con inhibidores de P2Y12 y el uso posterior de cangrelor frente a placebo, demostrándose una mayor inhibición plaquetaria sin riesgo excesivo de hemorragias mayores. El ensayo MONET BRIDGE (continuación de la terapia antiagregante plaquetaria en pacientes sometidos a cirugía) está actualmente en marcha, evaluando al cangrelor como estrategia puente en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca en los 12 meses siguientes a una angiografía coronaria; no existen datos establecidos sobre el uso de inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA como estrategia puente se reserva para muy pocos casos de elevado riesgo trombótico en procedimientos quirúrgicos cardiacos, en cirugía no cardiaca no es recomendable en la actualidad por las guías americanas.<sup>37,48</sup>

Sin embargo, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sugieren que el cambio a tratamiento intravenoso (con eptifibatida/tirofibán o cangrelor), puede aplicarse a casos raros en los cuales no se puede suspender el TAPD antes de la cirugía no cardiaca (p. ej., pacientes con riesgo muy alto de trombosis de la endoprótesis coronaria, historia de infarto de miocardio recurrente o angiografía coronaria reciente).<sup>50</sup>

Inhibidores de la recaptación de la adenosina (Inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA)

Un gran avance en el manejo de la enfermedad cardiovascular isquémica fue el desarrollo de los inhibidores de la recaptación de adenosina por medio del receptor GP IIb/IIIa, sus antagonistas abciximab (Reopro ®), eptifibatida (Integrilin ®) y el más conocido tirofibán (Aggrastat ®), de estos, algunos se unen al receptor y otros inhiben de manera competitiva el receptor correspondiente de fibrinógeno importante para la agregación plaquetaria.<sup>23</sup>

Por su parte, abciximab es un anticuerpo de ratón humanizado, es el que presenta la mayor afinidad por el receptor GP IIb/IIIa de los anteriormente mencionados. Tiene una vida plasmática corta, pero una acción biológica más larga. Tirofibán y eptifibatida son inhibidores de la GP IIb/IIIa sintéticos, unidos de forma reversible y rápida a este receptor.<sup>66</sup>

En múltiples estudios clínico se ha demostrado la efectividad de estas drogas para inhibir la agregación plaquetaria, pues reduce el riesgo de los procesos isquémicos como los IAM o los EVC, sin embargo esto de manera transitoria y administrados de forma intravenosa, ya que en un metaanálisis de estudios clínicos de fase III en 2001, se mostró un aumento del 31% en la mortalidad de los pacientes tratados con estos inhibidores de forma oral, por lo tanto, en la actualidad no es seguro ni esta recomendado su uso en la práctica clínica a largo plazo por la vía enteral.<sup>23,71</sup>

Por su vida media corta, también se utilizan como forma de terapia puente antiagregante en caso de pacientes que estén utilizando TAPD al momento de una cirugía y requieran interrupción de esta, sin embargo no de forma rutinaria, solo en aquellos pacientes con alto riesgo trombótico como a los que recientemente se le ha colocado endoprótesis coronaria en regiones críticas, de momento solo recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>50</sup>

El tiempo necesario para una agregación plaquetaria normal, luego de la suspensión de estas drogas varía desde las 8 horas en el caso de tirofibán y eptifibatida, hasta 24 a 48 horas en el caso de abciximab, se amplían las propiedades de estos medicamentos en la tabla 7.<sup>66</sup>

Tabla 7. propiedades de los inhibidores de la GP IIb/IIIa			
Droga	Abciximab	Eptifibatida	Tirofibán
estructura	cuerpos monoclonales	péptido	no péptido
vía de administración	intravenoso	intravenoso	intravenoso
vida media (h)	12 - 24	2 - 4	2 - 4
eliminación	proteasas plasmáticas	renal	renal ( 30% - 60%) biliar ( 40% - 70%)
usos clínicos	IAM cateterismo cardiaco	IAM cateterismo cardiaco	IAM
Suspender antes de cirugía (h)	72	24	24
Prolongación PT/PTT	No	No	No
Antídoto	Diálisis	Diálisis	Diálisis

Adaptado de Zamora H et al <sup>58</sup> y Nazar J et al. <sup>66</sup>

## CAPÍTULO 3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO Y EL RIESGO DE SANGRADO.

Riesgo trombótico.

Hay factores que condicionan un incremento en el riesgo de presentar un fenómeno tromboembólico tras la suspensión de un fármaco anticoagulante, estas se pueden clasificar en alto, medio y bajo en función de la probabilidad de que se produzca un evento tromboembólico anual (tanto arterial como venoso): > 10%, entre el 5% y 10% moderado y < 5% leve respectivamente y se resumen el riesgo para pacientes con terapia anticoagulante en la tabla 8.<sup>35, 72</sup>

Tabla 8. Estratificación del riesgo tromboembólico de los pacientes en tratamiento anticoagulante			
Riesgo	Tromboembolismo venoso	Fibrilación auricular	Válvula cardiaca mecánica
Alto	-Reciente < 90 días -Neoplasia maligna -Trombofilia grave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de proteína C/S</li> <li>• Déficit de antitrombina</li> <li>• Deficiencia factor V de Leiden</li> <li>• Síndrome antifosfolípido</li> <li>• &gt; 1 tipo de trombofilia</li> <li>• Trombo en VI (&lt;3 meses)</li> </ul>	-CHADS2 de 5 o 6 -CHA2DS2-VASc de 7 a 9 -ECV < 90 días Valvulopatía reumática mitral	Mitral o tricúspidea. Aórtica con válvula monodisco. Múltiples válvulas mecánicas ECV o ICT reciente (<3 meses)
Medio	TEV 3-12 meses previos TEV recurrente	CHA2DS2-VASc de 5-6 ECV/ICT >3 meses	Posición aórtica + 1 FR: FA, ECV/ICT previo > 6 meses, DM, IC, edad > 75 años

Leve	TEV > 12 meses	CHA2DS2-VASc de 1-4 sin historia de ictus previo	Posición aórtica sin FR
------	----------------	--	-------------------------

Adaptado de Cabezas-Calderón et al.<sup>35</sup> Thomson et al.<sup>37</sup> y Vivas et al.<sup>72</sup>

Nota: DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FR: factor de riesgo; IC: insuficiencia cardiaca; TEV: tromboembolia venosa; ECV: evento cerebrovascular; ICT: isquemia cerebral transitoria

Históricamente, la escala de CHADS<sub>2</sub> se ha utilizado para establecer el riesgo de trombosis y eventos tromboembólicos secundarios a la FA no valvular y, por ende, establecer cuándo un paciente requiere o no de inicio de terapia de anticoagulación oral. En la actualidad, se recomienda de la misma forma la clasificación de CHADS<sub>2</sub>-VASc tanto para FA no valvular como para riesgo de ECV, la mayoría de guías consensuan el hecho de que una puntuación de 2 o más implica la necesidad de terapia anticoagulante, pero no existe un acuerdo en cuanto al inicio de la terapia en aquellos pacientes con solo 1 punto.

Otro uso dado a estas guías, estima el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos.<sup>37, 73</sup>

La clasificación CHADS<sub>2</sub>-VASc toma en cuenta:

- 1 punto para: insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad 65-74 años y enfermedad vascular (arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica o placa de aorta complicada)
- 2 puntos para: edad  $\geq$  75 años, antecedentes de ictus o evento isquémico cerebral transitorio y embolia periférica.

$\geq$  7 pts es grave, entre 5 pts y 6 pts es moderado y  $<$  4 leve.<sup>41, 72</sup>

También existen situaciones clínicas con alto riesgo tromboembólico para pacientes con terapia de antiagregación plaquetaria, pero en este contexto el riesgo cambia con el pasar del tiempo, en dependencia de cada situación clínica o la intervención que haya recibido el paciente, la estratificación de riesgo se resumen en la tabla 9.<sup>72</sup>

Tabla 9. Estratificación del riesgo trombótico de los pacientes en tratamiento antiagregante.				
Riesgo	Evolución en meses	Motivo de la antiagregación		
		ECE	ECV	EAP
Alto	< 3	ICP + EM/EFA/BLF o CRC	isquémico	Evento agudo vascular periférico + revascularización con EFA o en oclusiones crónicas
Medio	3 a 6			
Bajo	>6			
En el caso del SCA				
Alto	< 3	Tratamiento médico		
Medio	3-6			
Bajo	>6			
Alto	< 6	ICP + EM/EFA/BLF, CRC, o si la ICP conlleva más de uno de los siguientes factores de riesgo: ECV/ ICT previo, DM, IRC, FEVI < 30%, procedimiento complejo (endoprótesis larga, múltiples, bifurcaciones, TCI, vasos únicos, solapamiento, vasos < 2,5 mm o injertos de vena safena)		
Medio	6-12			
Bajo	>12			
Alto	<12	ICP + EFA de primera generación (rapamicina, paclitaxel) y endoprótesis con armazón vascular bioabsorbible.		
Medio	>12			

Adaptado de Vivas et al.<sup>72</sup> Nota: ECE: enfermedad coronaria estable; ICT: isquemia cerebral transitorio; EAP: enfermedad arterial periférica; BLF: balón liberador de fármaco; CRC: cirugía de revascularización coronaria; DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria

percutánea; EFA: endoprótesis farmacoactiva; EM: endoprótesis metálica; TCI: tronco coronario izquierdo. En todos estos pacientes el riesgo trombótico es especialmente alto durante el primer mes.

Además, existe una escala ampliamente utilizada para evaluar el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes quirúrgicos, la escala de riesgo Caprini . Se basa en un sistema de puntuación que considera múltiples factores de riesgo que se expuestos en la tabla 10, en donde cada una de las variables recibe un puntaje que al final suma determinando un riesgo, en este caso se utiliza las categorías de riesgo determinadas por la universidad de Michigan.<sup>74,75</sup>

Tabla 10. Cálculo de la escala de riesgo ajustado de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos. Escala CAPRINI	
Nivel de riesgo	Puntaje por variable
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad 41-60 años</li> <li>- Cirugía menor (duración menor de 45 min)</li> <li>- IMC &gt; 25 kg/m?</li> <li>- Edema en los miembros inferiores</li> <li>- Varices en los miembros inferiores</li> <li>- Embarazo o puerperio (1 mes)</li> <li>- Antecedente de abortos no explicados o repetidos (más de 3)</li> <li>- Anticoncepción oral o terapia hormonal sustitutiva</li> <li>- Sepsis (&lt; 1 mes)</li> <li>- Neumopatía grave, incluida neumonía (&lt; 1 mes)</li> <li>- Alteraciones funcionales de los pulmones Infarto agudo de miocardio diagnostico o agudización de la insuficiencia cardiaca</li> <li>- (&lt; 1 mes)</li> <li>- Antecedente de enfermedad intestinal inflamatoria</li> <li>- Enfermo en tratamiento conservador, encamado</li> </ul>	1 punto

- COVID-19 asintomático	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad 61-74 años</li> <li>- Intervención artroscópica</li> <li>- Cirugía mayor abierta (&gt; 45 min)</li> <li>- Intervención laparoscópica (&gt; 45 min)</li> <li>- Neoplasia maligna</li> <li>- Encamamiento (&gt; 72 h)</li> <li>- Inmovilización de la extremidad con escayola (&lt; 1 mes)</li> <li>- Catéter venoso central (&lt; 1 mes)</li> </ul>	2 puntos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &gt; 75 años</li> <li>- Antecedente de ETV</li> <li>- Antecedente familiar de ETV</li> <li>- Déficit de antitrombina, de proteína C o de proteína S</li> <li>- Portador del factor V Leiden</li> <li>- Mutación G20210A del gen de la protrombina</li> <li>- Anticoagulante lúpico</li> <li>- Anticuerpos anticardiopina</li> <li>- Anticuerpos contra 32 glucoproteína</li> <li>- Trombocitopenia inducida por heparina</li> <li>- Otra trombofilia congénita o adquirida</li> </ul>	3 puntos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECV (&lt; 1 mes)</li> <li>- Artroplastia articular de cadera o rodilla</li> <li>- Fractura de los huesos de la pelvis, fémur o tibia</li> <li>- Politraumatismo</li> <li>- Lesión aguda de la medula espinal (&lt; 1 mes)</li> </ul>	5 puntos
Categorías de la escala de Caprini definidas por la universidad de Michigan.	
Resultado de la escala Caprini	Categoría de riesgo de TV
0-2	Bajo riesgo
3-4	Moderado riesgo
4-5	Alto riesgo
7-8	Altísimo riesgo

>8	Super alto riesgo.
----	--------------------

Adaptado de Wilson S et al.<sup>75</sup> Nota: IMC: índice de masa corporal; ETV: enfermedad trombótica venosa.

Riesgo de sangrado quirúrgico.

Tan importante es el establecimiento del riesgo tromboembólico al suspender el tratamiento antitrombótico, como establecer el riesgo de sangrado quirúrgico de un paciente antes de que sea sometido a un procedimiento quirúrgico, en consecuencia, son muchas las clasificaciones de riesgo desarrolladas en la historia, pero de forma genérica, la más ampliamente utilizada es la clasificación de HAS-BLED.<sup>73</sup>

Esta clasificación es una herramienta utilizada para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados, especialmente, aquellos con FA no valvular que reciben warfarina y aunque no es específicamente diseñada para evaluar el riesgo de sangrado perioperatorio, asimismo, se utiliza en la práctica clínica para identificar factores de riesgo en pacientes que se sometidos a cirugía no cardíaca.<sup>37, 74</sup>

En el contexto de pacientes anticoagulados, cuando es requerido suspender la terapia para procedimientos quirúrgicos, este puntaje ha demostrado ser predictivo de eventos hemorrágicos, sobre todo, cuando su puntaje es mayor a >3, se asocia con un riesgo significativamente mayor de sangrado, con un coeficiente de riesgo de 11.8, en otras palabras, siendo altamente predictiva, sin embargo, su capacidad para discriminar eventos hemorrágicos perioperatorios no es exacta, por tal motivo, no se recomienda su uso de manera exclusiva para tomar decisiones sobre la gestión perioperatoria de la anticoagulación. Siempre debe pesar la clínica y el contexto de cada paciente en la toma de decisiones.<sup>35,74</sup>

La clasificación HAS-BLED da 1 punto por cada una de los siguientes situaciones.

- Hipertensión sistólica > 160 mmHg
- Función renal o hepática anormal
- EVC previo
- Historia de hemorragia mayor/predisposición
- INR lábil o inestable

- Edad > 65 años
- Fármacos antiplaquetarios, AINE o historia de alcoholismo

De acuerdo con las guías del Colegio Americano de Médicos del Tórax, se define sangrado mayor como la pérdida de 2 gr/dl de Hb, necesidad de transfusión de  $\geq 2$  unidades de GRE o un sangrado que involucre zonas críticas (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental).<sup>41</sup>

Además existen diversas situaciones las cuales aumentan el riesgo de sangrado quirúrgico y se divide en factores relacionados con el paciente, el procedimiento y el uso de medicamentos.

#### Factores relacionados con el paciente

Trastornos de la coagulación: los pacientes con trastornos hemorrágicos hereditarios o adquiridos como la hemofilia, la enfermedad de Von Willebrand, la deficiencia del factor V de Leiden, trombocitopenia autoinmune, presentan un riesgo elevado de sangrado. Pacientes con Insuficiencia renal o hepática severa, pues estas patologías alteran la capacidad sanguínea de forma un coagulo por varias razones fisiopatológicas como la deficiencia de factores vitamina K dependientes, síndrome urémico, trombocitopenia, entre otros.<sup>76</sup>

Por su parte, hipertensión arterial no controlada contribuye a un mayor riesgo de sangrado durante y después de la cirugía. También se ha documentado que los pacientes de edad avanzada así como los pacientes con anemia importante prequirúrgica presentan mayor riesgo para el sangrado postoperatorio. Pacientes con sangrado activa o anemia sintomática deberían recibir glóbulos rojos empacados (GRE) para mantener Hb  $\geq 7$  gr/dl, en pacientes con EAC de base, en especial aquellos con SCA las guías actuales recomiendan que sus niveles de Hb  $\geq 8$  gr/dl. <sup>41, 77</sup>

Si por alguna razón el paciente se encuentra con sangrado activo y ha recibido  $\geq 3$  unidades de GRE en la primera hora se debe considerar el inicio del protocolo de transfusión masiva, si el conteo plaquetario es menor a 50 mil el paciente debería recibir plaquetas para sostener el conteo sobre este número y debería recibir

crioprecipitados para sostener el fibrinógeno > 100 mg/dl, además se debe tomar pruebas de coagulación en el punto de atención como las pruebas viscoelásticas para realizar reanimación guiada por objetivos.<sup>41</sup>

Factores relacionados con el procedimiento.

Cirugías de alto riesgo de sangrado, esto incluye cirugías mayores con lesión extensa de tejidos, cirugía de cáncer, cirugía ortopédica mayor, cirugía torácica mayor y procedimientos en órganos altamente vasculares como el hígado, los riñones y el bazo. También los procedimientos que requieren anestesia neuro axial: Procedimientos que involucran anestesia espinal o epidural presentan un riesgo particular debido a la posibilidad de hematomas epidurales.<sup>37,50</sup>

El uso de medicamentos antitrombóticos

El uso de estos medicamentos en el periodo perioperatorio puede aumentar el riesgo de sangrado quirúrgico, especialmente si no se interrumpen en el tiempo adecuado antes de la cirugía y, en el caso de procedimientos de emergencia, si no se realiza una reversión del efecto terapéutico. El uso de terapia puente, como se demostró el estudio PAUSE, aumenta el riesgo de sangrado perioperatorio.<sup>37,41,48,50</sup> Después de revisar más de 2100 casos de pacientes recibiendo anticoagulación crónica por diferentes causas, Tafur et al establecieron un sistema de puntaje llamado BleedMAP para ayudar a los médicos a establecer el riesgo de sangrado de un paciente basado en 4 variables clínicas (1 punto por cada variable):

- Reemplazo valvular mitral mecánico.
- Historia de sangrado previo.
- Cáncer activo.
- <150 mil plaquetas.

El puntaje de 0 confiere un riesgo de 0.86% de sangrado mayor perioperatorio, un puntaje de 1 a 2 un riesgo de 2.86% y  $\geq 3$  puntos un riesgo de 10%. Es importante denotar que los pacientes con factores de riesgo a los cuales se les trata con terapia puente con HBPM presentan un riesgo mayor, llegando a ser tan alto como 12.2% cuando  $\geq 3$  puntos de BleedMAP.<sup>47, 77</sup>

## CAPÍTULO 4. TÉCNICAS DE REVERSIÓN DE EMERGENCIA DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA

En general, el riesgo tromboembólico asociado con la interrupción del tratamiento anticoagulante oral sin terapia puente con heparina es bajo. Además, datos recientes demuestran que la terapia puente con heparina se asocia con mayor riesgo de hemorragia, sin beneficios en la incidencia de eventos tromboembólicos.<sup>57</sup> A diferencia de la anticoagulación, la experiencia con la terapia puente en el campo de la antiagregación tanto en la literatura como en la práctica clínica es muy escasa. Un error frecuente consiste en considerar la utilización de heparinas en este contexto, ya que produce un efecto contrario al deseado, al aumentar la reactividad plaquetaria. Algunos pacientes sin embargo, deben ser sometido a cirugías o procedimientos con alto riesgo de sangrado y se busca en esos casos lograr una disminución del efecto terapéutico del fármaco o de ser posible revertir su efecto.<sup>72</sup>

### Reversión de heparinas

La protamina es uno de los pocos antídotos selectivos que existen, revierte el efecto anticoagulante de la HNF, es una proteína extremadamente alcalina (un tercio de su composición es arginina), tiene un bajo peso molecular y se encuentra en el esperma del salmón. Su carga positiva alcalina se une a la carga negativa ácida de la HNF formando un complejo sin actividad de anticoagulación que se aclara en sistema reticuloendotelial en unos 20 minutos.<sup>23</sup>

Típicamente, 1 mg de protamina es capaz de inactivar 100 unidades de heparina circulante, podrían ser necesarias dosis adicionales, pues la protamina tiene una vida media de aproximadamente 10 minutos, contra 150 minutos de la HNF, además es recomendable la administración lenta de la protamina por efectos secundarios usuales como la hipotensión y la bradicardia, por lo tanto, la dosis máxima es de 50 mg infundidos en 10 minutos.<sup>79</sup>

Cabe destacar que la HBPM no es revertida por la protamina, ya que la protamina no logra aferrarse de manera adecuada a la moléculas de esta heparina. En estos

escenarios, la recomendación para revertir el efecto de anti trombosis es de colocar 1 mg de protamina por cada 1 mg de HBPM colocada en las últimas 8 horas.<sup>23,79</sup>

Además si la enoxaparina se administró entre 8 a 12 Hrs antes se puede utilizar la mitad de la dosis (0.5 mg de protamina por cada 1 mg de HBPM), si el sangrado persiste o existe insuficiencia renal concomitante, se administra una dosis adicional de protamina.<sup>80</sup>

Si la protamina está contraindicada o su efecto no es el deseado, existe la posibilidad de utilizar factor VII activado recombinante (NovoSeven®), pese a tener una evidencia de baja calidad (recomendación E, pero la evidencia favorece la eficacia, no aprobado por la FDA para este uso), esta glicoproteína, dependiente de vitamina K, actúa activando la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, lo que activa el FX, esto lleva a la formación de trombina y finalmente, conversión de fibrinógeno en fibrina permitiendo la formación del coágulo. La dosis utilizada es de 90 mcg/kg intravenoso.<sup>81</sup>

Un nuevo medicamento aprobado para su uso en la reversión de los efectos anticoagulantes de los inhibidores de FX activado es el Andexanet alfa, además del Ciraparantag, sin embargo para la reversión de HBPM no se cuenta aún con estudios, las características farmacológicas de estos medicamentos se amplían en el apartado de reversión de los ACODs. En cuanto al plasma fresco congelado (PFC), no se encontró evidencia científica que sustentara la reversión de la HBPM o la HNF, tampoco con el uso de complejos protrombóticos, por lo tanto, impresiona que a pesar de ser limitada la eficacia del uso de protamina, sigue siendo la opción más razonable para la reversión de HBPM.<sup>82</sup>

### Reversión de la Warfarina

Los agentes cumarínicos no cuentan con un fármaco de reversión específico y el agente de reversión más utilizado es la vitamina K, que debe administrarse (5 - 10 mg por vía intravenosa, en función del INR) pero, dada su larga latencia de acción (6-8 h), su utilidad es poca si la cirugía es urgente o hay hemorragia activa y se debe plantear la administración de agentes hemostáticos.<sup>72</sup>

El PFC, por lo general, contienen los factores de la coagulación que son dependientes de la vitamina K, los factores II, VII, IX y X, además las proteínas anticoagulantes C, S y Z, algunas presentaciones cuentan también con antitrombina, los concentrados de complejo protrombínico (PCC), por su parte, existen en concentrados de tres factores (3 F-PCC: II, IX y X) y concentrados de cuatro factores (4F-PCC: II, VII, IX y X), estos complejos también contienen proteína C y S, son preferidos sobre la vitamina K dada su capacidad de corregir rápidamente el INR y porque son fáciles de administrar.<sup>83</sup>

Para la reversión del efecto de la warfarina (coagulopatía asociada con factores vitamina K dependientes), el 4F-PCC ha demostrado ser superior al 3F-PCC sin aumentar el riesgo de presentar tromboembolismo o aumento en la mortalidad, la diferencia estadística no es perceptible. Históricamente, se utilizó también el PFC como medida para disminuir la coagulopatía asociada con warfarina, sin embargo ya se ha demostrado, en dos metaanálisis, que los concentrados de complejo protrombínico son superiores normalizando el INR, lo hacen de forma más expedita y está asociado con un menor riesgo de complicaciones como sobrecarga de volumen y lesiones pulmonares asociados a la transfusión (TRALI), de la misma forma el PFC toma más tiempo en estar disponible y requiere tipificación sanguínea.<sup>41, 84, y 85</sup>

La dosificación de 4F-PCC más utilizada es basada en INR y el peso del paciente:

- INR 2 a 4: 25 U/kg
- INR 4 a 6: 35 U/kg
- INR > 6: 50 U/kg

La dosis máxima es de 3000 unidades limitado a 100 kg de peso, el concentrado de complejo protrombínico posee aproximadamente 25 U/ml de factores de coagulación comparado con 1 U/ml del PFC, por lo cual la infusión del complejo es hasta 8 veces más rápida y con menor volumen que la del plasma fresco congelado. La dosis de PFC es de 15 a 30 ml/kg para lograr una adecuada reversión, si cada unidad contiene de 225 a 300 ml, se requerirían para un adulto de 70 kg cerca de 8 unidades de PFC (2 litros de volumen).<sup>41</sup>

Además el Colegio Americano de Cardiología recomienda para pacientes con FA que desarrollan sangrados que amenazan la vida del paciente, el uso de 4F-PCC asociado a la vitamina K para revertir rápidamente el efecto anticoagulante de la

warfarina, con un nivel de evidencia 1, mejor que la combinación de PFC y vitamina K intravenosa.<sup>25</sup>

## Reversión de los ACODs

### Idarucizumab (Praxbind®)

Es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado que produce un antagonismo total y específico de la actividad anticoagulante del Dabigatrán, lo consigue en cuestión de minutos y ha mostrado una muy elevada efectividad en estudios en la práctica clínica.<sup>86</sup>

Se administra en forma de infusión intravenosa rápida en una dosis de 5 gr (en dos viales de 2,5 gr infundidos durante 5 min, posteriormente se puede realizar una segunda dosis a los 15 min) sin necesidad de exámenes de coagulación previo la reversión. Está indicado para pacientes bajo el efecto anticoagulante del Dabigatrán que presenten una hemorragia aguda grave, en órgano crítico o precisen la realización de cirugía o procedimientos invasivos urgentes de alto riesgo hemorrágico en las siguientes 8 horas.<sup>87</sup>

Son múltiples los estudios que han demostrado la seguridad y efectividad de este medicamento en la reversión de la anticoagulación, en el estudio más grande “REVERSE AD” (Efecto de reversión del Idarucizumab sobre el dabigatrán activo, por sus siglas en inglés), un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 503 pacientes en donde se dividieron los pacientes en dos grupos, uno con sangrado grave que arriesgaba la vida y un segundo grupo en pacientes quienes requerían procedimiento quirúrgico urgente.

Las hemorragias fueron controladas un tiempo medio de 2,5 horas después de la administración de Idarucizumab, mientras tanto > 93% de los pacientes tuvieron una hemostasia normal en sus procedimientos quirúrgicos alcanzando la hemostasia normal en una media de tiempo de 1.6 hrs.<sup>21, 88</sup>

En este estudio, el idarucizumab también normalizó las pruebas de coagulación en 88-98% de los pacientes que tenían un tiempo de coagulación (CT) elevado de base, por lo tanto, son evidentes los cambios de forma prácticamente inmediata (a

los 5 minutos), además solo 1 de los 504 pacientes evaluados presentó un efecto trombótico a las 72 horas después de la reversión, pero a este paciente no se le restableció el tratamiento antitrombótico.<sup>86</sup>

Se observó, además que a 90 días, habían ocurrido eventos trombóticos en 6.3% de los pacientes del primer grupo y en 7.4% de los pacientes del segundo grupo, sin reacciones adversas graves, por lo tanto, se considera que en situaciones de emergencia, el medicamento es rápido y seguro para revertir el efecto anticoagulante del Dabigatrán.<sup>86</sup>

El Colegio Americano de Cardiología recomienda en pacientes con FA que desarrollan un sangrado que amenaza la vida del paciente, el uso de idarucizumab para revertir el efecto de dabigatrán de forma rápida con un nivel de evidencia 1.<sup>25</sup>

#### Andexanet alfa

Es un FX activado humano recombinado, se suministra en bolos intravenoso (se puede dar una dosis baja de 400 mg o una dosis alta de 800 mg infundidos de forma intravenosa en 15 a 30 min, seguido de una perfusión de 480 mg si es la dosis baja o 960 mg si es la dosis alta, en un total de 2 h), este agente de reversión es específico para los inhibidores del FX activado (puede tener repercusión incluso en pacientes tratados con heparinas pero su uso en estos casos no está aprobado), el medicamento funciona como señuelo recombinante del FX activado uniéndose a sus inhibidores y restableciendo la funcionalidad del factor endogeno.<sup>87</sup>

En el estudio ANNEXA-4 ( estudio sobre un nuevo antídoto para los efectos de la anticoagulación de los inhibidores del FX activado por sus siglas en inglés), fue un estudio prospectivo de cohorte de un solo brazo, que tomó 479 pacientes anticoagulados con ACODs o enoxaparina, que habían recibido su última dosis 18 horas previas a un evento de sangrado mayor (intracraneal o gastrointestinal), 81% de los pacientes presentaban como enfermedad base la FA y en su mayoría estaban anticoagulados con apixabán (50 %), se logró buenas o excelentes condiciones de hemostasia (80-84%) de los pacientes a las 12 horas de la reversión.<sup>89</sup>

Pero este estudio documentó, además, una elevada incidencia de eventos trombóticos de hasta 10% en 30 días, recientemente también se documentó en

varios estudios observacionales analizados en: “ Andexanet Alfa o PCC para la reversión del inhibidor del FX activado en hemorragias graves agudas: una revisión sistemática y un metaanálisis”, un 10.7% de riesgo de eventos trombóticos versus solo un 3% de riesgo con medidas médicas convencionales, como el uso de complejo protrombínico.<sup>90</sup>

En la práctica clínica, pese a su eficacia para revertir el efecto de la anticoagulación, el alto costo del medicamento y su mayor riesgo de trombosis asociada en comparación con otros métodos como usar PCC, hacen que el Andexanet alfa deba ser utilizado con mucha cautela.<sup>91</sup>

### Ciraparantag ®

Antes conocido como aripazine, es una pequeña molécula sintética soluble en agua desarrollada como agente de reversión de los anticoagulantes que inhiben la actividad del FX activado, así como del dabigatrán. Se une a grandes moléculas como la heparina u otras más pequeñas como las de los ACODs evitando su efecto en la ATIII o los factores de la coagulación activados.<sup>88</sup>

Dos estudios randomizados, controlados por placebo y realizados en sujetos sanos de 50 a 75 años recibiendo apixabán (estudio 1) en cual los pacientes recibieron 3.5 mg dos veces al día o rivaroxabán (estudio 2), los sujetos recibieron 20 mg día por 3 días. Se obtuvo reversión completa con tiempo de coagulación normal a la hora posterior a una dosis de 60 mg en los pacientes que recibían apixabán y 180 mg en los pacientes que recibían rivaroxabán, esta reversión se mantuvo por 5 horas en el estudio 1 y 6 horas en el estudio 2.<sup>92</sup>

También, se han realizado estudios propiamente con el edoxabán, en pacientes quienes recibían una dosis única de 60 mg, para la reversión se utilizó una dosis única intravenosa de Ciraparantag de 100 a 300 mg, con lo cual se obtuvo reversión de la anticoagulación dentro de los primeros 10 minutos y se mantuvo por 24 horas. A los 30 minutos se observaba que el diámetro de la fibrina en el coagulo se había normalizado por pruebas viscoelásticas. No se observó en este estudio efectos adversos trombóticos, esto hace pensar que el medicamento es seguro, sin embargo muchos de los estudios son realizados en pacientes sanos y se necesitan

más estudios para establecer un perfil de seguridad con mayor evidencia científica.<sup>93</sup>

El Colegio Americano de Cardiología recomienda para pacientes con FA que desarrollan sangrados que amenazan la vida del paciente el uso de andexanet alfa para revertir el efecto anticoagulante de estos fármacos con un nivel de evidencia 1.<sup>25</sup>

#### Concentrado de complejo protrombínico

El PCC, un derivado del plasma humano que aporta los factores II, VII, IX y X, así como proteína C y S, es el hemostático de elección aunque puede presentar riesgo de complicaciones trombóticas, en función de la dosis, la necesidad de repetición y de la enfermedad de base, su experiencia de uso con los ACODs es escasa, aunque no así con los AVK.<sup>72</sup>

Se ha explorado su uso como reversión para los ACODs, sobre todo, cuando los agentes de reversión específica no están disponibles, un estudio prospectivo de cohorte administrando una dosis fija de 2000 unidades fue efectivo para el manejo del sangrado mayor en 65% de los casos, es la dosis recomendada por el Colegio Americano de Cardiología.<sup>41,94</sup>

Otros estudios han demostrado que la utilización de una dosis de 50 U/kg es efectiva para restablecer la hemostasia en 87.5% de los pacientes con riesgo alto de sangrado mayor, incluso se puede utilizar una dosis menor de 25 U/kg con una eficacia hemostática del 91.3% de los casos y con menor incidencia de efectos trombóticos.<sup>95</sup>

La dosis máxima por administración de 4F-PCC es de 3000 unidades limitadas a 100 kg, la repetición de la dosis en pacientes en donde no se logra una hemostasia adecuada, a saber, un tema que debe abordarse con precaución, existe un caso reportado en la literatura de un TEP en un paciente que recibió dosis repetidas de 4F-PCC para revertir los efectos de los ACODs, además la indicación del complejo protrombínico, en estos casos, sigue siendo evidencia E ( baja calidad), por lo tanto, esta decisión se debe tomar con cuidado.<sup>96</sup>

El Colegio Americano de Cardiología recomienda para pacientes con FA que desarrollan sangrados que amenazan la vida del paciente, cuando no se cuenta con andexanet alfa, el uso de 4F-PCC para revertir el efecto anticoagulante de estos fármacos con un nivel de evidencia 1.<sup>25</sup>

Otra importante consideración es que un estudio randomizado, doble ciego realizado por Eerenberg E et al en 2011, documento que el uso de 4F-PCC en pacientes anticoagulados con dabigatrán no tuvo el efecto clínico deseado, no se logró restaurar las pruebas de coagulación.<sup>97</sup>

### Reversión de medicamentos antiagregantes

En la actualidad, no existe un antídoto o medicamento de reversión específico para los medicamentos antiagregantes plaquetarios, se sabe que la desmopresina cuando se administra induce una liberación de factor Von Willebrand por las células endoteliales, así mismo, produce un efecto benéfico en la adhesión plaquetaria de forma inmediata. La dosis recomendada es de 0.3 µg/kg por vía intravenosa, generalmente, administrando 20 µg en un paciente adulto promedio, en un estudio de cohorte se asoció con una disminución significativa en la expansión de las hemorragias intracraneales durante las primeras 24 horas en pacientes que tomaban aspirina o inhibidores del P2Y12.<sup>98</sup>

La efectividad de un concentrado de plaquetas para revertir los efectos de los medicamentos antiagregantes depende del fármaco utilizado, en el caso de la aspirina, esta inhibe de forma irreversible la COX-1, trasfundir concentrados de plaquetas puede restaurar de forma efectiva la función plaquetaria dado que las plaquetas trasfundidas no han estado expuestas al efecto de la aspirina. En el caso de los inhibidores del receptor P2Y12, la reversión mediante la transfusión de plaquetas es más compleja, para el prasugrel la reversión es más efectiva si la transfusión se realiza 6 horas después de la última dosis del fármaco, mientras tanto, para el clopidogrel, algunos estudios han demostrado que no se logra restaurar de forma completa la función plaquetaria.<sup>99</sup>

Para el ticagrelor, un inhibidor reversible del receptor de ADP P2Y12 los resultados son ambiguos, algunos estudios han demostrado una reversión limitada que se

puede mejorar si la trasfusión de plaquetas se realiza en conjunto con albumina según algunos datos experimentales. Un fármaco monoclonal (PB2452) para neutralizar el ticagrelor está aun en desarrollo clínico. En un estudio con 10 pacientes, se administró una cantidad de concentrado de plaquetas considerable (el equivalente a 6 pool de plaquetas aferizadas) alcanzando una reversión del efecto antiagregante de 50% a las 10 horas y >90% a las 24 horas in vitro.<sup>99,100</sup>

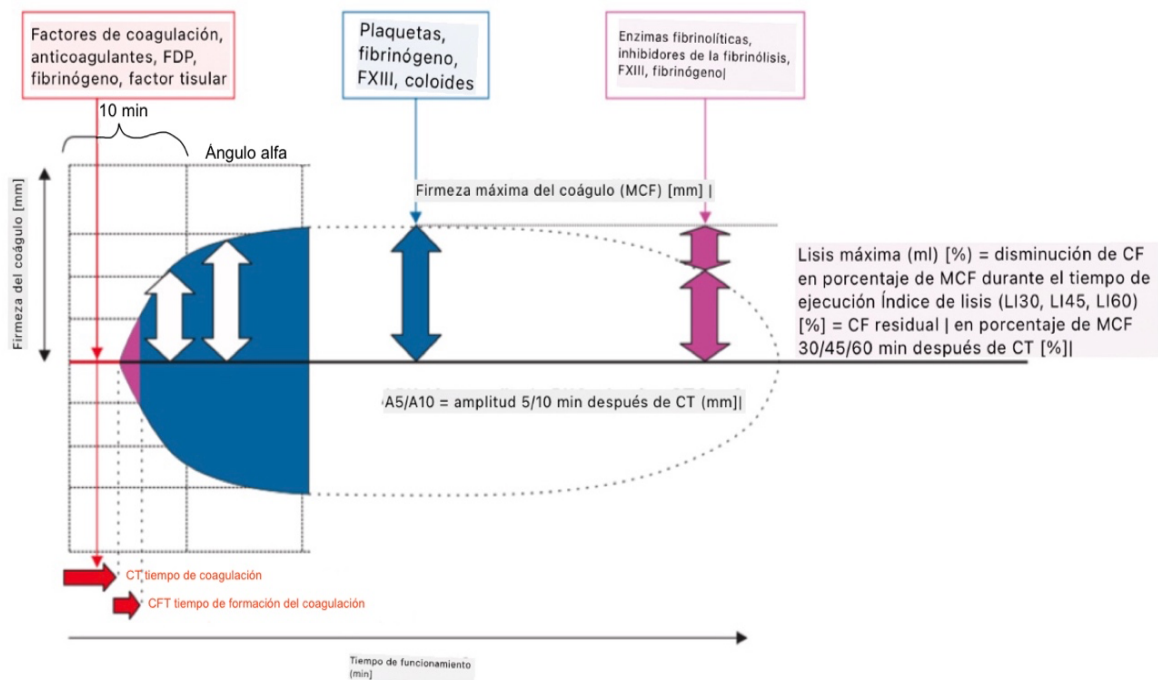
## CAPÍTULO 5. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN.

Pruebas de coagulación en el punto de atención.

Pruebas viscoelásticas.

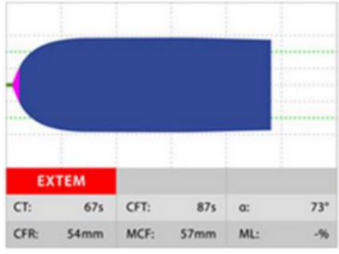
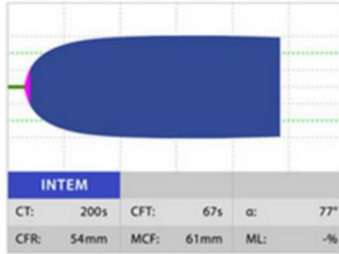
En la actualidad, existen pruebas de coagulación en el punto de atención (CPA), que rápidamente brindan información al pie del paciente, también brindan resultados expeditos, lo cual es crucial en un entorno como el quirúrgico, en donde se requiere realizar ajustes en pocos minutos. Entre las pruebas más comunes se encuentran la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM). Estos exámenes miden el tiempo de inicio del coagulo, la firmeza máxima del coagulo y su lisis máxima, de esta manera la transfusión de productos sanguíneos es dirigida y basada en objetivos.<sup>101</sup>


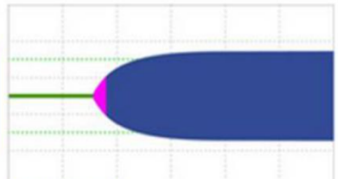
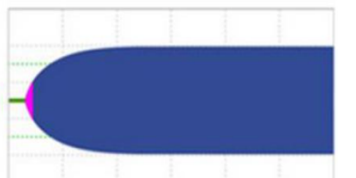
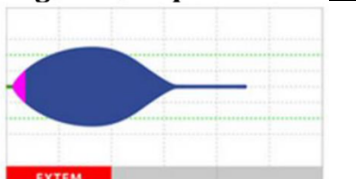

El principal manejo del sangrado es detenerlo (o evitarlo si es posible), así como evitar la necesidad de realizar transfusión masiva, pues está asociado con una alta morbilidad y mortalidad. En contraste con los exámenes de coagulación convencionales que pueden tomar entre 30 a 90 minutos para guiar decisiones clínicas, el ROTEM muestra resultados desde los 10 a 15 minutos como se muestra en la figura 5.<sup>102</sup>



**Figura 5.** Trazo de ROTEM (tromboelastograma), resume sus parámetros más importantes. Tomada y adaptada de Görlinger K et al.<sup>102</sup>

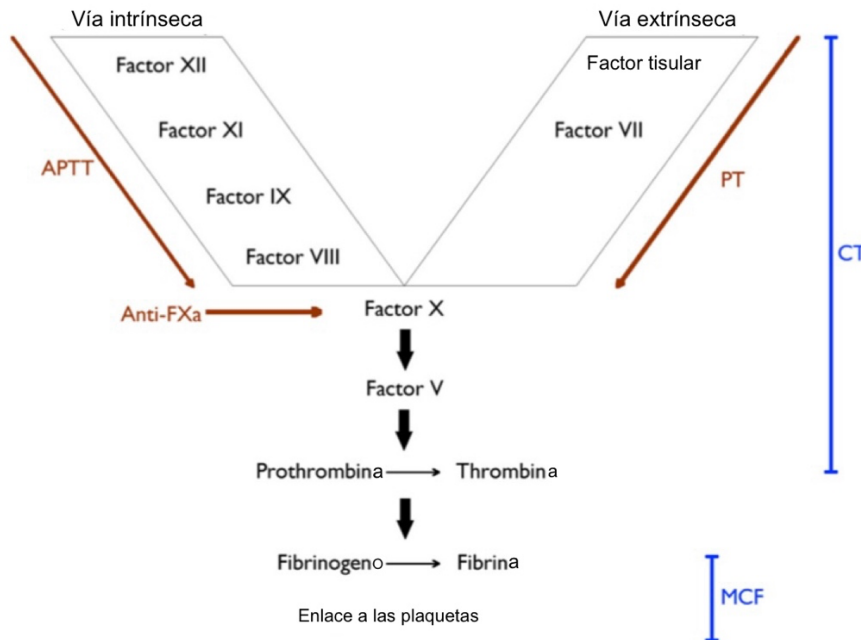
Durante los exámenes viscoelásticos, la muestra de sangre del paciente es sometida a distintas pruebas que utilizan compuestos activadores de la coagulación para evaluar las vías de activación de la coagulación “in vitro” (factor tisular [FT], ácido elálgico, caolín en presencia de  $Ca^{2+}$ ); así como diversos inhibidores de algún componente fundamental en el proceso de formación del coágulo o para erradicar la presencia de anticoagulantes (citocalasina D, ácido tranexámico, heparinasa I, entre otros) en tanto que se genera el tromboelastograma, esto se resume en la tabla 11. El tromboelastograma permite que el médico tratante visualice las alteraciones hemostáticas específicas del sangrado y sea capaz de dar una respuesta terapéutica dirigida, tomando medidas terapéuticas guiadas por objetivos.<sup>103</sup>

Tabla 11. Diferentes canales del ROTEM convencional y sus valoraciones																	
Prueba	Descripción	Trazado															
EXTEM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evalúa vía extrínseca - Reactivo: FT + FL y recalcificador</li> <li>- Sensible a: deficiencia de factores de vía extrínseca</li> <li>- Contribución de plaquetas y fibrinógeno</li> <li>Hiperfibrinólisis</li> <li>Deficiencia de FXIII</li> <li>No es sensible a deficiencias leves de factores</li> <li>No detecta alteraciones en hemostasia primaria</li> <li>Presenta inhibidor de heparina hasta 5 UI/mL</li> </ul>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">EXTEM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT:</td> <td>67s</td> <td>CFT:</td> <td>87s</td> <td>α: 73°</td> </tr> <tr> <td>CFR:</td> <td>54mm</td> <td>MCF:</td> <td>57mm</td> <td>ML: -%</td> </tr> </tbody> </table>	EXTEM					CT:	67s	CFT:	87s	α: 73°	CFR:	54mm	MCF:	57mm	ML: -%
EXTEM																	
CT:	67s	CFT:	87s	α: 73°													
CFR:	54mm	MCF:	57mm	ML: -%													
INTEM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evalúa vía intrínseca - Reactivo: ácido elágico + FL y recalcificador</li> <li>- Sensible a: deficiencia de factores de vía intrínseca</li> <li>Heparina e inhibidores directos de trombina</li> <li>Contribución de plaquetas y fibrinógeno</li> <li>Hiperfibrinólisis</li> <li>Deficiencia de FXIII</li> <li>No es sensible a deficiencias leves de factores</li> <li>No detecta alteraciones en hemostasia primaria</li> </ul>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">INTEM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT:</td> <td>200s</td> <td>CFT:</td> <td>67s</td> <td>α: 77°</td> </tr> <tr> <td>CFR:</td> <td>54mm</td> <td>MCF:</td> <td>61mm</td> <td>ML: -%</td> </tr> </tbody> </table>	INTEM					CT:	200s	CFT:	67s	α: 77°	CFR:	54mm	MCF:	61mm	ML: -%
INTEM																	
CT:	200s	CFT:	67s	α: 77°													
CFR:	54mm	MCF:	61mm	ML: -%													

FIBTEM	<p>EXTEM + citocalasina D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Representa sólo el componente de fibrinógeno</li> <li>- Evaluación indirecta del componente plaquetario</li> </ul>	 <table border="1" data-bbox="1024 367 1378 451"> <thead> <tr> <th colspan="4">FIBTEM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT:</td> <td>66s</td> <td>CFT:</td> <td>-s</td> </tr> <tr> <td>CFR:</td> <td>9mm</td> <td>MCF:</td> <td>10mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ML:</td> <td>-%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>α:</td> <td>57°</td> </tr> </tbody> </table>	FIBTEM				CT:	66s	CFT:	-s	CFR:	9mm	MCF:	10mm			ML:	-%			α:	57°																				
FIBTEM																																										
CT:	66s	CFT:	-s																																							
CFR:	9mm	MCF:	10mm																																							
		ML:	-%																																							
		α:	57°																																							
HEPTEM	<p>INTEM + heparinasa I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sensible a inhibidores de trombina (No heparina)</li> <li>• Índice CT HEPTEM/CT INTEM: <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;0,8 = ausencia de HNF</li> <li>- &lt;0,8 = presencia de HNF</li> </ul> </li> </ul>	 <table border="1" data-bbox="1024 655 1378 760"> <thead> <tr> <th colspan="4">INTEM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT:</td> <td>852s</td> <td>CFT:</td> <td>198s</td> </tr> <tr> <td>A10:</td> <td>41mm</td> <td>MCF:</td> <td>48mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ML:</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>α:</td> <td>51°</td> </tr> </tbody> </table>  <table border="1" data-bbox="1024 936 1378 1041"> <thead> <tr> <th colspan="4">HEPTEM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT:</td> <td>202s</td> <td>CFT:</td> <td>75s</td> </tr> <tr> <td>A10:</td> <td>52mm</td> <td>MCF:</td> <td>58mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ML:</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>α:</td> <td>76°</td> </tr> </tbody> </table>	INTEM				CT:	852s	CFT:	198s	A10:	41mm	MCF:	48mm			ML:	0%			α:	51°	HEPTEM				CT:	202s	CFT:	75s	A10:	52mm	MCF:	58mm			ML:	0%			α:	76°
INTEM																																										
CT:	852s	CFT:	198s																																							
A10:	41mm	MCF:	48mm																																							
		ML:	0%																																							
		α:	51°																																							
HEPTEM																																										
CT:	202s	CFT:	75s																																							
A10:	52mm	MCF:	58mm																																							
		ML:	0%																																							
		α:	76°																																							
APTEM	<p>EXTEM + ácido tranexámico</p> <p>Debe ser comparado siempre con el EXTEM</p>	 <table border="1" data-bbox="1024 1243 1378 1348"> <thead> <tr> <th colspan="4">EXTEM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT:</td> <td>59s</td> <td>CFT:</td> <td>130s</td> </tr> <tr> <td>A10:</td> <td>44mm</td> <td>MCF:</td> <td>48mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ML:</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>α:</td> <td>65°</td> </tr> </tbody> </table>  <table border="1" data-bbox="1024 1524 1378 1629"> <thead> <tr> <th colspan="4">APTEM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT:</td> <td>62s</td> <td>CFT:</td> <td>132s</td> </tr> <tr> <td>A10:</td> <td>44mm</td> <td>MCF:</td> <td>55mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ML:</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>α:</td> <td>64°</td> </tr> </tbody> </table>	EXTEM				CT:	59s	CFT:	130s	A10:	44mm	MCF:	48mm			ML:	100%			α:	65°	APTEM				CT:	62s	CFT:	132s	A10:	44mm	MCF:	55mm			ML:	0%			α:	64°
EXTEM																																										
CT:	59s	CFT:	130s																																							
A10:	44mm	MCF:	48mm																																							
		ML:	100%																																							
		α:	65°																																							
APTEM																																										
CT:	62s	CFT:	132s																																							
A10:	44mm	MCF:	55mm																																							
		ML:	0%																																							
		α:	64°																																							

Adaptado de López M.<sup>103</sup> Nota: CT: tiempo de coagulación; FL: fosfolípidos; FT: factor tisular; la Heparinasa es una enzima que neutraliza rápidamente la acción de la HNF como de la HBPM in vitro, permitiendo al médico saber si la alteración en el CT del INTEM es debido a la presencia de heparina en la sangre del paciente.

El ROTEM hace una valoración global de la coagulación, en comparación con las pruebas convencionales que solo evalúan segmentos del proceso por separado y no estiman la coagulación como un todo, esto se observa de manera esquemática en la figura 6, donde el ROTEM con el CT evalúa las vía intrínseca, extrínseca y parte de la vía común, así como el momento en el cual se alcanza la firmeza máxima del coagulo (MCF); comparado con las pruebas de coagulación tradicionales.<sup>104</sup>



**Figura 6.** Cascada de la coagulación y exámenes de coagulación convencionales. Tomada de Havrdová M et al.<sup>104</sup>

La aplicabilidad de las pruebas viscoelásticas para determinar la alteración de la coagulación que provoca cada uno de los grupos farmacológicos valorados en este trabajo, así como su aplicación clínica y evidencia actual se desarrollará por separado en los siguientes apartados del presente capítulo, pues en dependencia de cada grupo farmacológico, la evidencia y la utilidad de la prueba puede variar significativamente.

### Tiempo de activación del coagulo.(ACT)

Es prueba sanguínea rápidamente brinda información al pie del paciente, un examen utilizado como estándar para dirigir la terapia con heparina en tiempo real en varios procedimientos invasivos, con esto se corrige la dosis de heparina evitando las complicaciones hemorrágicas o trombóticas. La mayoría de los dispositivos utilizan una muestra pequeña de sangre total y el ACT es reportado en segundos, en este caso, la normo-coagulación alrededor de los 100 segundos, la mayoría de los aparatos utilizan caolín o celite como aceleradores de la coagulación.<sup>105,106</sup>

Sin embargo cabe destacar que el resultado de esta prueba puede verse influenciado por factores como la infusión de productos sanguíneos recientes, la hipotermia, la hemodilución y la presencia fosfolípidos o de inhibidores de la agregación plaquetaria; en muchas guías se indica que es una prueba que se puede utilizar para valorar la coagulación en el contexto de pacientes en tratamiento con ACODs, pero hay que tomar en consideración que es una herramienta que evalúa la hemostasia global, por lo que es muy inespecífica.<sup>107</sup>

### Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con Heparinas.

Para los paciente que reciben HNF se necesita una estrecha monitorización del TTPa, su rango terapéutico generalmente debe encontrarse entre 1.5 a 2.5 veces el valor normal. Dado que el TTPa puede ser influenciado por múltiples factores preanalíticos y analíticos, su precisión para medir el efecto anticoagulante de la HNF se puede ver afectado, por lo tanto, la medición directa del factor anti-Xa es preferido para estimar el nivel sanguíneo de las heparinas, sus rangos terapéuticos oscilan entre de 0.3 a 0.7 U/ ml.<sup>108</sup>

En el caso de la HBPM, la dosificación basada en el peso da como resultado una farmacocinética y niveles plasmáticos predecibles en pacientes con función renal normal; por tanto generalmente no se estiman sus niveles sanguíneos, excepto en pacientes con insuficiencia renal, obesidad y embarazo. La actividad del factor anti-Xa es el examen estándar para objetivar sus niveles terapéuticos, que varían según

la patología (similares a los de la HNF), pero en situaciones clínicas como síndrome coronario agudo suele buscarse niveles tan altos como 1.2 U/ml.<sup>18</sup>

Además en procedimientos endovasculares, cirugías que requieren circulación extracorpórea o pacientes en terapia de oxigenación extracorpórea, se puede valorar la actividad de la HNF directamente con pruebas viscoelásticas, estas evalúan el tiempo de coagulación, el tiempo de formación del coágulo, su fortaleza, la dinámica en su formación y la fibrinólisis, en el caso de la heparina prolonga el CT del INTEM, esto es corregido al añadir heparinasa a la muestra de sangre in vitro, por lo que se corrige el CT en el HEPTM.<sup>109</sup>

La relación CT HEPTM/ CT INTEM se puede calcular para confirmar o descartar la presencia de HNF en la sangre del paciente, si la relación es  $<0,8$  se confirma que CT del INTEM se encuentra prolongado por acción directa de la heparina y de lo contrario se descarta; en caso de que se haya realizado reversión con protamina, si la relación es  $> 1$  esto podría indicar un exceso de dosis de este fármaco.<sup>103</sup>

Como se mencionó anteriormente, la prueba de CPA estándar para valorar el estado de la coagulación de pacientes a los cuales se les ha colocado heparina es el ACT, esto por la velocidad con la que se obtiene el resultado; un estudio reciente a la hora de comparar los valores obtenidos con el ACT contra la medición del factor anti-Xa, observó una fuerte relación entre el rango terapéutico del factor anti-Xa y el valor obtenido en el ACT durante procesos arteriales no cardíacos con un coeficiente de Pearson de 0.8.<sup>110</sup> Pero por otro lado, en el contexto de procedimientos endovasculares para aneurismas aórticos, se encontró una correlación débil entre los resultados, dado que el valor obtenido con el ACT depende de muchos factores, como el acelerador de la coagulación utilizado o el contexto clínico del paciente, así que no en todas las situaciones clínicas el ACT es un buen sustituto del factor anti-Xa.<sup>111</sup>

A pesar de sus limitaciones, propiamente en el contexto quirúrgico, por su rapidez y su capacidad para valorar de forma global la hemostasis el ACT continua siendo una herramienta valiosa que debe evaluarse en el contexto del paciente.<sup>110</sup>

Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con warfarina.

Dado que la Warfarina afecta la actividad de la vitamina k su monitoreo suele hacer dándole seguimiento al INR, que es la relación que existe entre el TP del paciente y la media del TP normal para el laboratorio. El valor recomendado para profilaxis y el tratamiento de la enfermedad trombótica es de 2 a 3, mientras que para pacientes con reemplazos valvulares cardiacos mecánicos se aconsejan valores de 2.5 a 3.5.<sup>18</sup>

En cuanto al monitoreo con pruebas viscoelásticas, el CT del EXTEM se prolonga significativamente en los pacientes tratados con warfarina en comparación con los controles sanos, y esta prolongación se correlaciona bien con los valores de INR, lo que indica que ROTEM puede reflejar efectivamente el estado de anticoagulación inducido por la Warfarina, siempre y cuando el clínico este al tanto de que el paciente se encuentra bajo este tratamiento y pueda establecerse la relación.<sup>112</sup>

Además, el ROTEM proporciona información adicional más allá de lo que es capturado por las pruebas de coagulación tradicionales como INR. Esto puede ser particularmente útil en escenarios clínicos donde se requiere una comprensión más detallada del estado de coagulación de un paciente, como en el manejo de sangrado o durante procedimientos quirúrgicos, sin embargo en la actualidad las guías monitorizan la acción de la Warfarina con el INR de forma estándar y no recomendaciones respecto al uso del ROTEM en el contexto de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos no cardiacos.<sup>37,41,49,112</sup>

Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con ACODs.

En el caso de los ACODs, su monitorización de efecto clínico no es necesario en la gran mayoría de los situaciones, en casos de emergencias (sangrado severo, cirugía urgente, sobredosis, etc.) el estado de coagulación del paciente y los niveles sanguíneos de los fármacos deben ser documentados tan pronto sea posible. Para valorar la intensidad de la coagulación producida por los ACODs se puede utilizar 3 tipos de exámenes: los niveles sanguíneos del fármaco, exámenes de coagulación específicos que puedan estimar sus niveles sanguíneos y exámenes de coagulación convencionales.<sup>18,103</sup>

En el caso de optar por medir directamente los niveles sanguíneos de los fármacos, cabe destacar que toman tiempo y no son rutinarios en muchos centros médicos, si el paciente presenta un sangrado grave y los niveles del fármaco son superiores a 50 ng/ml la sociedad internacional de trombosis y hemostasia recomienda considerar la reversión del fármaco, así como en aquellos pacientes que requieren un procedimiento invasivo de alto riesgo de sangrado mayor y sus niveles en sangre son superiores a 30 ng/ml.<sup>41,113</sup>

Existe la posibilidad de medir los niveles de fármaco en orina, pero en un estudio de Harenberg J et al, se documentó que sus concentraciones son significativamente más altas, siendo 5 veces más altas para apixabán, 15 veces más altas para rivaroxabán y 50 veces para dabigatrán, lo que demuestra que el examen de orina no es la mejor opción para estimar los niveles del fármaco en sangre.<sup>112</sup>

En cuanto a pruebas de laboratorio que pueden estimar los niveles sanguíneos de los inhibidores directos del factor X activado (ACODs), se recomienda medir la actividad del factor anti-Xa. En el caso del dabigatrán, se puede estimar sus niveles sanguíneos al monitorizar el TTPa, TP, TTd y TE.<sup>18</sup>

Una de las medidas de laboratorio más sensible al dabigatrán es el TTd, incluso a niveles bajos sanguíneos, por lo que al encontrarse normal ( 12 a 19 segundos) se descarta la presencia del fármaco en sangre, sin embargo, cuando se encuentra prolongado no hay manera de saber si está en rango terapéutico o mayor. Los laboratorios que no cuentan con medición directa del dabigatrán en sangre, deberían contar con la medición del TTd para poder rápidamente establecer la presencia de la actividad anticoagulante del fármaco; el TTPa y el tiempo de TP también son mediciones sanguíneas que se prolongan en presencia de dabigatrán pero si se encuentran normales no se podría descartar la presencia de niveles terapéuticos del fármaco.<sup>41</sup>

Respecto a los inhibidores directos del FX activado, cuando no se cuenta con reactivo de factor anti-Xa se puede utilizar exámenes de coagulación convencional, siempre tomando en consideración sus limitaciones. El TP es un examen que al encontrarse prolongado (valor normal 10-15 segundos), se considera prolongado se puede utilizar para estimar si el rivaroxabán, el edoxabán y el betrixabán se

encuentran en rangos terapéuticos o incluso sobre rango, sin embargo al encontrarse normal no se puede descartar dosis terapéuticas de este fármaco. En el caso del apixabán, el TTPa y el TP no son sensibles y aun estando normales el fármaco se podría encontrarse en rangos supra terapéuticos.<sup>41</sup>

Las pruebas de coagulación en el punto de atención no se recomiendan en las guías dado que en la actualidad no existe suficiente evidencia ni datos que correlacionen los niveles sanguíneos de estos fármacos con las alteraciones encontradas en estas pruebas. Sin embargo un estudio reciente de Havrdová et al, utilizando una dosis única de 60 mg de edoxabán y realizando diferentes mediciones sanguíneas en el tiempo, se documentó una fuerte relación entre la prolongación del CT EXTEM y los niveles de edoxabán, al ser una prueba que puede obtenerse en pocos minutos el ROTEM debería considerarse como una prueba útil en el punto de atención para valorar el estado de la coagulación en pacientes recibiendo este tipo de medicamentos, sobre todo en contextos de emergencias.<sup>41,104</sup>

Monitorización de la coagulación en pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

Hasta hace pocos años se podía cuantificar las plaquetas con un hemograma normal pero no era posible valorar su calidad y supervisar el proceso de hemostasia primaria de forma electiva, en el contexto de un paciente con terapia de antiagregación no era posible. El sistema VerifyNow, es un sistema de detección óptica basado en turbidimetría, que mide la agregación inducida por plaquetas utilizando una muestra de sangre entera, valorando la reactividad plaquetaria mediante la evaluación de la velocidad y el alcance de los cambios en la transmitancia de la luz causados por la agregación de plaquetas, en presencia de agonistas que son específicos para definir los efectos de un agente antiplaquetario dado.<sup>114</sup> A la luz de la facilidad de uso, sus rápidos tiempos de respuesta y su capacidad para proporcionar resultados específicos para los efectos inhibitorios de los inhibidores del receptor ADP P2Y<sub>12</sub>, VerifyNow ha surgido como uno de los exámenes de función plaquetaria más utilizados en los ensayos clínicos, así como en la práctica del mundo real.<sup>115</sup>

Una muestra de sangre total debe ser tomada y colocada en el cartucho especial del aparato, los cartuchos contienen agentes activadores específicos para AAS (ácido araquidónico) y para inhibidores del ADP P2Y12 (ADP). Si la aspirina no es efectiva, la COX-1 se activaría para producir TXA2 y permitir la agregación plaquetaria "in vitro", el resultado se reporta como ARU (unidades de reacción de la aspirina por sus siglas en inglés), se considera que por debajo de 550 ARU existe un adecuado rango terapéutico. Para los inhibidores del receptor ADP P2Y12, se utilizan PRU (unidades de reacción de P2Y12), su rango terapéutico se encuentra entre 95 y 208, por encima de 208 PRU existe alta reactividad plaquetaria asociada al tratamiento que eleva el riesgo trombótico, por debajo de 95 la disfunción plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado.<sup>116,117</sup>

En cuanto a las pruebas viscoelásticas, el ROTEM convencional es capaz de establecer la disfunción cuantitativa de las plaquetas, pero no las alteraciones cualitativas de estas, por lo que existen canales especiales para la evaluación de la calidad plaquetaria, de momento no son pruebas que se encuentren de forma rutinaria en todos los centros de salud.<sup>102,116</sup>

ARATEM	Ácido araquidónico	Efectos inhibidores de la agregación plaquetaria de los COX-1 (aspirina) y los GPIIb/IIIa
ADPTEM	ADP	ADP (P2Y12) y efectos de los GPIIb/IIIa
TRAPTEM	Receptor activador de trombina péptido-6	Trombina (activador de proteasa -1) como el varoprasar y los GPIIb/IIIa

Adaptado de Gorlinger K et al.<sup>102</sup>

Existe un nuevo método para analizar de forma automática la función plaquetaria, el PL-12, el cual se desarrolló a partir del método de conteo de plaquetas en gota. Se considera una nueva prueba de CPA, sirve para determinar el número y el volumen plaquetario, y para calcular la tasa de agregación plaquetaria utilizando el cambio del número de plaquetas antes y después de que se indujeran las plaquetas del paciente in vitro, con un agente, permitiendo así evaluar dinámicamente la

función plaquetaria. La muestra de sangre del paciente se mezcla con sangre que contiene citrato y posteriormente se transfiriere a la posición de detección. Todo el procedimiento de análisis se realiza de forma automática. Si las plaquetas agregadas son demasiado grandes para ser contadas, se eliminaban del recuento de plaquetas individuales. PL-12 contó varias veces hasta que se detectó el nivel más bajo. Mediante una formula se estima el máxima agregación plaquetaria (MAR) y para pacientes con aspirina se considera que un MAR aspirina  $> 50\%$  existe alta reactividad plaquetaria asociada al tratamiento que eleva el riesgo trombótico y menor a esto hay rango terapéutico de AAS, y un valor de MAR (ADP para P2Y12)  $\geq 55\%$  se definió que existe alta reactividad plaquetaria asociada al tratamiento que eleva el riesgo trombótico y menor a esto hay rango terapéutico.<sup>117</sup>

Aun es necesario realizar mayores estudios con este tipo de pruebas y mejor la evidencia de su eficacia, así como establecer de forma más clara rangos que permitan dirigir la reversión o trasfusión de plaquetas por objetivos cuando la calidad de estas no es la adecuada, no se recomiendan de forma rutinaria estas pruebas en la actualidad, ni en las guías americanas ni en las europeas sobre el de manejo preoperatorio de pacientes que serán sometidos a cirugía no cardiaca electiva o de emergencia.<sup>36,41,50</sup>

## CAPÍTULO 6. PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO DE PACIENTES CON ANTICOAGULACIÓN O ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA, SOMETIDOS A CIRUGÍA NO CARDIOVASCULAR

### Tratamiento anticoagulante

#### Paso 1: ¿Es necesario interrumpir la anticoagulación oral?

En general, la gran mayoría de las cirugías o los procedimientos intervencionistas requieren la suspensión del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, hay una serie de procedimientos en los cuales el riesgo de mantener la anticoagulación conlleva un riesgo de hemorragia muy bajo y asumible por el operador, este tipo de procedimientos como una cirugía de catarata, un procedimiento dental o dermatológico menor, presentan un riesgo de sangrado mayor de 0% a 30 días. Para cualquier procedimiento con un riesgo de sangrado mayor > 0% existen consideraciones específicas en cuanto al tiempo de suspensión prequirúrgico y la restauración de la terapia.<sup>37,41</sup>

Primero se evaluará si existe riesgo de sangrado del procedimiento, aunque existe disparidad de criterios, se clasifican los procedimientos en 4 categorías diferentes atendiendo el riesgo de sangrado mayor a 30 días.<sup>37,41</sup>

- Sin riesgo hemorrágico clínicamente significativo. 0%
- Riesgo hemorrágico bajo a moderado 0-2%
- Riesgo hemorrágico intermedio/alto. > 2%
- Riesgo hemorrágico incierto.

Sangrado mayor se define como la pérdida de 2 gr/dl de Hb, necesidad de transfusión de  $\geq 2$  unidades de GRE o un sangrado que involucre zonas críticas (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental,<sup>41</sup> en la tabla 13 se resumen los riesgo de sangrado según cada procedimiento quirúrgico no cardíaco.<sup>50</sup>

Tabla 13. Riesgo de sangrado según el procedimiento quirúrgico no cardiaco.	
Riesgo bajo/moderado	Riesgo alto
-Cirugía abdominal: colecistectomía, reparación de hernia, resección de colon. -Cirugía de mama. -Procedimientos dentales complejos (extracciones múltiples) -Endoscopia con biopsia simple. -Gastroscoopia o colonoscopia con biopsia simple -Procedimientos con agujas de gran calibre (p. ej., biopsia de médula ósea o ganglios linfáticos) -Cirugía oftalmológica (distinta a cataratas) -Cirugía ortopédica menor (artroscopia de pie o mano)	-Cirugía abdominal con biopsia de hígado, litotricia extracorpórea con ondas de choque -Cirugía oncológica extensa (p. ej., páncreas, hígado) -Anestesia neuroaxial (espinal o epidural) -Neurocirugía (intracraneal, espinal) -Cirugía ortopédica mayor -Procedimientos con biopsia vascular (renal o prostática) -Cirugía plástica reconstructiva Intervenciones específicas (polipectomía de colon, punción lumbar, reparación endovascular de aneurisma) -Cirugía torácica, cirugía de resección pulmonar -Cirugía urológica (prostatectomía, resección de tumor vesical) -Cirugía vascular (p. ej., reparación de AAA, derivación vascular)

Adaptado de Halvorsen S et al.<sup>50</sup>

Nota: AAA: aneurisma de aorta abdominal.

Posteriormente, se valorará si el paciente presenta factores que incrementan el riesgo de sangrado, para esto se tendrá en cuenta:

- Escala HAS-BLED (0 a 1 es de bajo riesgo, 0 a 2 es riesgo intermedio y  $\geq 3$  es riesgo alto).<sup>118</sup>

- El BleedMAP: un puntaje de 0 confiere un riesgo de sangrado mayor perioperatorio de 0.86%, un puntaje de 1 a 2 un riesgo de 2.86% y  $\geq 3$  puntos un riesgo de 10%.<sup>47,48,77</sup>
- Historia previa de evento hemorrágico, especialmente, en los últimos 3 meses, incluida la hemorragia intracraneal (HIC).
- Historia previa de hemorragia con procedimiento previo similar al propuesto.
- Historia de haber recibido terapia puente.
- Alteraciones propias del paciente, cuantitativas o cualitativas de su sistema de coagulación: uremia, trombocitopenia, acidosis, deficiencia de vitamina K, deficiencia de FV de Leiden o Factor de Von Willibrand, hipofibrinogenemia, anemia severa, hemofilias, entre otras.
- Co-medicación con antiagregantes plaquetarios.
- INR por encima del rango terapéutico (antagonistas de Vitamina K)

De la misma manera, se debe establecer el riesgo trombótico que implica el suspensión la terapia del paciente, para la cual se tomará en cuenta las situaciones clínicas descritas en las tabla 8 y 9 del capítulo 3. Siempre que sea posible, se retrasará todo procedimiento programado hasta la corrección de los factores modificables.

#### Interrupción inhibidores de vitamina k

No se deberá interrumpir la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes que:

- Van a someterse a procedimientos con riesgo de sangrado mínimo, clínicamente no significativo y ausencia de factores del paciente que incrementen el riesgo de sangrado.

Se deberá interrumpir antagonistas de la vitamina K cuando:

- El paciente va a someterse a procedimientos con riesgo de sangrado intermedio-alto o incierto y presentan factores propios del paciente que incrementan el riesgo de sangrado.

Considerar terapia puente con heparina en los antagonistas de vitamina K:

- Pacientes con riesgo bajo/moderado o alto de trombosis, que además presenten riesgo bajo/moderado o alto de presentar sangrado mayor.

### Interrupción ACOD

No se deberá interrumpir la anticoagulación en pacientes que van a someterse a procedimientos con riesgo de sangrado clínicamente irrelevante.

Los anticoagulantes de acción directa se deberán interrumpir basándose en:

- Semivida estimada en función de aclaramiento de creatinina
- Riesgo hemorrágico del procedimiento.

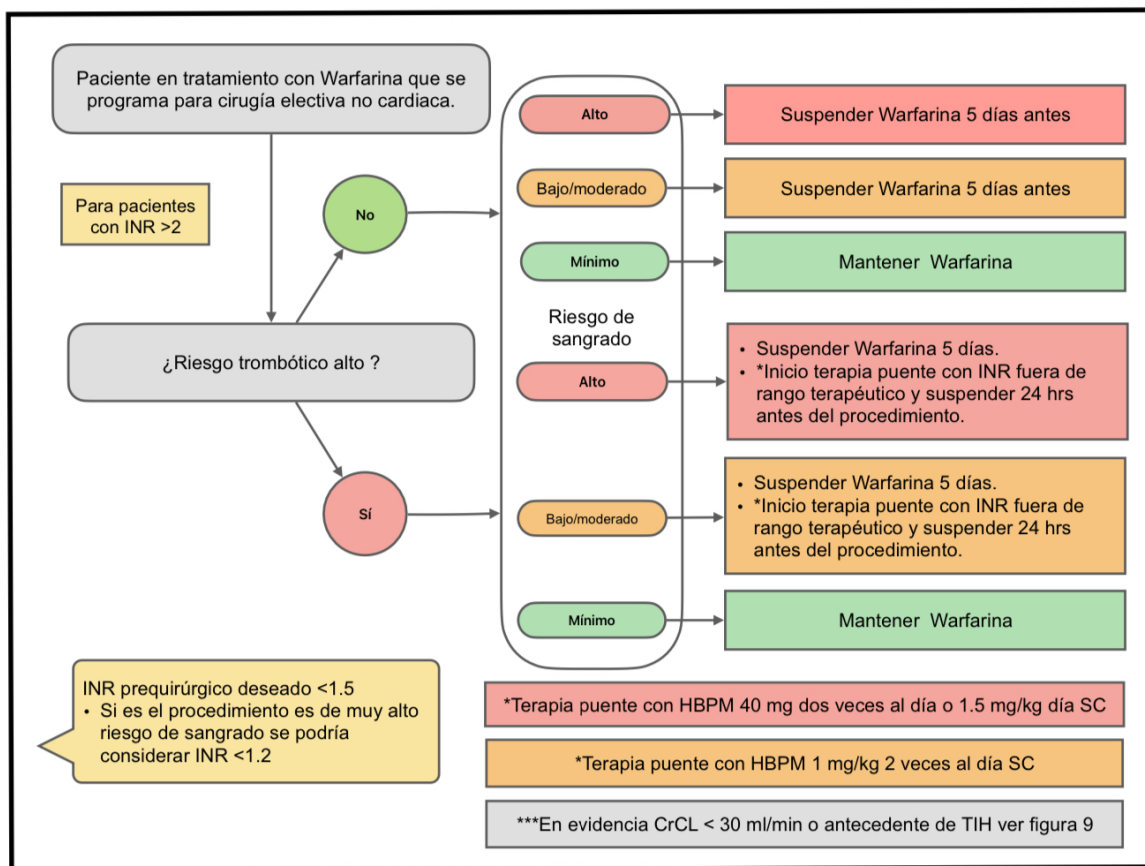
Valorar la situación del paciente, conocer el fármaco que toma, hora de última dosis y planificar las cirugías. La mayoría de los fármacos tiene una vida media alrededor de 12 horas; si la administración es anterior, no serán necesarias medidas adicionales. Es necesario conocer la función renal, ya que en menor o mayor grado, todos se eliminan por vía renal, la insuficiencia renal prolonga la vida media de estos fármacos. La decisión de interrumpir el tratamiento anticoagulante en un paciente debe ser tomado de forma consensuada por el equipo de médicos a cargo del caso y el paciente.<sup>37</sup>

Paso 2: ¿Tiempo seguro de interrupción previo a sala de operaciones?

¿Cuándo interrumpir los inhibidores de vitamina k?

El principal determinante para conocer en cuál momento hay que suspender el tratamiento anticoagulante es su vía de eliminación. Los antagonistas de la vitamina K presentan un metabolismo predominantemente hepático y mínimamente renal. La recomendación es suspender la Warfarina 5 días antes si el INR se encuentra en rango terapéutico (INR 2-3).<sup>37,41,50</sup>

En caso de INR sea  $> 3$  la recomendación es la misma, suspender el medicamento 5 días antes, sí el INR se encuentra en un rango subterapéutico (entre 1.9 a 1.5), el antagonista de la vitamina K podría suspenderse con 4 días antes de antelación. Se recomienda realizar un control de INR antes del procedimiento teniendo como objetivo general INR  $< 1.5$  aunque se puede considerar  $\leq 1.2$  en cirugías de alto riesgo.<sup>37,118</sup>



**Figura 7.** Algoritmo para interrupción y restauración del tratamiento con Warfarina según riesgo trombotico y riesgo de sangrado en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca electiva. Adaptado de Thompson A et al,<sup>37</sup> Tomaselli G et al<sup>41</sup> y Halvorsen et al.<sup>50</sup>

¿Cuándo interrumpir los ACOD?

En cuanto a los ACOD, teniendo en cuenta que su farmacocinética es predecible y depende de la función renal, la decisión de cuándo interrumpir, depende del valor de aclaramiento de creatinina y del riesgo hemorrágico de la intervención a realizar. Los tiempos seguros de suspensión prequirúrgica se esquematizan en la figura 7.

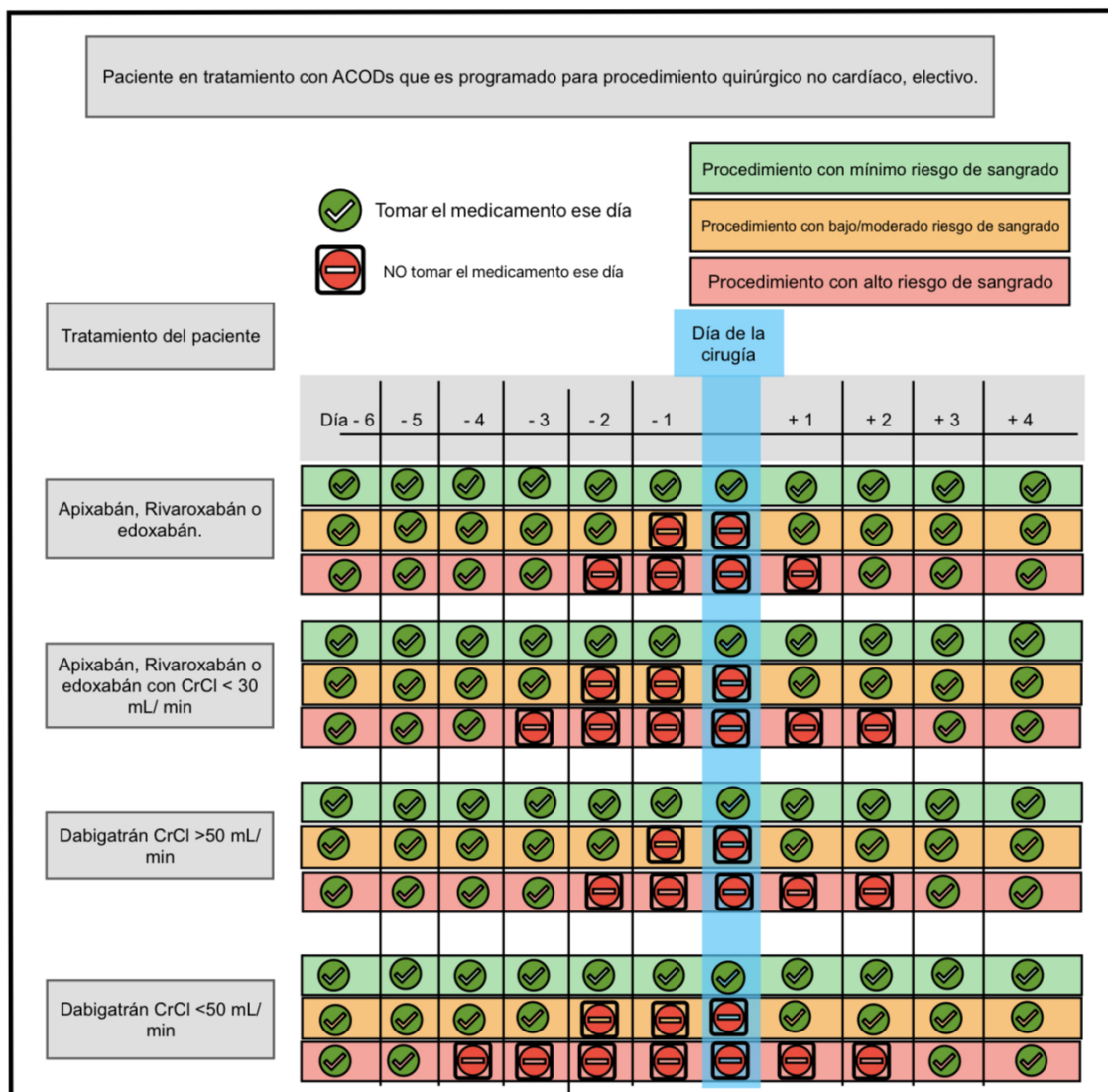


Figura 8. Algoritmo para interrupción y restauración del tratamiento con ACODs según riesgo de sangrado en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca electiva. Adaptado de Thompson A et al,<sup>37</sup> Tomaselli G et al<sup>41</sup> y Halvorsen et al.<sup>50</sup>

### Paso 3: Indicaciones de terapia puente

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) no precisan terapia puente, en el estudio BRUISE CONTROL-2 se documentó que la terapia puente en estos pacientes no disminuye el riesgo trombótico pero si aumenta el riesgo de sangrado volviéndolo una indicación innecesaria. Para la indicación de terapia puente se tendrá en cuenta principalmente el riesgo de trombosis, pues está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y sangrado grave, sin que haya una reducción significativa en los eventos trombóticos.<sup>37,48,49</sup>

La evidencia actual solo sugiere el uso de terapia puente en pacientes con riesgo bajo/medio o alto de trombosis y riesgo bajo/medio o alto de sangrado que se encuentran anticoagulados con cumarínicos, como se esquematiza en la figura 7.

37,50

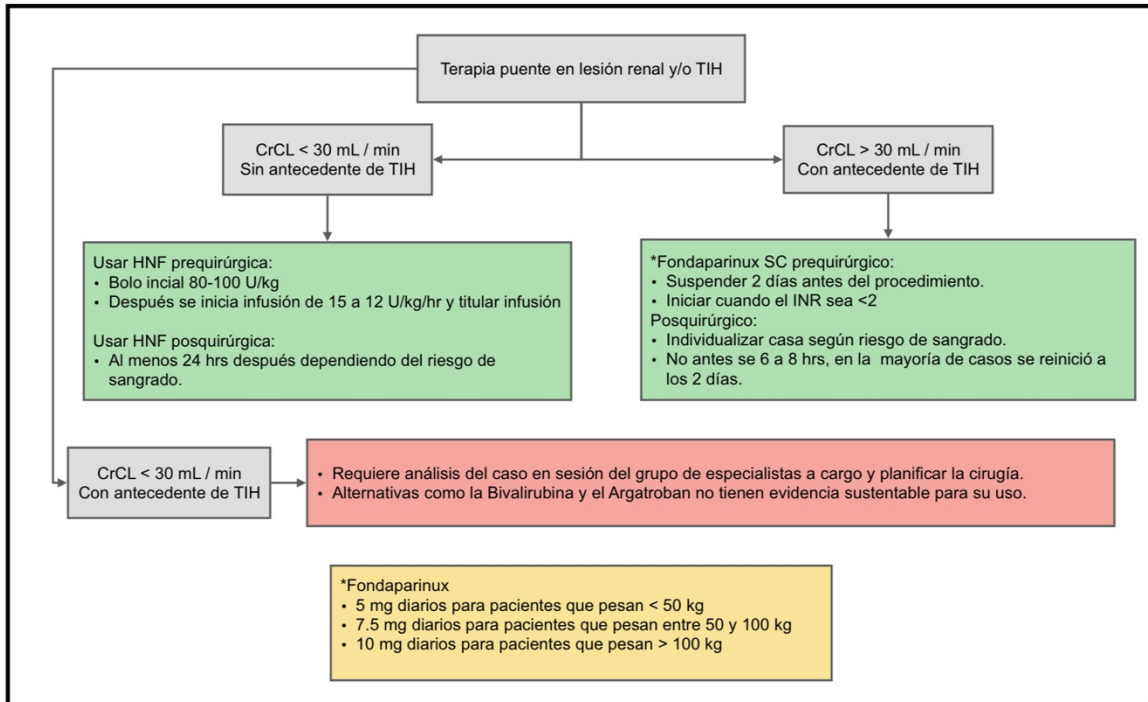
#### Paso 4: ¿cómo realizar terapia puente?

En caso de indicar la terapia puente, debería iniciarse idealmente cuando el INR está en nivel infraterapéutico ( $\text{INR} < 2$ ). Es la HNF intravenosa es el único tratamiento aprobado para realizar terapia puente en pacientes con reemplazo valvular mitral mecánico, sin embargo, fuera de indicación, la HBPM ha suplantado esta terapia debido a su menor riesgo de trombocitopenia, mayor facilidad de uso, relación dosis respuesta más predecible y una significativa reducción de costos en su administración ambulatoria.<sup>37, 50</sup>

Sin embargo, pese a que en la actualidad la HBPM es prácticamente el estándar, existen situaciones clínicas que pueden forzar al clínico a decantarse por la HNF para realizar la terapia puente, como:

- La función renal, con  $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ , la HNF es preferible, aunque hay estudios que sustentan el uso de HBPM para  $\text{CrCL}$  entre 15 y 30  $\text{mL/min}$  y podrían usarse con precaución y reducción de la dosis, sin embargo se seguirá las recomendaciones de las guías de manejo actual, decantándose por la HNF en estos casos.<sup>36,54,55</sup>
- Contexto del paciente: ambulatorio o hospitalario.
- Aceptación de auto-inyecciones.

Otra situación clínica que amerita de cuidado es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), en estos casos, las consideraciones especiales respecto a la terapia puente se esquematizan en la figura 9.



**Figura 9.** Terapia puente con heparinas. Adaptado de Thompson A et al,<sup>37</sup> Tomaselli G et al<sup>41</sup> y Halvorsen et al.<sup>50</sup> Nota: TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

Paso 5: Reinicio de anticoagulación o antiagregación.

Para dar inicio a la terapia antitrombótica posterior al procedimiento es importante:

- Verificar una adecuada hemostasia en el sitio del procedimiento.
- Evaluar los riesgos y posibles complicaciones de un sangrado, principalmente en aquellos procedimientos que poseen un alto riesgo de sangrado, el cuál puede llevar a consecuencias catastróficas, como en procedimientos dentro de la bóveda craneana.
- Valorar los factores de riesgo de sangrado propios del paciente y que pueden predisponer a complicaciones hemorrágicas.
- Garantizar que el servicio de referencia del paciente y el equipo intervencionista de especialistas están de acuerdo en reiniciar la anticoagulación.

### ¿Cómo reiniciar la terapia antitrombótica?

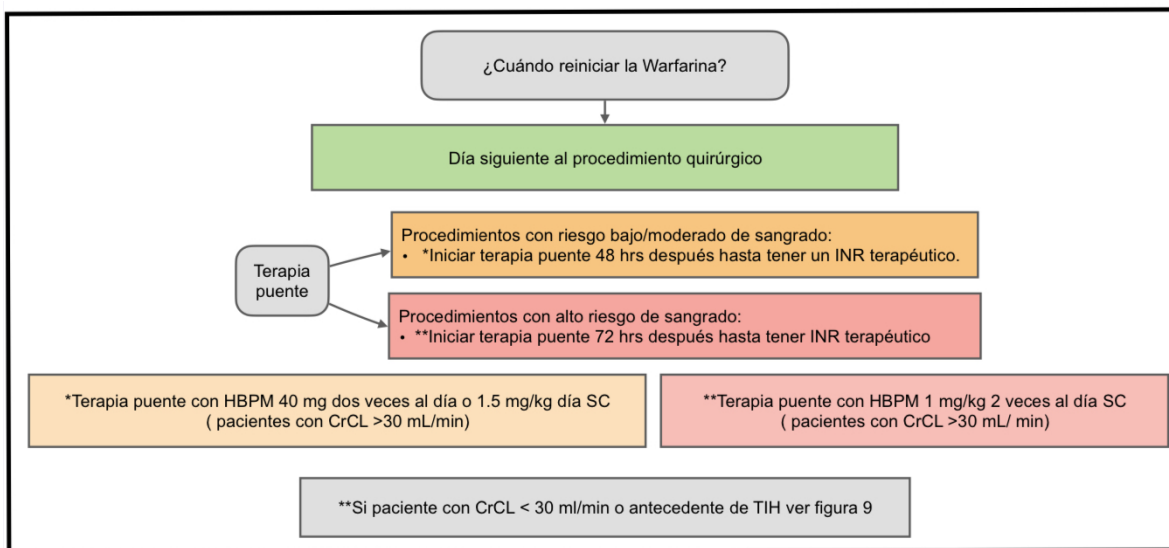
En la actualidad la evidencia respalda continuar la anticoagulación oral en pacientes que serán sometidos a un procedimiento de riesgo mínimo de sangrado, sea que el paciente este tratado con AVK o ACODs.

#### Reinicio de los ACOD

Algoritmo para la restauración del tratamiento con ACODs según el riesgo de sangrado quirúrgico en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca electiva se encuentra esquematizado por fármaco en la figura 8.

#### Reinicio inhibidores de vitamina k

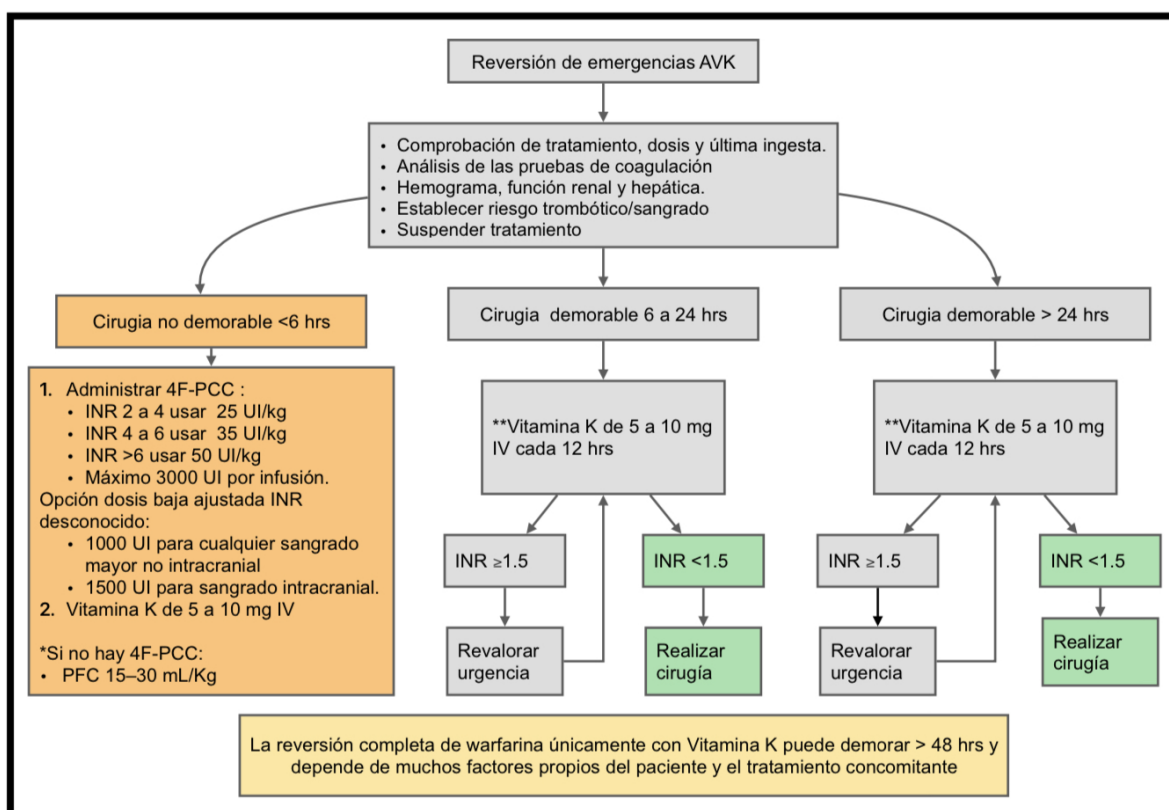
En el inicio temprano de los AVK no aumenta el riesgo de sangrado debido a que su efecto inicia 24 a 72 horas, y efecto terapéutico hasta los 5 a 7 días, la terapia se reinicia en las primeras 24 horas a la dosis habitual, el algoritmo para la reiniciar el tratamiento con Warfarina según riesgo trombótico en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca se encuentra esquematizado en la figura 10.



**Figura 10.** Algoritmo para la restauración del tratamiento con Warfarina según riesgo trombótico en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca electiva. Adaptado de Thompson A et al,<sup>37</sup> Tomaselli G et al<sup>41</sup> y Halvorsen S et al.<sup>50</sup> los factores de riesgo.

Reversión de urgencia de pacientes en tratamiento con inhibidores de vitamina k  
 En caso de tener un paciente que toma antagonistas de la vitamina K que requiera un procedimiento quirúrgico no cardíaco de emergencia, si es posible se debe suspender la terapia y retrasar el procedimiento, el algoritmo de manejo se esquematiza en la figura 11.

Es importante resaltar que la combinación de 4F-PCC con vitamina K intravenosa es recomendado con evidencia clase 1 sobre la combinación de PFC y vitamina K.<sup>25</sup> Además existen estudios en los que se ha documentado que la vitamina K intravenosa logra la reversión del INR < 1.5 en solo 14% de los casos a las 24 horas y requiere hasta de 48 horas para lograr reversión de cerca del 41%, por lo que debe asociar a 4F-PCC si la cirugía no es demorable.<sup>119</sup>



**Figura 11.** Algoritmo para suspensión de emergencia de la anticoagulación con Warfarina en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. Adaptado de Thompson A et al,<sup>37</sup> Tomaselli G et al<sup>41</sup> y Halvorsen S et al.<sup>50</sup>

### Reversión de ACODs.

Poseen en general un inicio de acción más rápido y una vida media más corta que los AVK, por lo tanto, si es requerido un procedimiento quirúrgico de emergencia, podría no ser necesaria la reversión en algunos casos. También es posible medir sus niveles sanguíneos en ocasiones en donde se pueda retrasar algunos horas el procedimiento, permitiendo estimar su efecto anticoagulante. Para la reversión de estos medicamentos se recomienda:

- Evaluar la situación del paciente, comprobación del tratamiento, dosis y hora de la última ingesta y planificar la cirugía siempre que sea posible (inmediata, urgente o prioritaria).
- Aunque con un papel limitado y específico, las guías recomiendan el uso de una dosis de carbón activado si estos fármacos fueron consumido en las últimas 2 a 4 horas.<sup>41,50</sup>
- Es de suma importancia el conocimiento de la función renal del paciente debido a que en mayor o menor grado todos estos fármacos se elimina por vía renal. Se recomienda reversión en pacientes que recibieron dabigatrán <24 horas antes en pacientes con función renal normal (3 a 5 vidas medias) y para los inhibidores orales del FX activado con función renal normal si la última dosis se recibió dentro de las 18 horas previas.<sup>41</sup>
- En el caso de Dabigatrán, estudios han demostrado que una sesión de hemodiálisis de 4 horas puede eliminar entre 48.8% y 59.3% del dabigatrán del compartimiento central lo que resulta en una reducción significativa de su actividad anticoagulante debido a su baja unión a proteínas plasmáticas y su eliminación renal, no es efectivo en otros ACODs.<sup>25</sup>
- Se deben tener pautas para el manejo de Shock Hemorrágico, siguiendo los protocolos de transfusión masiva guiado por objetivos con ROTEM.
- Medir los niveles de estos fármacos siempre que sea posible. La sociedad internacional de trombosis y hemostasia recomienda considerar la reversión de los ACODs si presentan sangrado mayor y sus niveles sanguíneos son > 50 ng/ml, así como en aquellos pacientes que requieren un procedimiento invasivo de alto riesgo de sangrado mayor y sus niveles en sangre son



## Antídotos

Los anticoagulantes orales de acción directa poseen antídotos para la reversión de su efecto:

- Dabigatrán: Idarucizumab ®  
Es un recomendación clase uno utilizar el idarucizumab para la reversión rápida en pacientes con sangrado grave que amenaza la vida.<sup>25</sup>
- Apixabán, Edoxabán, Betrixabán y Rivaroxabán: Andexanet alfa  
El andexanet alfa dado sus posibles complicaciones trombóticas, no debería utilizarse hasta conocer los niveles sanguíneos de cada medicamento y así poder valorar si la reversión es necesaria.<sup>41</sup>
- Aunque el PCC para revertir los efectos de los ACODs tiene evidencia de mala calidad E, si no hay disponibilidad de los medicamentos autorizados para la reversión de los ACODs, se recomienda tanto por las guías americanas como las europeas, el uso de PCC.<sup>37,41,96</sup>
- Se puede utilizar máximo 3000 IU de PCC limitados a 100 kg por dosis y no es remendado dosis repetidas dado el riesgo de trombosis.<sup>25</sup>
- Hay estudios que han documento que el uso de 4F-PCC en pacientes anticoagulados con dabigatrán no tuvo el efecto clínico deseado, no se logró restaurar las pruebas de coagulación.<sup>97</sup>
- Aun no existen suficientes estudios de eficacia y seguridad acerca del uso de Ciraparantag ® ni se encuentra recomendado en las guías de manejo.

## Antiagregantes plaquetarios

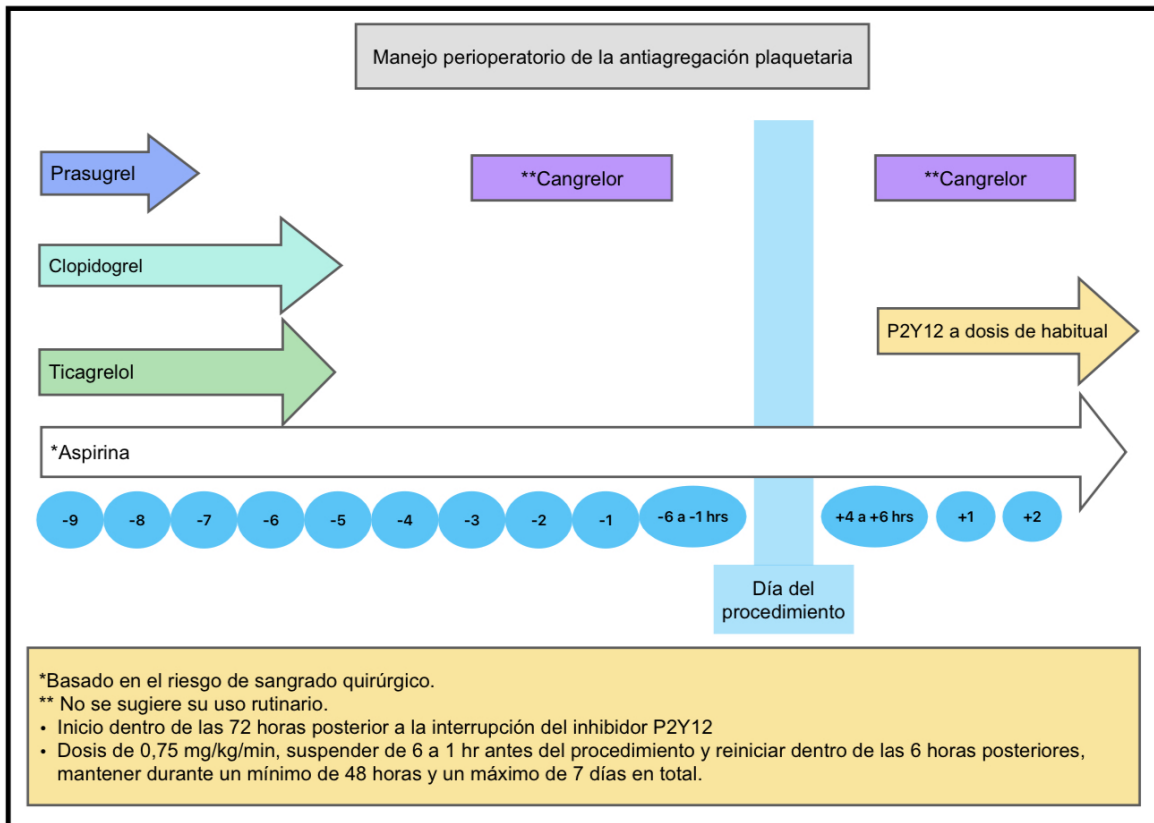
Paso 1: ¿Qué se debe tomar en cuenta?

- El riesgo de trombosis y sangrado del paciente.
- Las consecuencias de retrasar el procedimiento quirúrgico.
- El aumento de riesgo hemorrágico operatorio y perioperatorio.
- Monoterapia o TAPD.
- Las decisiones del manejo perioperatorio de la terapia de antiagregación plaquetaria en pacientes que serán sometidos a cirugía no cardiaca debe

tomarse en consenso de los especialistas a cargo del caso, evaluar el riesgo de trombosis/sangrado y las consecuencias de retrasar la cirugía.<sup>37</sup>

Paso 2: Evaluar el riesgo de trombosis/sangrado según el procedimiento a realizar.

- En la tabla 9 del capítulo 3 se especifica las patologías con mayor riesgo de trombosis que requieren terapia antitrombótica.
- El riesgo de sangrado según el procedimiento quirúrgico no cardíaco está descrito en la tabla 13.
- Escala HAS-BLED (0 a 1 es de bajo riesgo, 0 a 2 es riesgo intermedio y  $\geq 3$  es riesgo alto).<sup>118</sup>
- El BleedMAP: un puntaje de 0 confiere un riesgo de sangrado mayor perioperatorio de 0.86%, un puntaje de 1 a 2 un riesgo de 2.86% y  $\geq 3$  puntos un riesgo de 10%.<sup>47,48,77</sup>
- Historia previa de evento hemorrágico, especialmente, en los últimos 3 meses, incluida la hemorragia intracraneal (HIC).
- Historia previa de hemorragia con procedimiento previo similar al propuesto.
- Historia de haber recibido terapia puente.
- Alteraciones propias del paciente, cuantitativas o cualitativas de su sistema de coagulación: uremia, trombocitopenia, acidosis, deficiencia de vitamina K, deficiencia de FV de Leiden o Factor de Von Willibrand, hipofibrinogenemia, anemia severa, hemofilias, entre otras.
- Co-medicación con anticoagulantes.
- El manejo perioperatorio de la terapia antitrombótica se esquematiza en la figura 13.



**Figura 13.** Algoritmo para el manejo perioperatorio del tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes que requieren cirugía no cardíaca.

Adaptado de Douketis J et al.<sup>48</sup> y Halvorsen S et al.<sup>50</sup>

### Paso 3: Paciente con TAPD

En pacientes a los que se les realizó una angioplastia coronaria por EAC, se deben tener las siguientes consideraciones según las guías<sup>37,48,50</sup>:

- Si solo se realizó la angioplastia coronaria con balón se debe retrasar la cirugía electiva no cardíaca > 14 días.
- Si se realizó la angioplastia coronaria y se colocó endoprótesis de metal desnudo se debe retrasar la cirugía electiva no cardíaca > 30 días.
- Si se realizó la angioplastia coronaria y se colocó endoprótesis liberadora de medicamentos por SCA se debe retrasar la cirugía electiva no cardíaca 1 año. (evidencia 1); si no es posible se debe retrasar al menos 3 meses (

evidencia 2 b) y no se recomienda realizar ningún procedimiento en el primer mes posterior al procedimiento (evidencia 3: perjudicial).

- Si se realizó la angioplastia coronaria y se colocó endoprótesis liberadora de medicamentos por EAC crónica se debe retrasar la cirugía electiva no cardíaca 6 meses (evidencia 2a); si no es posible se debe retrasar al menos 3 meses (evidencia 2 b) y no se recomienda realizar ningún procedimiento en el primer mes posterior al procedimiento (evidencia 3: perjudicial).
- En pacientes con angiografía previa y tratamiento con AAS siempre que sea posible se debe mantener el tratamiento con dosis entre 75 mg y 100 mg, si la AAS esta contraindicada o el riesgo de sangrado quirúrgico es aceptable se puede continuar el inhibidor del receptor ADP P2Y12.
- En pacientes con angiografía previa con endoprótesis de metal desnudo que requiere cirugía electiva no cardíaca dentro de los primeros 30 días, o endoprótesis liberadora de fármacos dentro los primeros 3 meses, mantener la TADP siempre que sea posible.

#### Paso 4: Reinicio de la TAPD

- Los inhibidores del receptor ADP P2Y12 se pueden reiniciar dentro de las primeras 24 horas posteriores al procedimiento.

#### Reversión de emergencia de la antiagregación plaquetaria.

- En la actualidad no existe un antídoto o medicamento de reversión específico para los medicamentos antiagregantes plaquetarios.
- Se sabe que la desmopresina 0.3 µg/kg por vía intravenosa, generalmente administrando 20 µg en un paciente adulto promedio, disminuye significativa la expansión de las hemorragias intracraneales durante las primeras 24 horas en pacientes en tratamiento con aspirina o inhibidores del P2Y12.<sup>98</sup>
- Trasfundir un concentrados de plaquetas puede restaurar de forma efectiva la función plaquetaria dado que las plaquetas trasfundidas no han estado expuestas al efecto de la aspirina.
- En el caso de los inhibidores del receptor P2Y12, la reversión mediante la transfusión de plaquetas es más compleja, para el Prasugrel la reversión es

más efectiva si la transfusión se realiza 6 horas después de la última dosis del fármaco, mientras que para el clopidogrel no se logra restaurar de forma completa la función plaquetaria.<sup>99</sup>

- Para el ticagrelor, la transfusión de plaquetas se debe realiza en conjunto con albumina según algunos datos experimentales.<sup>99,100</sup>

## Discusión

En la actualidad, gracias a los avances en la medicina ha sido posible que la expectativa de vida de la población en general sea mucho mayor, por esta razón, es cada día más frecuente para un especialista en anestesiología enfrentarse a situaciones en las cuales el paciente utiliza de forma crónica algún esquema de tratamiento antitrombótico, la batería farmacológica es muy amplia, y hay que reconocer los diferentes tipos de tratamientos de reversión, los tiempos óptimos de suspensión y reinicio de cada droga, así como las mejores estrategias de manejo para cada situación.

A pesar de esto, en la mayoría de los casos existe un consenso claro acerca de los pruebas sanguíneas de rutina que deben solicitarse previo una intervención quirúrgica en estos pacientes, así como los tiempos prudentiales de suspensión de cada fármaco antitrombótico cuando las cirugías son electivas.

Quizá la mayor incertidumbre se presenta cuando los procedimientos a realizarse son de emergencia, dado la falta de consenso en cuanto al manejo y la rapidez con la que se debe realizar los procedimientos, no todas las drogas cuentan con antidotos específicos, la terapia puente con heparina para pacientes con alto riesgo trombótico requiere de tiempo y para pacientes con antiagregantes plaquetarios no está aprobada de forma rutinaria.

Además hay casos clínicos donde no se recomienda intervenir un paciente por el alto riesgo al que se sometería, como aquellos que han sufrido un SCA y se les colocó una endoprótesis coronaria liberadora de medicamento, estos no deberían ser llevados a sala de operaciones en el primer mes desde la angiografía bajo ninguna circunstancia (evidencia clase III), todo lo anterior dificulta la toma de decisiones.

El perioperatorio de una intervención de emergencia, aunque se han desarrollado instrumentos de monitorización de la coagulación en el punto de atención que ofrecen resultados en tiempo real de forma expedita, como el ROTEM, el ACT, el sistema Verifynow, el sistema de medición de agregación plaquetario PL-2, faltan estudios para poder establecer una relación estrecha entre las alteraciones que

produce la terapia antitrombótica y el resultado que arrojan las pruebas, por lo que su uso rutinario no está recomendado en las guías de manejo actual.

Por la complejidad del tema, la necesidad de individualizar cada caso y la extensa cantidad de bibliografía al respecto, se considera necesario una protocolización del manejo de estos pacientes para poder ofrecer las practicas clínicas más seguras y consensuadas entre todos el personal involucrado, desde etapas preoperatorias hasta el momento de reinicio de la terapia antitrombótica.

## Conclusiones

1. El envejecimiento paulatino de la población ha incrementado la prevalencia de pacientes que requiere tratamiento antitrombótico crónico, haciendo más frecuente las situaciones perioperatorias que requieren el manejo de estas terapias, por lo que es necesario conocer a fondo su farmacodinamia y farmacoterapia para así tomar la decisión más acertada en cuanto a la suspensión, reinicio y reversión de estos fármacos previo a una intervención quirúrgica electiva o de emergencia.
3. En todo caso se debe establecer de forma objetiva el riesgo-beneficio de realizar una intervención quirúrgica en cada paciente que utilice terapia antitrombótica.
4. La evidencia actual sugiere que la terapia puente con heparina aumenta el riesgo de sangrado mayor sin disminuir el riesgo trombótico, esta terapia se considera solo en pacientes en tratamiento con Warfarina de alto riesgo trombótico.
5. La combinación de 4F-PCC y vitamina K es superior a la combinación PFC con vitamina K para la reversión de Warfarina.
6. Los ACODs cuentan con agentes de reversión específica, si no se dispone de ellos la segunda mejor opción es el 4F-PCC.
7. En cuantos a los ACODs se debe tomar en consideración la función hepática y renal del paciente para decidir el tiempo de suspensión prequirúrgico más seguro.
8. No existe en la actualidad una reversión específica para los antiagregantes plaquetarios.
9. La evidencia actual no ha demostrado beneficio en el uso rutinario de la terapia puente con antiagregantes plaquetarios, se reserva para casos de alto riesgo trombótico y con cangrelor, no existe datos suficientes para realizarlo con inhibidores del GP IIb/IIIa.
10. Los instrumentos de monitorización de la coagulación en el punto de atención (CPA), no están recomendadas en las guías de manejo actual para establecer la alteración que producen los fármacos antitrombóticos en la coagulación del paciente.
11. Existen situación clínicas en las que no se recomienda intervenir pacientes en terapia antitrombótica y se debe retrasar al máximo posible la cirugía por que tanto el riesgo trombótico como el de sangrado sobrepasan los niveles de seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parks AL, Fang MC. Periprocedural anticoagulation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2023;176(4): ITC49–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/aitc202304180>
2. Gutiérrez-Sougarret B. Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2017;40:S411–5.
3. Spencer NH, Sardo LA, Cordell JP, Douketis JD. Structure and function of a perioperative anticoagulation management clinic. *Thromb Res* [Internet]. 2019; 182:167–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2019.08.007>
4. Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart* [Internet]. 2018;104(17):1461–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310581>
5. Nazar J. C, Cárdenas C. A, Coloma D. R, Contreras C. JI, Molina I, Miranda H. P, et al. Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2017.06.003>
6. Boron WF, Boulpaep EL, editors. Boron Y Boulpaep. *Manual de Fisiología Médica*. Elsevier; 2022.
7. Wang M, editor. *Coronary artery disease: Therapeutics and drug discovery*. 1st ed. Singapore, Singapore: Springer; 2021.
8. Bashaw M, Triplett S. Coagulopathy in and outside the intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2017;29(3):353–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2017.04.005>
9. Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 2022;23(2):111–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.10.023>
10. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev* [Internet]. 2021;46(100733):100733. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
11. Bhat R, Cabey W. Evaluation and management of congenital bleeding disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2017;31(6):1105–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.011>

12. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Author correction: Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2022;8(1):25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-022-00360-y>
13. Dehghani T, Panitch A. Endothelial cells, neutrophils and platelets: getting to the bottom of an inflammatory triangle. *Open Biol* [Internet]. 2020;10(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.200161>
14. Carvajal Carvajal Carlos. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med. leg. Costa Rica* [Internet]. 2017 Dec [cited 2024 July 22]; 34( 2 ): 90-100. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152017000200090&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090&lng=en).
15. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. 2007 Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J. Invest. Dermatol.* **127**, 514-525. (doi:10.1038/sj.jid.5700701)
16. Hall JE, Hall ME. *Guyton and hall textbook of medical physiology*. 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2020.
17. Galli M, Angiolillo DJ. The evaluation and management of coagulopathies in the intensive therapy units. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2023;12(6):399–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjacc/zuad051>
18. Vanderah TW. *Katzung's basic and clinical pharmacology*. 16th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2024.
19. Moster M, Bolliger D. Perioperative guidelines on antiplatelet and anticoagulant agents: 2022 update. *Curr Anesthesiol Rep* [Internet]. 2022;12(2):286–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40140-021-00511-z>
20. Bolliger D, Fassl J, Erdoes G. How to manage the perioperative patient on combined anticoagulant and antiplatelet therapy: comments on the 2020 ACC consensus decision pathway. *J CardiothoracVasc Anesth*. 2021;35:1561–4. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.01.042>.
21. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios - Is there a general consensus? *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;38(9):1890–903. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.086>

22. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Liembruno GM, Franchini M. How we treat bleeding associated with direct oral anticoagulants. *Blood Transfus* [Internet]. 2016;14(5):465–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.2450/2016.0180-15>
23. Rathmell & Flood. *Stoelting's pharmacology & physiology in anesthetic practice*. 6th ed. Flood P, Rathmell JP, Urman RD, editors. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health; 2021.
24. DeWald TA, Washam JB, Becker RC. Anticoagulants: Pharmacokinetics, mechanisms of action, and indications. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2018;29(4):503–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2018.06.003>
25. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2024;83(1):109–279. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.017>
26. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG clinical guideline: Disorders of the hepatic and mesenteric circulation: Disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(1):18–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000486>
27. Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2023;19(12):911–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2023.2287472>
28. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9. <http://doi:10.1161/JAHA.120.017559>
29. Moj D, Maas H, Schaefflein A, et al. A comprehensive whole-body physiologically based pharmacokinetic model of dabigatran etexilate, dabigatran and dabigatran glucuronide in healthy adults and renally impaired patients. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(12):1577–1593. <http://doi:10.1007/s40262-019-00776-y116>.
30. Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*

[Internet]. 2023;19(12):911–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2023.2287472>

31. Grainger B, Holloway R, Merriman E, et al. Evidence of impaired dabigatran absorption following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: the Auckland regional experience (2011–2018). *Br J Haematol*. 2020;191: doi: 10.1111/bjh.17004
32. Fawzy AM, Lip GYH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug 920 B. HINDLEY ET AL. Metab Toxicol*. 2019;15(5):381–398. doi: 10.1080/17425255.2019. 160468666. Chang M, Yu
33. Matsuda S, Imazu T, Kimura R, Nakamura M, Matsumoto A, Murakami T, et al. Dosage adjustment of dabigatran etexilate based on creatinine clearance in patients with cardioembolic stroke or atrial fibrillation. *Ther Drug Monit [Internet]*. 2016;38(6):670–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0000000000000336>
34. Lingineni K, Farhan N, Kim S, Cristofolletti R, Gordon LA, Kumar P, et al. Quantitative benefit-risk assessment of P-gp-mediated drug-drug interactions of dabigatran coadministered with pharmacokinetic enhancers in patients with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther [Internet]*. 2021;109(1):193–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2087>
35. Cabezas-Calderón V, Bassas Freixas P, García-Patos Briones V. Anticoagulantes orales directos en cirugía dermatológica. *Actas Dermosifiliogr [Internet]*. 2020;111(5):357–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2019.10.002>
36. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38:2137-49.
37. Writing Committee Members, Thompson A, Fleischmann KE, Smilowitz NR, de Las Fuentes L, Mukherjee D, et al. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM guideline for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice

guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2024;84(19):1869–969. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.013>

38. Shaw JR, Woodfine JD, Douketis J, Schulman S, Carrier M; R. SJ. Perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Feb;2(2):28290. <https://doi.org/10.1002/rth2.12076> PMID:30046730
39. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Zamora H. M, Nazar J. C, Lema F. G. Nuevos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios, en el período perioperatorio de cirugía no cardíaca. Parte 1: Nuevos anticoagulantes directos. *Rev Chil Anest* [Internet]. 2018;47(4):224–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.25237/revchilanestv47n04.03>
40. Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, Arnold DM, Bates SM, Blostein M, et al. The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: Design and rationale. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017;117(12):2415–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1160/TH17-08-0553>
41. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: A report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;76(5):594–622. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>
42. Colonna P, von Heymann C, Santamaria A, Saxena M, Vanassche T, Wolpert D, et al. Routine clinical practice in the periprocedural management of edoxaban therapy is associated with low risk of bleeding and thromboembolic complications: The prospective, observational, and multinational EMIT-AF/VTE study. *Clin Cardiol* [Internet]. 2020;43(7):769–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.23379>
43. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501035>
44. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism

(PERIOP2): Double blind randomized controlled trial. *BMJ*. 2021;373:n1205. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1205>

45. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial: Results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* [Internet]. 2014;129(25):2638–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426>
46. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2021;162(2):e183–353. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.04.002>
47. Tan CW, Wall M, Rosengart TK, Ghanta RK. How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:200–3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.089>.
48. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Executive summary: Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* [Internet]. 2022;162(5):1127–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.004>
49. Nikolakopoulos I, Spyropoulos AC. Heparin bridging therapy for patients on chronic oral anticoagulants in periprocedural settings. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020;46(1):26–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1696945>
50. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* [Internet]. 2022;43(39):3826–924. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

51. Prucnal CK, Jansson PS, Deadmon E, Rosovsky RP, Zheng H, Kabrhel C. Analysis of Partial Thromboplastin Times in Patients with Pulmonary Embolism During the First 48 Hours of Anticoagulation With Unfractionated Heparin. *Academic Emergency Medicine*. 2020;27(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/acem.13872>
52. Morrow DA, Antman EM, Fox KAA, White HD, Giugliano R, Murphy SA, et al. One-year outcomes after a strategy using enoxaparin vs. unfractionated heparin in patients undergoing fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2010;31(17):2097–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq098>
53. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants/abstract/69>
54. Fischer AG. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2009; Available from: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2009.11284>
55. Hammerstingl C, Omran H, Bonn Registry of Alternative Anticoagulation to Prevent Vascular Events. Bridging of oral anticoagulation with low-molecular-weight heparin: experience in 373 patients with renal insufficiency undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost*. 2009;101(6):1085–90.
56. Hornung P, Khairoun M, Dekker FW, Kaasjager KAH, Huisman A, Jakulj L, et al. Dosage reduction of low weight heparin in patients with renal dysfunction: Effects on anti-Xa levels and clinical outcomes. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(10):e0239222. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239222>
57. Chung J, Stevic I, Gantioqui J, Atkinson H, Chan AKC, Chan HHW. Effect of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on the clotting of platelet-reduced whole blood: an in-vitro study utilizing thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2021;32(5):305–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000001023>
58. Zamora H. M, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile., Nazar J. C, Lema F. G. Nuevos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios, en

el período perioperatorio de cirugía no cardíaca. Parte 2: Nuevos antiagregantes plaquetarios. Rev Chil Anest [Internet]. 2018;47(4):233–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25237/revchilanestv47n04.04>

59. Angiolillo DJ, Capodanno D. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in the 21st century: A review of the evidence. Am J Cardiol [Internet]. 2021;144 Suppl 1:S15–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.022>
60. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care [Internet]. 2024;47(Suppl 1):S179–218. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc24-S010>
61. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2016;68(10):1082–115. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.513>
62. Smilowitz NR, Lorin J, Berger JS. Risks of noncardiac surgery early after percutaneous coronary intervention. Am Heart J [Internet]. 2019;217:64–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.07.010>
63. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KKW, Madsen M, Jensen SE, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting Stent implantation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2016;68(24):2622–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.967>
64. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KMF, Maddox TM, Hawn MT. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: A matched cohort study. Ann Surg [Internet]. 2016;263(5):924–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001246>
65. Glance LG, Joynt Maddox KE, Thomas S, Sorbero MJ, Fleisher LA, Lustik SJ, et al. Time since prior NSTEMI and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events after noncardiac surgery. JAMA Surg [Internet]. 2024; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2024.4683>
66. Nazar J. C, Contreras C. JI, Molina P. I, Fuentes H. R. Manejo perioperatorio de pacientes usuarios de antiagregantes plaquetarios. Rev Chil Cir [Internet].

2018;70(3):291–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-40262018000300291>

67. Schilling U, Dingemans J, Ufer M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of approved and investigational P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020;59(5):545–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-020-00864-4>
68. Huang H-Y, Lin S-Y, Katz AJ, Sheu J-J, Lin F-J, Wang C-C, et al. Effectiveness and safety of clopidogrel vs aspirin in elderly patients with ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2022;97(8):1483–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.01.033>
69. Salgia A, Krueger CK, Gillette MA. Perioperative antiplatelet bridging with cangrelor: A cohort study and narrative review. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2023;57(5):544–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/10600280221120310>
70. Succar L, Lopez CN, Victor DW 3rd, Lindberg SA, Saharia A, Sheth S, et al. Perioperative cangrelor in patients with recent percutaneous coronary intervention undergoing liver transplantation: A case series. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2022;42(3):263–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/phar.2661>
71. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials: A meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* [Internet]. 2001;103(2):201–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.103.2.201>
72. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2018;71(7):553–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.001>
73. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*

- [Internet]. 2017;69(7):871–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>
74. Krauss ES, Segal A, Dengler N, Cronin M, Pettigrew J, Simonson BG. Utilization of the Caprini score for risk stratification of the arthroplasty patient in the prevention of postoperative venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2022;48(4):407–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1742739>
75. Wilson S, Chen X, Cronin M, Dengler N, Enker P, Krauss ES, et al. Thrombosis prophylaxis in surgical patients using the Caprini Risk Score. *Curr Probl Surg* [Internet]. 2022;59(11):101221. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpsurg.2022.101221>
76. Mensah PK, Pavord S. Managing preoperative hemostasis in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020;46(01):017–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3402425>
77. Tafur AJ, McBane R, Wysokinski WE, Litin S, Daniels P, Slusser J, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(2). Available from: [doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04572.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04572.x)
78. Konishi T, Fujiogi M, Shigemi D, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, et al. Risk factors for postoperative bleeding following breast cancer surgery: A nationwide database study of 477,108 cases in Japan. *World J Surg* [Internet]. 2022;46(12):3062–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-022-06746-z>
79. Wilson MD, Davis JE. Antithrombotic reversal agents. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2017;31(6):1147–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.013>
80. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: Executive summary. A statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and the society of critical care medicine. *Crit Care Med* [Internet]. 2016;44(12):2251–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002057>

81. Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven®, in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. *Ann Hematol* [Internet]. 2024;103(8):2647–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-023-05287-2>
82. Bekka E, Liakoni E. Anticoagulation reversal (vitamin K, prothrombin complex concentrates, idarucizumab, andexanet- $\alpha$ , protamine). *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2024; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.16142>
83. Smith MM, Schroeder DR, Nelson JA, Mauermann WJ, Welsby IJ, Pochettino A, et al. Prothrombin complex concentrate vs plasma for post–cardiopulmonary bypass coagulopathy and bleeding: A randomized clinical trial. *JAMA Surg* [Internet]. 2022;157(9):757. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2022.2235>
84. Hill R, Han TS, Lubomirova I, Math N, Bentley P, Sharma P. Prothrombin complex concentrates are superior to fresh frozen plasma for emergency reversal of vitamin K antagonists: A meta-analysis in 2606 subjects. *Drugs* [Internet]. 2019;79(14):1557–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01179-w>
85. Puchstein D, Kork F, Schöchl H, Rayatdoost F, Grottke O. 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrates for the reversal of vitamin K antagonist-associated coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* [Internet]. 2023;123(1):40–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-00421758653>
86. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(5):431–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
87. Summers RL, Sterling SA. Emergent bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Air Med J* [Internet]. 2016;35(3):148–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amj.2016.01.001>
88. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW, et al. Final study report of Andexanet Alfa for major bleeding with Factor Xa Inhibitors. *Circulation* [Internet]. 2023;147(13):1026–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.121.057844>

89. Nederpelt CJ, Naar L, Krijnen P, le Cessie S, Kaafarani HMA, Huisman MV, et al. Andexanet Alfa or prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor reversal in acute major bleeding: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2021;49(10):e1025–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000005059>
90. Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management - a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1710–1716
91. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, Yaghi S, Ahuja T, Papadopoulos J, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;49(1):121–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-019-01973-z>
92. Ansell J, Bakhru S, Lalicich BE, Tracey G, Villano S, Freedman D. Ciraparantag reverses the anticoagulant activity of apixaban and rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Eur Heart J* [Internet]. 2022;43(10):985–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab637>
93. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, Yaghi S, Ahuja T, Papadopoulos J, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;49(1):121–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-019-01973-z>
94. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: A prospective cohort study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2018;118(5):842–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1636541>
95. Hormese M, Littler A, Doane B, Glowacki N, Khimani A, Vivacqua N, et al. Comparison of high- and low-dose 4-factor prothrombin complex concentrate for the emergent reversal of oral Factor Xa inhibitors. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021;52(3):828–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02412-8>

96. King GS, Cottingham LG, Hughes RE, Ratliff PD. Probable pulmonary embolism with repeat administration of prothrombin complex concentrate in a factor Xa inhibitor patient. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2018;43(6):903–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12719>
97. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* [Internet]. 2011;124(14):1573–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.029017>
98. Feldman EA, Meola G, Zyck S, Miller CD, Krishnamurthy S, Cwikla GM, et al. Retrospective assessment of desmopressin effectiveness and safety in patients with antiplatelet-associated intracranial hemorrhage. *Crit Care Med* [Internet]. 2019;47(12):1759–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000004021>
99. Trenk D, Hille L, Leggewie S, Stratz C, Nührenberg TG, Aradi D, et al. Antagonizing P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors: Current and future options. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019;119(10):1606–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1693738>
100. Kruger P, Hirsh J, Bhagirath V, Xu K, Dale B, de Vries T, et al. In vitro reversal of the anti-aggregant effect of ticagrelor using untreated platelets. *Thromb Haemost* [Internet]. 2018;118(11):1895–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1673381>
101. Tanaka K, Bolliger D. Point-of-care coagulation testing in cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2017;43(04):386–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1599153>
102. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud AAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 2019;72(4):297–322. Available from: <http://dx.doi.org/10.4097/kja.19169>
103. HEMATOLOGÍA Volumen 22 • Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT. Tromboelastografía y tromboelastometría para el monitoreo del tratamiento en pacientes con sangrado en distintos escenarios clínicos 2018;278–91.

104. Havrdová M, Saari TI, Jalonen J, Peltoniemi M, Kurkela M, Vahlberg T, et al. Relationship of edoxaban plasma concentration and blood coagulation in healthy volunteers using standard laboratory tests and viscoelastic analysis. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;61(4):522–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1758>
105. De Vries AJ, Lansink-Hartgring AO, Fernhout F-J, Huet RCG, van den Heuvel ER. The activated clotting time in cardiac surgery: should Celite or kaolin be used? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2017;24(4):549–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivw435>
106. Tremey B, Szekely B, Schlumberger S, François D, Liu N, Sievert K, et al. Anticoagulation monitoring during vascular surgery: accuracy of the Hemochron low range activated clotting time (ACT-LR). *Br J Anaesth* [Internet]. 2006;97(4):453–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael194>
107. Dieplinger B, Egger M, Luft C, Hinterreiter F, Pernerstorfer T, Haltmayer M, et al. Comparison between activated clotting time and anti-activated factor X activity for the monitoring of unfractionated heparin therapy in patients with aortic aneurysm undergoing an endovascular procedure. *J Vasc Surg* [Internet]. 2018;68(2):400–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2017.11.079>
108. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and the American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines-anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2018;105(2):650–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.09.061>
109. Hoebink M, Steunenbergh TAH, Roosendaal LC, Wiersema AM, Hamer HM, Yeung KK, et al. Ability of activated clotting time measurements to monitor unfractionated heparin activity during NonCardiac arterial procedures. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2024; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2024.10.003>
110. Toulon P, Smahi M, De Pooter N. APTT therapeutic range for monitoring unfractionated heparin therapy. Significant impact of the anti-Xa reagent used for

- correlation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19(8):2002–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15264>
111. Wells M, Raja M, Rahman S. Point-of-care viscoelastic testing. *BJA Educ* [Internet]. 2022;22(11):416–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjae.2022.07.003>
112. Schmidt DE, Chaireti R, Bruzelius M, Holmström M, Antovic J, Ågren A. Correlation of thromboelastography and thrombin generation assays in warfarin-treated patients. *Thromb Res* [Internet]. 2019;178:34–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2019.03.022>
113. Harenberg J, Du S, Wehling M, Zolfaghari S, Weiss C, Krämer R, et al. Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016;54(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0389>
114. Angiolillo DJ, Been L, Rubinstein M, Martin M, Rollini F, Franchi F. Use of the VerifyNow point of care assay to assess the pharmacodynamic effects of loading and maintenance dose regimens of prasugrel and ticagrelor. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021;51(3):741–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02386-7>
115. Valgimigli, M et al. Actualización ESC 2017 sobre el tratamiento antiagregante plaquetario doble en la enfermedad coronaria, desarrollada en colaboración con la EACTS», *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:42.e1-e58.
116. Nissen PH, Skipper MT, Hvas A-M. Whole blood platelet aggregation determined by the ROTEM platelet equipment, reference intervals and stability. *Platelets* [Internet]. 2020;31(2):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2019.1595562>
117. Ma L, Chen W, Pan Y, Yan H, Li H, Meng X, et al. Comparison of VerifyNow, thromboelastography, and PL-12 in patients with minor ischemic stroke or transient ischemic attack. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2021;13(6):8396–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/aging.202650>.
118. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C en, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Chest* [Internet]. 2018;154(5):1121–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.040>

119. Polito NB, Kanouse E, Jones CMC, McCann M, Refaai MA, Acquisto NM. Effect of vitamin K administration on rate of warfarin reversal. *Transfusion* [Internet]. 2019;59(4):1202–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.15146>