

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**ANTICOAGULACIÓN ORAL PERIPROCEDIMIENTO EN EL ADULTO MAYOR: PROPUESTA
DE ABORDAJE DEL PACIENTE AMBULATORIO Y HOSPITALIZADO**
Revisión Bibliográfica

*Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en
Geriatría y Gerontología para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriatría y
Gerontología*

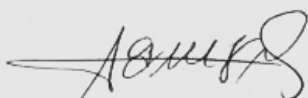
MELISSA SOTO MENA

2022

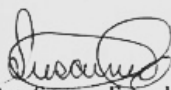
Hoja de Aprobación

Hoja de Aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en y Gerontología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriatria y Gerontología.



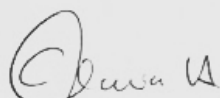
Dr. Daniel Valerio Aguilar
Coordinador Nacional del Posgrado en Geriatria y Gerontología



Dra. Susana Estrada Montero
Tutora, Médico Asistente Especialista en Geriatria y Gerontología



Dr. Erick Miranda Valverde
Lector, Médico Asistente Especialista en Geriatria y Gerontología



Dra. María Victoria Arguedas Astúa
Lectora, Médico Asistente Especialista en Geriatria y Gerontología



Dra. Melissa Soto Mena
Sustentante

Carta de Revisión Filológica

San José, 12 de abril de 2022

Señores:
Miembros del Comité del *Sistema de Estudios de Posgrado*
Universidad de Costa Rica
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Estimados señores:

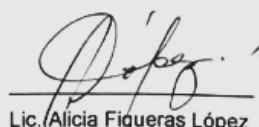
Sirva la presente para saludarles y expresarles que, en mi condición de Licenciada, leí y corregí el Trabajo Final de Revisión bibliográfica denominado:

**ANTICOAGULACIÓN ORAL PERIPROCEDIMIENTO EN EL ADULTO MAYOR:
PROPUESTA DE ABORDAJE DEL PACIENTE AMBULATORIO Y HOSPITALIZADO,**
realizado por la doctora **Melissa Soto Mena**, portadora de la cédula 1- 1325-0953 *para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriátrica y Gerontología.*

Se han hecho las modificaciones pertinentes en los distintos niveles textuales, intención comunicativa, coherencia y cohesión, puntuación y ortografía, así como otros relacionados con el campo filológico.

Con base en lo anterior considero que este trabajo cumple con los lineamientos establecidos para ser presentado como requisito de conclusión de estudio.

Se suscribe de ustedes cordialmente,



Lic. Alicia Figueras López
Colegiada No. 020346
Cédula 8-0086-0224



Tabla de contenido

Resumen	vi
Abstract.....	vii
Lista de Tablas.....	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de abreviaturas.....	x
Objetivos	4
Metodología	5
Capítulo 1: Farmacocinética y Farmacodinamia.....	6
1.2 Farmacodinamia en el Adulto Mayor	9
1.3 Farmacocinética y Farmacodinamia de los Anticoagulantes Orales.....	10
1.3.1 Antagonistas de la Vitamina K.....	11
1.3.2 Anticoagulantes de Acción Directa.....	12
1.4 Anticoagulación en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica.....	17
1.4.1 Antagonistas de la Vitamina K.....	17
1.4.2 Anticoagulantes de Acción Directa	18
Capítulo 2: Riesgo Tromboembólico tras la interrupción de la Anticoagulación Oral	
Periprocedimiento	19
Capítulo 3: Estratificación del Riesgo de Sangrado Procedimental	25
3.1 Procedimientos con mínimo riesgo de sangrado	28
3.2 Procedimientos con bajo y alto riesgo de sangrado.....	30
Capítulo 4: Terapia Puente en la Anticoagulación Oral Periprocedimental.....	32
4.1 ¿Es necesario suspender la anticoagulación?	35
4.2 ¿Cuándo suspender la anticoagulación?	36
4.3 ¿Es necesaria la terapia puente?	39
4.4 ¿Cuándo y cómo reintroducir la anticoagulación? ¿Es necesaria la terapia puente postprocedimiento?.....	42
Capítulo 5: Manejo de la Anticoagulación Oral según Procedimiento/ Condición Específica	44
5.1 Procedimientos Dentales y Otros Menores	45
5.1.1 Medidas Hemostáticas Locales.....	45
5.1.2 Medidas Generales	46
5.3 Cirugía No Cardiovascular	49
5.3.1 Antagonistas de la vitamina K	50

5.3.2 Anticoagulantes de Acción Directa	51
5.4 <i>Cirugía Cardiovascular</i>	52
5.4.1 Intervenciones con Bajo Riesgo de Sangrado.....	52
5.4.2 Intervenciones con Riesgo de Sangrado Moderado-Alto	53
5.5 <i>Anticoagulación y Cirugía Urgente</i>	54
5.6 <i>Anestesia o Procedimiento Neuroaxial / Espinal o Epidural</i>	56
5.6.1 Antagonistas de la Vitamina K.....	56
5.6.2 Anticoagulantes de Acción Directa	57
Capítulo 6: Propuesta de Abordaje Periprocedimental de la Anticoagulación Oral en el Adulto Mayor Ambulatorio/ Hospitalizado.....	59
6.1 <i>Determinación del Riesgo Tromboembólico del Paciente</i>	61
6.2 <i>Determinación del Riesgo de Sangrado del Procedimiento</i>	61
6.3 <i>Determinación de la Necesidad y el Tiempo de la Interrupción de la Anticoagulación</i>	62
6.4 <i>Determinación de la Necesidad o No de la Terapia Puente</i>	62
6.4.1 AVK (Warfarina).....	63
6.4.2 Anticoagulantes de Acción Directa	66
6.5 <i>Cirugía/ Procedimiento Urgente</i>	68
Conclusiones y Recomendaciones	70
Bibliografía	72

Resumen

En los últimos años el número de pacientes adultos mayores que requieren anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes de acción directa, está aumentando significativamente, esto, debido a que existe una estrecha relación entre el incremento del riesgo tromboembólico y el envejecimiento. Al ser un tratamiento crónico, es de esperar que a lo largo de su vida necesiten un procedimiento quirúrgico o intervencionista que pueda requerir la interrupción del fármaco.

El manejo de la anticoagulación oral periprocedimiento puede ser complejo y desafiante para los profesionales de salud, por lo que se requiere de un abordaje multidisciplinario para homogenizar y unificar criterios.

Los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes de acción directa en el periprocedimiento se abordan desde la farmacocinética de dichos fármacos, principalmente la vida media y la función renal.

La decisión de retirar o mantener dicho tratamiento, va a estar determinada por el riesgo trombótico y el riesgo hemorrágico, según las características del paciente o de la intervención a realizar; esto asociado a la interrupción, la terapia puente y la reanudación del anticoagulante oral. De la interacción de los primeros factores dependerá la actitud ante la anticoagulación.

Abstract

In recent years, the number of elderly patients requiring oral anticoagulation with vitamin K antagonists or direct-acting anticoagulants has been increased significantly, given that there is a closer relationship between an increment of thromboembolic risk and aging. Since it is a chronic treatment, there is a high possibility that through their life they will need a surgical or interventional procedure that may require discontinuation of the drug.

The management of periprocedural oral anticoagulation may be complex and challenging for health professionals, because of this a multidisciplinary approach is required to standardize and unify criteria.

Vitamin K antagonists and direct-acting anticoagulants are handled in the periprocedure according to its own pharmacokinetic, specifically on half-life and renal function.

The decision to withdraw or maintain the treatment will be determined by the thrombotic and bleeding risk, in accordance with characteristics of the patient or the intervention that will be performed; related to interruption, bridge therapy and resumption of oral anticoagulant. The interaction of the first factors will determine the attitude towards anticoagulation.

Lista de Tablas

Tabla 1. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que pueden afectar a la farmacocinética de los fármacos en los adultos mayores	8
tabla 2. Características de los AVK.....	12
tabla 3. Estratificación del riesgo de tromboembolismo.....	22
tabla 4. Estratificación del riesgo de sangrado durante el procedimiento.....	27
tabla 5. Resumen de interrupción y reintroducción procedimental de los AVK	43
tabla 6. Resumen de interrupción y reintroducción procedimental de los NACO.....	43

Lista de Figuras

Figura 1. Dianas terapéuticas de los anticoagulantes utilizados en la práctica clínica	10
Figura 2. Características de los NACO	15
Figura 3 Algoritmo de abordaje periprocedimental de la warfarina	65
Figura 4 Algoritmo de abordaje periprocedimental de los NACO	67
Figura 5 Algoritmo de abordaje de la anticoagulación oral en cirugía de urgencia/ emergencia.....	69

Lista de abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales

ACr: aclaramiento de creatinina

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AVK: antagonista de vitamina K

CCP: concentrado de complejo protrombínico

CYP450: isoenzima hepática del citocromo P450

eFG: filtrado glomerular

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

FA: fibrilación auricular

FDA: administración de alimentos y medicamentos

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

ISTH: international society of thrombosis and haemostasis

LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo, eliminación

NACO: nuevos anticoagulantes orales

PFC: plasma fresco congelado

TE: tromboembolismo

TEA: tromboembolismo arterial

TEV: tromboembolismo venoso

TP: tiempo de protrombina

TTP: tiempo de tromboplastina

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado

VKOR: vitamina K etopóxido reductasa



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, Melissa Soto Mena, con cédula de identidad 1-13250953, en mi condición de autor del TFG titulado Anticoagulación Oral Peri-procedimiento en el Adulto Mayor: Propuesta de Abordaje del paciente Ambulatorio y Hospitalizado

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.

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.

Introducción

Con el envejecimiento existe un incremento progresivo en la incidencia de los procesos tromboembólicos tanto a nivel venoso como arterial, se habla de un aumento de riesgo de un 1% por cada año en los adultos mayores, esto indica que el envejecimiento por sí solo es el factor de riesgo más prevalente para esta condición. No sólo la edad es un importante factor de riesgo para la ocurrencia de estos, sino que, factores específicos de esta como la disfunción endotelial, la fragilidad e inclusive la inmovilización, además de patologías como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, los eventos cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca, las valvulopatías que han requerido colocación de válvulas mecánicas, la enfermedad arterial coronaria, las neoplasias y la fibrilación auricular todos con una alta incidencia en la población adulta mayor, representan también fuertes detonantes (1,2).

La anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K (AVK), Warfarina o nuevos anticoagulantes orales (NACO), Apixabán, Edoxabán, Rivaroxabán y Dabigatrán (este último no disponible en nuestro país), es el estándar de oro en terapia para la prevención y manejo de la tromboembolia, y aproximadamente entre un 10% y un 25% de estas personas, como se menciona en el estudio RE - LY necesitarán la interrupción de estos agentes para someterse a un procedimiento invasivo diagnóstico o terapéutico como cirugías mayores, menores, electivas o de urgencia (3-5).

El manejo óptimo de la anticoagulación oral periprocedimiento y perioperatorio continúa evolucionando, aumentando aún más su complejidad desde la aparición de la evidencia reciente en torno a la creación de puentes y la introducción y aprobación por la FDA de los NACO (3,6).

Es fundamental equilibrar el riesgo de hemorragia periprocedimiento asociada a la anticoagulación continua contra el riesgo trombótico asociado con la suspensión temporal, la terapia puente o reducción de la intensidad de la anticoagulación (6).

Esto nos obliga a realizar un enfoque general para los pacientes que toman anticoagulantes orales crónicos y que van a ser sometidos a un procedimiento

quirúrgico, y con esto a realizarnos cuatro preguntas : ¿Es necesario suspender el anticoagulante oral para el procedimiento?, en caso afirmativo , ¿cuándo debemos suspender el anticoagulante oral?, ¿requiere el paciente anticoagulante parenteral o terapia puente?, y por último, ¿cuándo debemos reiniciar la anticoagulación en el paciente?, ¿se requiere también anticoagulación con puente parenteral en el postoperatorio? (7).

Para establecer el riesgo tromboembólico, no es recomendable considerar que este es una fracción anual proporcional a los días del periodo perioperatorio o periprocedimiento, ya que se debe tener en cuenta que una intervención quirúrgica por sí sola aumenta el riesgo tromboembólico por el estrés y la activación del mecanismo procoagulante. Por otro lado, la gran mayoría de procedimientos quirúrgicos o técnicas invasivas conllevan a un riesgo mayor o menor de sangrado, que va a depender del lugar, la intervención y las características de cada paciente (4).

Los pacientes que se someten a un procedimiento de bajo riesgo de hemorragia generalmente pueden continuar con la terapia de anticoagulación sin interrupción, lo cual es importante si el paciente tiene un alto riesgo de embolismo. Por el contrario, un paciente con bajo riesgo de tromboembolismo que se someta a un procedimiento de alto riesgo de sangrado debe interrumpir temporalmente la anticoagulación. La decisión es más desafiante para los pacientes que tienen un riesgo moderado o alto de embolización y deben ser sometidos a un procedimiento con alto riesgo de sangrado (3).

Hoy en día en nuestro país se estima que la población mayor de 65 años ronda entre un 7 - 8% de la población general y es cada vez más común que los adultos mayores, incluyendo a aquellos que se encuentran anticoagulados, que solo en la población octagenaria corresponde aproximadamente a un 10%, se sometan a intervenciones invasivas, ya sean diagnósticas y/o terapéuticas, con lo que se incrementa la necesidad de la interrupción periprocedimental de la anticoagulación oral, convirtiendo en un desafío dicha medida para los profesionales de salud afines ya que se debe valorar no únicamente el riesgo de sangrado y complicaciones tromboembólicas que puedan presentarse previo, durante y posterior al procedimiento, sino que, se debe tener a la vez presente la variabilidad en cuanto a farmacocinética y farmacodinamia y la tasa de filtración glomerular sobre todo en cuanto a uso de los NACO y terapia puente se

refiere que presenta esta población, lo que requiere una adecuada y extensa revisión del tema para establecer con mayor precisión y atino el manejo en la población adulta mayor (3,4,6,8).

Objetivos

Objetivo general:

Desarrollar una propuesta de abordaje periprocedimiento de la anticoagulación oral en el paciente adulto mayor ambulatorio y hospitalizado del HNGG.

Objetivos Específicos:

- Describir la farmacocinética y farmacodinamia de los anticoagulantes orales y las variantes fisiológicas en el adulto mayor.
- Estratificar el riesgo tromboembólico tras la interrupción de la anticoagulación periprocedimiento.
- Identificar el riesgo de sangrado según el procedimiento a realizarse y enumerar recomendaciones de la anticoagulación al respecto.
- Describir la terapia puente (interrupción, terapia puente, reanudación) de la anticoagulación oral periprocedimiento.
- Enumerar el manejo periprocedimental de la anticoagulación según procedimiento o condición específica.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos médicas. Se utilizaron palabras claves como “Farmacocinética y farmacodinámica de los anticoagulantes orales”, “Cambios fisiológicos en la farmacocinética y farmacodinámica en adulto mayor”, “Anticoagulación oral en el adulto mayor”, “Manejo de la anticoagulación oral periprocedimiento”, “Riesgo de sangrado y Riesgo Tromboembólico tras el manejo de la anticoagulación en el periprocedimiento”, “Anticoagulación oral y terapia puente”. Se aceptaron publicaciones relevantes sobre el tema, en su mayoría de los últimos seis años previos, siendo algunas publicaciones más antiguas debido a la importancia científica que ofrecían.

Palabras Clave: “Farmacocinética anticoagulantes orales”, “Farmacodinámica anticoagulantes orales”, “Farmacocinética y farmacodinámica adulto mayor”, “Anticoagulación adulto mayor”, “Anticoagulación periprocedimental”, “Riesgo de sangrado y riesgo tromboembólico”, “Anticoagulación y terapia puente”.

Capítulo 1: Farmacocinética y Farmacodinamia

Con el envejecimiento, se producen una serie de cambios fisiológicos y fisiopatológicos que van a estar relacionados con el comportamiento que tengan los medicamentos en el organismo, tanto desde el punto de vista farmacocinético, como farmacodinámico. Estas modificaciones, generan un impacto en lo que es el efecto terapéutico, las interacciones y los efectos adversos del fármaco (9).

La trascendencia clínica de los parámetros farmacocinéticos en la terapéutica condiciona las vías de administración, la concentración plasmática y tisular, el tiempo en el que se alcanzan las concentraciones máximas, así como, las concentraciones plasmáticas del equilibrio dinámico y las interacciones farmacológicas (9).

Se puede considerar que la farmacodinamia es lo que “hace el medicamento sobre el organismo”, es decir, la responsable de los efectos terapéuticos y adversos del fármaco, mientras que la farmacocinética es lo que “hace el organismo con el medicamento”, la absorción, distribución a través de los compartimentos corporales, metabolismo y excreción (9).

1.1 Farmacocinética en el Adulto Mayor

Las etapas farmacocinéticas más importantes son reconocidas por el acrónimo “LADME”, que procede de “liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación”, todas estas características modificadas en los mayores (9).

La fase de liberación en el adulto mayor se encuentra afectada en menor medida, dependiendo principalmente en la forma de presentación farmacéutica del medicamento, con una afección en mayor medida a nivel de la deglución al estar comprometida en parte de la población geriátrica. La fase de absorción digestiva se ve poco afectada con la edad, aunque la posibilidad de aumento del pH gástrico y una disminución en la velocidad del vaciamiento pudiesen reducirla; los cambios pulmonares inducidos por el envejecimiento pueden retrasar la absorción de fármacos inhalados por esta vía, sobretodo, de existir una condición de fondo como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En líneas generales, la absorción de fármacos vía

intramuscular o subcutánea disminuye, debido fundamentalmente a la disminución del flujo sanguíneo en estos tejidos mayores, mientras que si nos referimos a los de vía transdérmica va a depender de la difusión pasiva a través de las diferentes capas de la piel. Por otra parte los procesos de distribución se ven notoriamente afectados, el volumen de distribución aparente, valora la capacidad de un fármaco de distribuirse por el organismo. La concentración plasmática de un fármaco es inversamente proporcional a su volumen de distribución, y depende del tamaño de los compartimentos acuosos y lipofílicos del organismo, en los mayores existe una disminución del agua del organismo que puede alcanzar hasta un 15% y un aumento relativo de la grasa corporal, con esto los medicamentos hidrofílicos tiene un menor volumen de distribución y los fármacos lipofílicos pueden ser “secuestrados” en el tejido graso corporal y alcanzar niveles plasmáticos más bajos (9,10).

TABLA 1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO QUE PUEDEN AFECTAR A LA FARMACOCINÉTICA DE LOS FÁRMACOS EN LOS ADULTOS MAYORES

FACTOR	MODIFICACIÓN	RESULTADO
Absorción	↓ Funcionamiento celular gastrointestinal. ↓ Transporte activo. = Difusión pasiva. ↑ pH gástrico. ↓ Velocidad del vaciamiento gástrico. ↓ Velocidad del tránsito gastrointestinal. ↓ Efecto en primer paso hepático.	↓ Absorción de nutrientes. ↓ Absorción de hierro, calcio, tiamina, etc. No existen modificaciones en la absorción de psicofármacos liposolubles. ↓↑ Grado de solubilidad e ionización. ↓ Degradación gástrica de ciertos fármacos. ↓ Velocidad de absorción. ↑ Biodisponibilidad de fármacos.
Metabolismo	↓ Capacidad metabólica. ↓ Flujo plasmático hepático. ↓ Masa hepática.	↓ Metabolismo de fármacos. ↓ Metabolismo de fármacos. ↓ Velocidad máxima fármacos cinética saturación.
Distribución	↓ Volumen plasmático, agua corporal y tamaño corporal. ↑ Grasa corporal. ↓ Albúmina plasmática. ↑ Alfa-globulinas. ↓↑ Flujo tisular.	↓ Volumen de distribución aparente de fármacos hidrosolubles. ↑ Volumen de distribución aparente de fármacos liposolubles. ↑ Fracción libre de fármacos ácidos. ↓ Fracción libre de fármacos básicos. ↑ Efecto en órganos que conservan flujo.
Eliminación	↓ Masa renal. ↓ Células del parénquima renal. ↓ Flujo plasmático renal. ↓ Aclaramiento de creatinina. ↓ Secreción tubular.	↓ Aclaramiento renal de fármacos.

Fuente: modificado a partir de A. Ramos P, Álamo C (2016) (9).

El proceso de metabolización hepática disminuye de forma progresiva y variable en los adultos mayores, debido a la reducción del tamaño del hígado de un 25-35% y del flujo sanguíneo hasta un 40%, además de la disminución de la actividad enzimática microsomial (isoenzima hepática del citocromo p450 (CYP450), sobretodo en los procesos metabólicos de la fase I). El metabolismo de los fármacos también va estar influenciado por la enfermedad comórbida, la fragilidad y el empleo de medicamentos concomitantes (9,10).

Una cantidad importante de fármacos es eliminada por vía renal y la gran mayoría de estudios revela que el cambio farmacocinético más importantes de la vejez es la disminución de la función renal, más que la disminución del metabolismo hepático. Se ha constatado, una disminución importante tanto del flujo sanguíneo renal, como de las funciones glomerulares y tubulares. En estas circunstancias, la vida media de eliminación de los fármacos es mayor y debe establecerse un ajuste de dosis en función del margen terapéutico de la sustancia administrada. De hecho, existe una estrecha relación con las reacciones adversas medicamentosas y la disminución de la función renal (9,10).

1.2 Farmacodinamia en el Adulto Mayor

La farmacodinamia va a estar determinada por las concentraciones del fármaco en la biofase (receptores, enzimas transportadoras, etc.), por ello, las variaciones en el número y sensibilidad de receptores pueden modificar la interacción “fármaco – receptor” y la regulación homeostática (9,10).

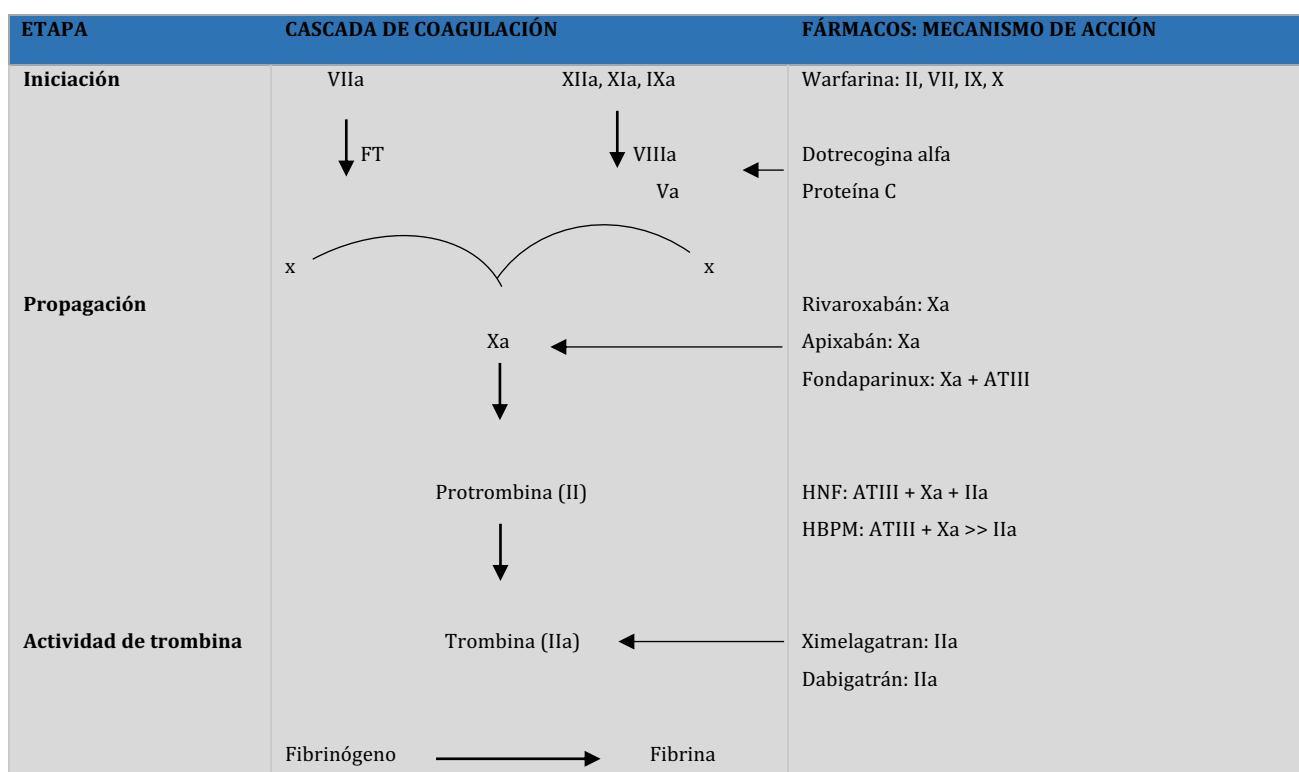
Las personas mayores constituyen un grupo de pacientes con una mayor susceptibilidad a los efectos de los fármacos de forma que habitualmente, se requieren dosis menores de los mismos para conseguir efectos equivalentes a los de la población adulta-joven. Si bien, los estudios que existen son menores respecto a la farmacocinética, existen datos experimentales y clínicos que podrían explicar la respuesta anómala a diversos fármacos, como, cambios en el número y la sensibilidad de receptores, alteraciones postreceptorales (mecanismos de transducción de las

señales receptoriales) y disminución de mecanismos y función homeostática como consecuencia de la edad (9,10).

1.3 Farmacocinética y Farmacodinamia de los Anticoagulantes Orales

Desde hace aproximadamente 60 años, el uso de fármacos antitrombóticos por vía oral, como la Warfarina y el Acenocumarol, conocidos como cumarínicos, juegan un papel muy importante en la prevención de los eventos tromboticos. En los últimos años se han venido sumando los NACO, que también ejercen de forma eficaz su efecto antitrombótico, que si bien tienen un mecanismo de acción muy diferente y distintas características farmacológicas, se explicaran detalladamente en esta revisión (4).

FIGURA 1. DIANAS TERAPÉUTICAS DE LOS ANTICOAGULANTES UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA



Fuente: modificado a partir de J. Ordovás Baines, E. Climent Grana, A. Jover Botella et al. (2009) (11).

1.3.1 Antagonistas de la Vitamina K

Los AVK producen dos efectos, el anticoagulante y el antitrombótico, interfiriendo en el mecanismo de acción de la vitamina K mediante la depleción de la vitamina KH1 al interferir con la enzima vitamina K etopóxido reductasa (VKOR), produciendo una disminución en la gamma carboxilación de las proteínas dependientes de la vitamina K de la coagulación. Así, inhiben la biosíntesis hepática de nuevos factores dependientes, cuya cinética del efecto farmacológico depende de la semivida de eliminación de los factores de la vitamina K dependientes al inicio del tratamiento : FVII (6hrs), FIX (24 hrs), FX (40 hrs) y FII (más de 60 hrs), y de inhibidores del sistema de coagulación como la proteína C y S (4,12).

En definitiva, la acción anticoagulante se expresa al verse afectada la funcionalidad de diferentes proteínas del sistema hemostático y proteínas vitamina K dependientes. Se trata pues de un mecanismo anticoagulante indirecto. Para ejercer su acción, en cierta medida tiene que competir con la presencia de la vitamina K aportada a través de la alimentación (4).

Su absorción es vía oral y su buena solubilidad en lípidos les permite que sea rápida y completa desde el tubo digestivo, específicamente a nivel de estómago y yeyuno alcanzando un pico de concentración plasmática aproximadamente a las 2 horas de su ingesta, eso explicaría, por qué atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. Ambos, tanto la Warfarina como el acenocumarol tienen una vida media muy diferente, de 36-42 horas la Warfarina y de 8-11 horas el Acenocumarol. Viajan junto con la albúmina en un 97%, son liberados para entrar a los hepatocitos donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados por el sistema microsomal hepático (por oxidación), los residuos se eliminan por vía renal. Tanto la Warfarina, como el Acenocumarol se excretan como metabolitos sin actividad biológica a través de las heces y la orina (4,6,12).

Existen factores genéticos y ambientales que determinan la relación entre la dosis del anticoagulante y la respuesta farmacológica, entre estos: el polimorfismo del gen citocromo P450, la CYP2C9, la resistencia hereditaria, la mutación del precursor FIX, la edad avanzada, la disfunción hepática, los estados hipermetabólicos, fármacos, comorbilidades, alteraciones gastrointestinales, mal apego y mala comunicación médico – paciente, entre otras (12).

En un inicio el tiempo de protrombina (TP) era la prueba más utilizada para monitorizar la terapia con anticoagulantes orales. El TP responde a la reducción de 3 de los 4 factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII y X), que son reducidos por la Warfarina a un ritmo proporcional a sus respectivas vidas medias. Así, durante los primeros días de terapia con Warfarina el TP refleja principalmente la reducción del factor VII, cuya vida media es menor a 6 hrs. Posteriormente, la reducción de los factores X y II contribuye a la prolongación de TP (13).

La monitorización del TP del tratamiento con Warfarina es muy imprecisa cuando se expresa como un cociente del TP (calculado como un cociente simple del valor plasmático del paciente sobre el del plasma de control normal), porque las tromboplastinas pueden variar notablemente en su respuesta a la Warfarina (13).

El reconocimiento de estas deficiencias en la monitorización del TP, estimuló el desarrollo del estándar INR para monitorizar la terapia con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina k, y la adopción de esta norma mejoró la seguridad de la terapia con estos fármacos (13).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS AVK

FÁRMACO	T $\frac{1}{2}$	EFFECTO MAXIMO	DURACIÓN (DÍAS)	DOSIS DE INICIO*
Warfarina	36-42h	36-72h	4-5d	3-4mg
Acenocumarol	8-11h	<48h	1.5-2d	1-2mg

*1 mg de Acenocumarol = 2.5 mg de Warfarina.

Fuente: modificado a partir de J. Vicente García, M. Fernández Rodríguez, J. Corte Buelga et al. (2019) (12).

1.3.2 Anticoagulantes de Acción Directa

Actualmente en el mercado existen cuatro tipos de NACO, todos con diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas, mismas que se deben tener en cuenta a la hora de realizar la elección del fármaco (12).

Dentro de las ventajas de la administración de anticoagulantes de acción directa, se encuentran el uso de dosis corregidas según aclaramiento de creatinina, niveles

terapéuticos no fluctuantes, eliminación de la necesidad de monitoreo de los niveles terapéuticos, así como de restricciones dietéticas e interacciones farmacológicas mínimas en comparación con la Warfarina (14).

Los NACO actúan a través de la inhibición directa de la trombina o inhibición del factor Xa. El mesilato de etexilato de Dabigatrán es un inhibidor directo competitivo de la trombina uniéndose directamente al sitio activo de esta, inhibiendo tanto la trombina libre, como la unida al coágulo. El Dabigatrán inhibe de forma competitiva a la trombina, evitando que convierta el fibrinógeno en monómeros de fibrina durante la cascada de la coagulación, es responsable de bloquear los eventos mediados por la trombina, incluida la degradación del fibrinógeno, la estimulación de los factores V, VIII, XI y XIII y la agregación plaquetaria. El rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán, previenen la formación de coágulos de fibrina mediante la inhibición del factor Xa, que forma parte del complejo protrombinasa, inhibiendo así la conversión de protrombina en trombina. La trombina cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina; activa los factores V, VIII, XI y XIII, y activa las plaquetas. Por lo tanto, la inhibición de la trombina disminuye la formación de trombos. A diferencia de la Warfarina, los NACO tienen un inicio de acción rápido, una vida media más corta y una farmacocinética más predecible (15,16).

Los NACO son sustratos para el transporte de la glicoproteína P (P-gp), y el Apixabán y rivaroxabán también son sustratos para el metabolismo de la CYP3A4. Por lo tanto, se debe valorar el potencial de interacción de los medicamentos concomitantes que son inductores o inhibidores de estas vías (15).

En cuanto a la farmacocinética de los NACO, se enumera específicamente según fármaco de la siguiente manera (16).

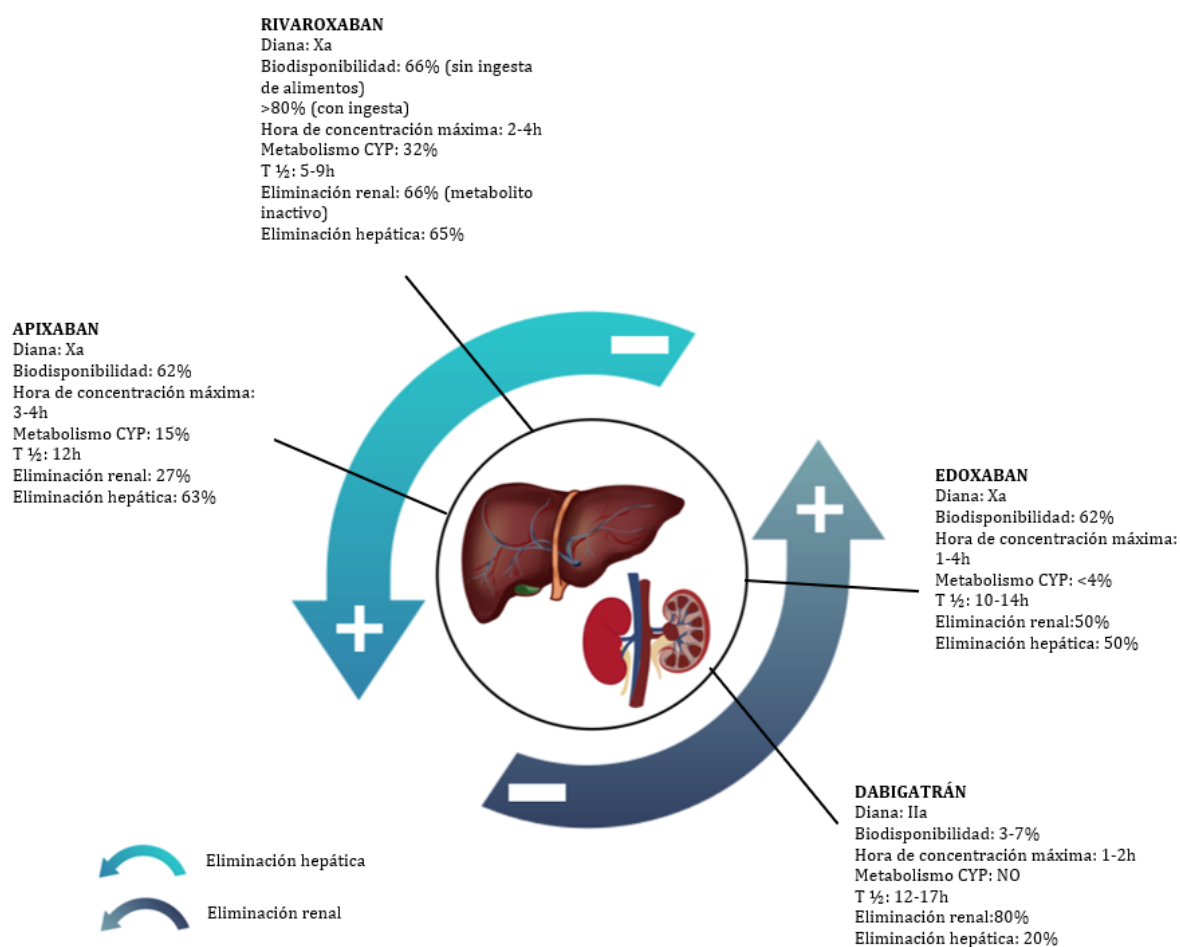
- Dabigatrán: se absorbe rápidamente a través de un medio de administración oral. Sin embargo, en el contexto del uso postoperatorio, la absorción ocurre inicialmente a ritmo mucho más lento. Dabigatrán tiene un efecto terapéutico rápido, pero también predecible, por lo que requiere un control menos constante. Con una unión a proteínas del 35%, un volumen de distribución de 50 a 70 L y una biodisponibilidad del 3 al 7%, Dabigatrán alcanza la concentración plasmática máxima en una hora si se toma solo y en dos horas si se consume con alimentos. La vida media de Dabigatrán oscila entre 12-17 horas, y entre 14-17 horas en las personas de edad avanzada. En pacientes con insuficiencia renal

leve a moderada (aclaramiento de creatinina (ACr) 30-60 ml/minuto), la vida media es de 15-18 horas, mientras que en aquellos con insuficiencia renal grave (ACr menor o igual al 30 ml/minuto), puede durar hasta 28 horas. El Dabigatrán se metaboliza en el hígado. La esterasa hepática hidroliza el etexilato de Dabigatrán inactivo a su forma activa, Dabigatrán. Es un sustrato de glicoproteína P transportadora de salida, pero no tiene interacción con la enzima CYP450. Casi el 80% del Dabigatrán se excreta en la orina y un 20% por vía hepática (16,17).

- Rivaroxabán: se administra por vía oral y es rápidamente absorbido. Con una unión a proteínas del 92 al 95%, el rivaroxabán se une en gran medida a la albúmina. Su volumen de distribución es de unos 50 L y su biodisponibilidad es dosis dependiente. Una dosis de 10 mg corresponde a una biodisponibilidad de entre el 80% y 100%, mientras que una dosis de 20 mg da como resultado alrededor del 66%. Rivaroxabán alcanza la concentración máxima en el plasma a las 2-4 horas. La vida media de este fármaco suele ser de 5-9 horas, excepto en ancianos, en cuyo caso la vida media es de 11 a 13 horas. El rivaroxabán sufre metabolismo hepático a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2J2, y se excreta, como fármaco inalterado y como metabolito inactivo, el 66% a través de la orina y el 28% biliar. El rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras de la salida de la glicoproteína P y ABCG2 (16,17).
- Apixabán: se administra por vía oral y muestra una absorción más prolongada que Dabigatrán o rivaroxabán. Por consiguiente, el apixabán no alcanza una concentración plasmática máxima hasta 3 ó 4 horas después de la administración, apixabán se une a proteínas en un 87%, con un volumen de distribución de 21 L y una biodisponibilidad del 50%. Con dosis repetidas, la vida media de apixabán es de 12 horas. Se metaboliza principalmente por la CYP3A4 y es un sustrato de la glicoproteína P y de la proteína resistente al cáncer de mama. El 27% del aclaramiento total del fármaco se produce a través del riñón y el 25% se excreta como metabolito en la orina y las heces, mientras que el otro 63% del fármaco se aclara a través del hígado (16,17).
- Edoxabán: se administra por vía oral y tarda entre una y dos horas en alcanzar la concentración plasmática máxima. Edoxabán tiene un volumen de distribución del 107 L, se une a proteínas en un 55% y tiene una biodisponibilidad del 62%.

La vida media del Edoxabán varía entre 10-14 horas, y en el plasma se encuentra con mayor frecuencia en forma de Edoxabán sin cambios. Edoxabán es un sustrato del transportador de glicoproteína P. Aproximadamente la mitad se elimina por vía renal y el otro 50% por vía hepática, y cuando se excreta por la orina, lo hace predominantemente en forma de fármaco inalterado (16,17).

FIGURA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS NACO



Fuente: elaboración propia a partir de T. Sunkara, E. Ofori, V. Zarubin et al. (2016) (16).

Una ventaja de los NACO sobre la Warfarina es un inicio y un final de acción más rápidos con una farmacocinética y un efecto anticoagulante predecible. Esto elimina la necesidad de un control terapéutico de rutina, excepto para la evaluación periódica de

la función renal. La medición de laboratorio del nivel o efecto del NACO puede ser necesaria en ciertos entornos perioperatorios o de atención aguda , particularmente cuando hay incertidumbre sobre el último momento de ingestión, la función renal y la absorción gastrointestinal (15).

Sobre el Dabigatrán, es sabido que prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada, el tiempo de protrombina y el tiempo de trombina. Se recomienda utilizar el tiempo de tromboplastina parcial para la medición; sin embargo, no existe un rango terapéutico definido. El tiempo de trombina es mucho más sensible y el tiempo de protrombina es menos sensible al Dabigatrán. Lo más probable es que un tiempo de tromboplastina parcial o un tiempo de trombina normal excluya los niveles terapéuticos de Dabigatrán, mientras que un tiempo de protrombina normal puede no hacerlo. Sin embargo, la FDA no ha aprobado los últimos ensayos para medir los niveles de Dabigatrán u otros inhibidores directos de la trombina (6,15,16).

En cuanto al Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán en la actualidad no existen reactivos aprobados por la FDA para medir el efecto de los inhibidores directos del factor Xa. El tiempo de protrombina es menos sensible, especialmente para el apixabán y un tiempo de protrombina normal puede no excluir niveles clínicamente relevantes. El tiempo de tromboplastina parcial demuestra sensibilidad insuficiente para la cuantificación. Los estudios que utilizan muestras de plasma enriquecido sugieren el uso del tiempo de protrombina para una evaluación cualitativa de los inhibidores orales directos del factor Xa o el ensayo calibrado cromogénico antifactor Xa para una evaluación cuantitativa. La actividad anti-Xa se puede utilizar para la cuantificación de fármacos. La actividad anti-Xa indetectable probablemente excluye concentraciones de fármacos clínicamente relevantes (6,15,16).

En resumen, aunque la monitorización de los NACO de rutina es innecesaria, la medición del efecto de los NACO puede ayudar al manejo clínico en ciertos entornos periprocedimiento y de atención aguda. En la mayoría de las situaciones, el momento de la última ingesta del fármaco combinado con una evaluación reciente del ACr debería permitir la toma de decisiones clínicas adecuadas (6,15).

1.4 *Anticoagulación en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica*

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular. De forma similar, la prevalencia de ERC es elevada en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y fibrilación auricular, la mayoría de estos con necesidad de anticoagulación oral. Se evidencia que los anticoagulantes se encuentran entre los 15 fármacos más recetados entre los pacientes con insuficiencia renal. La presencia de ERC se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y de sangrado (12,18).

En estos pacientes se ha descrito una alteración de la hemostasia primaria, por lo que el tratamiento anticoagulante se asocia con un mayor riesgo de sangrado en esta población (12).

Los pacientes con ERC se han excluido de la mayoría de ensayos clínicos, por lo que las evidencias de la relación riesgo-beneficio en la población con ERC avanzada o en tratamiento sustitutivo renal son escasas. Además, la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos puede verse alterada en la ERC, lo que dificulta la elección de dosis, aumenta el riesgo de efectos adversos y el manejo de la interrupción periprocedimiento (12).

1.4.1 Antagonistas de la Vitamina K

La farmacocinética y farmacodinamia no está bien establecida en los pacientes con ERC. Se observó un aumento en el aclaramiento de Warfarina de 2,6 ml/kg por hora en controles sanos a 3,7 ml/kg en controles con insuficiencia renal. Los anticoagulantes con acción AVK no se acumulan en pacientes que sufren una insuficiencia renal. Por ello, el tratamiento con estos fármacos, guiado según el INR, no debe variar del de los pacientes con función renal normal (4,18).

Sin embargo, los datos sugieren que el control del tratamiento con cumarínicos es más difícil en los pacientes con ERC avanzada, con un menor tiempo en el rango terapéutico de INR, con esto, mayor riesgo de sangrado y tromboembólico, por lo que pueden requerir una monitorización más estrecha. Independientemente, la Warfarina es el

fármaco recomendado en los pacientes con un aclaramiento de creatinina (ACr) por debajo de 30ml/min por la American Heart Association (AHA) (12,18).

1.4.2 Anticoagulantes de Acción Directa

Los NACO presentan eliminación renal en distinto grado (Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán, por este orden), lo que hace obligatorio antes de iniciar el tratamiento con alguno de esos fármacos evaluar el filtrado glomerular (eFG). El eFG se estima de forma precisa mediante una fórmula que parte de la creatinina sérica, edad, sexo y raza (MDRD). El ACr se estima mediante la fórmula de Crockoff-Gault, algo más antigua, pero que se aproxima mucho al eFG en los pacientes con insuficiencia renal (IR). La IR se define por debajo de un $\text{eFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (equivalente a $\text{ACr} < 60 \text{ ml/min}$). En caso de una IR grave (definida como $\text{eFG} < 30 \text{ ml/min}$) no se debe utilizar Dabigatrán. Para Rivaroxabán o Apixabán con eFG entre 15 y 30 ml/min se debe realizar una estrecha vigilancia, teniendo siempre presente la valoración del riesgo-beneficio. Todos los NACO están formalmente contraindicados si el eFG cae por debajo de 15 ml/min. En pacientes con una IR moderada (eFG entre 30 y 60 ml/min) no están contraindicados los NACO, pero, deben ajustarse a las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de ellos (4,12).

No hay evidencia de una muestra significativa en cuanto a la variabilidad de la concentración plasmática máxima de los NACO entre el paciente control normal y el control con ERC, por lo tanto, dado las limitaciones del tamaño de la muestra no es extrapolable a la población general. Por el contrario, existe diferencia en la eliminación y la vida media de los anticoagulantes de acción directa, observándose un incremento del doble en la semivida entre los pacientes con un ACr de 30-60 ml/min. Por este motivo debe prestarse especial atención ante la interrupción previo a una cirugía programada, existiendo indicaciones concretas para estas situaciones (4,12,14,18).

Capítulo 2: Riesgo Tromboembólico tras la interrupción de la Anticoagulación Oral Periprocedimiento

La evaluación del riesgo de tromboembolismo (TE) del paciente durante la interrupción perioperatoria de la terapia antitrombótica, se distingue de la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) postprocedimiento. En el primer escenario, los pacientes ya están recibiendo terapia antitrombótica, y el objetivo es principalmente prevenir el tromboembolismo arterial (TEA), en algunos casos, con puente de heparina, mientras que en el segundo escenario, el enfoque está en prevenir el TEV postprocedimiento con el uso de fármacos antitrombóticos de novo (19).

Los esquemas de estratificación del riesgo de TE, son aproximaciones basadas en las tasas anuales de accidentes cerebrovasculares, no en las verdaderas tasas de accidentes cerebrovasculares periprocedimiento. Por esta razón, estos esquemas de estratificación deben usarse solo como guías y no deben reemplazar el juicio clínico. La estratificación en la era actual del tratamiento con anticoagulación perioperatoria, sirve principalmente para identificar a los pacientes que reciben tratamiento con AVK con alto riesgo de eventos de TE que pueden beneficiarse de la anticoagulación puente terapéutica, aunque cada vez hay más pruebas de que la anticoagulación puente no reduce el riesgo de eventos TE postoperatorios. Debido a que la terapia puente no es necesaria en pacientes tratados con NACO en gran parte de los casos, la estratificación del riesgo de TE no debe ser la piedra angular en el manejo periprocedimiento de dichos pacientes (6,19).

Se debe considerar la anticoagulación puente en pacientes seleccionados, incluidos aquellos con válvulas mitrales mecánicas, pacientes con fibrilación auricular (FA) con enfermedad cerebrovascular reciente o en los últimos 3 meses y en pacientes con un CHADS2 de 5 a 6 puntos. Todavía no está totalmente claro si los pacientes clasificados como de alto riesgo realmente se benefician de anticoagulación puente, hay resultados de ensayos que sugieren que algunos pacientes con válvulas mecánicas sometidos a interrupción periprocedimiento sin puente postoperatorio pueden presentar eventos de embolismo a tasas similares a las de pacientes que no tienen tratamiento puente (6).

Existe evidencia limitada sobre el manejo de la anticoagulación periprocedimiento en pacientes con TEV, al igual que con fibrilación auricular la estratificación del riesgo se deriva de estudios no perioperatorios. Pocos estudios han investigado la terapia puente a una dosis terapéutica en pacientes con TEV. Un estudio de cohortes retrospectivo demostró que el uso de una dosis profiláctica postoperatoria de HBPM en pacientes

sometidos a una interrupción perioperatoria del tratamiento con AVK sin historia de embolismo reciente generaba una reducción en la tasa de procesos tromboembólicos postoperatorios. Posterior, las Guías Americanas del CHEST hablan de un estudio de la tasa de embolismo y sangrado tras la interrupción del tratamiento con Warfarina en pacientes con anticoagulación previa por embolismo y que iban a ser sometidos a procedimientos invasivos. Los pacientes se clasificaron y es como actualmente se clasifican, en bajo riesgo (menos de un 5% de riesgo de embolismo), riesgo moderado (entre un 5 – 10 % de riesgo) y alto riesgo (10% o más de riesgo), como se muestra en la Tabla3., concluyendo, que no existe diferencia en cuanto a la incidencia de TEV al utilizar o no terapia puente, y no se evidenció un aumento en la recurrencia de embolismo entre los pacientes de alto riesgo. La terapia puente se asoció con un aumento estadísticamente significativo mayor de sangrado (un 2.2 % frente a un 0.2%), con base en estos resultados, es razonable considerar puentear a pacientes seleccionados únicamente con un alto riesgo de procesos tromboembólicos, esto más por la falta de evidencia en cuanto a la seguridad de la omisión de la terapia puente que por la que respalda la eficacia de esta práctica (6,19,20).

TABLA 3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO

Categoría de riesgo	Válvula cardíaca mecánica	Fibrilación atrial	Tromboembolismo venoso
Riesgo alto >10% de riesgo de tromboembolismo arterial por año (TEA) o >10% de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) por mes	Válvula mitral mecánica. Válvula mecánica enjaulada, inclinación de la válvula mitral/aórtica. ACV <3 meses.	CHADS2 = 5-6. CHA2DS2 Vasc >7 ACV/ICT <3 meses. Cardiopatía valvular reumática.	TEV <3 meses. Proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina. Múltiples trombofilias. TEV asociado a filtro de la vena cava inferior. TEV asociado a cáncer.
Riesgo moderado 4-10% de TEA por año o 4-10% de riesgo de TEV por mes	Reemplazo de la válvula aórtica con factores de riesgo mayores para infarto (fibrilación atrial o cualquiera de los componentes de CHADS2).	CHADS2 = 3-4 CHA2DS2 Vasc = 5-6	TEV entre 3-12 meses. TEV recurrente. Factor V de Leiden heterocigoto, mutación heterocigota del gen de la protrombina. Cáncer activo o historia reciente de cáncer (en los últimos 5 años si tiene historia de cáncer, excluyendo el cáncer de piel no melanocítico).
Riesgo bajo <4% de riesgo de TEA por año o <2% de riesgo de TEV por mes	Reemplazo de la válvula aórtica sin factores de riesgo mayores para ACV (fibrilación atrial o ninguno de los componentes de CHADS2).	CHADS2 = 0-2 CHA2DS2 Vasc = 1-4	TEV >12 meses.

Fuente: modificado y traducido a partir de J. Shaw, E. Kaplovitch, J. Douketis (2020)

(6)./ J. Douketis, A. Spyropoulos, F. Spencer et al (2012) (19)

¿Quién tiene mayor riesgo de sufrir un evento tromboembólico agudo?, al planificar interrupciones en la anticoagulación oral, es importante identificar a los pacientes con mayor riesgo de un evento tromboembólico agudo. Los pacientes con un riesgo anual del 10% o más de TEV o accidente cerebrovascular isquémico generalmente se ubican en esta categoría de alto riesgo. Se debe tener en cuenta que el riesgo absoluto de tromboembolismo durante un breve periodo de interrupción de la anticoagulación oral es relativamente bajo, incluso, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo. Utilizando un simple enfoque matemático, un paciente con un riesgo anual de 10% de sufrir un evento tromboembólico tendría menos de 0.3% de probabilidad de desarrollar

dicho evento, incluso si se suspendiera la anticoagulación hasta por 10 días ((10%/365) x 10 días) (21).

Pacientes con válvulas cardíacas mecánicas tienen un riesgo de moderado a alto de desarrollar un evento cerebrovascular isquémico, este se evalúa en función del tipo y la ubicación de la válvula, así como de cualquier factor de riesgo protrombótico. Para los pacientes con FA, las pautas del American College of Chest Physicians del 2012 utilizaron principalmente la puntuación de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes mellitus y accidente cerebrovascular (CHADS2) para clasificar a los pacientes según riesgo tromboembólico bajo, intermedio o alto. Un documento de consenso de expertos más reciente de la Sociedad Americana de Cardiología modificó estos elementos de riesgo en función de las categorías de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular y sexo, más reciente y comúnmente utilizada (CHA2DS2 VASc), pese a que estas herramientas de puntuación no han sido validadas específicamente para estimaciones de riesgo periprocedimiento siguen siendo recomendadas por las guías de la Sociedad Americana de Cardiología para toma de decisiones en cuanto a la terapia puente periprocedimiento en pacientes con FA. Por otra parte en los pacientes con tromboembolismo venoso previo se deben tomar en cuenta múltiples aspectos del historial médico al estimar el riesgo anual y agudo del TEV, entre los que puntúan para alto riesgo se habla de TEV reciente (en los últimos 3 meses), cáncer activo y/o trombofilias graves, la trombosis venosa profunda proximal anterior y el embolismo pulmonar, al igual que el sexo masculino; existen incluso herramientas de puntuación como el DASH (dímero D, edad, sexo y hormonas), que pueden ayudar a estimar el riesgo anual de TE, sin embargo en igual manera no se encuentran validados (7,19,21,22).

Adicionalmente se deben tomar en cuenta factores de riesgo como el uso de la terapia de reemplazo hormonal, el embarazo, las fracturas de pierna y cadera, inmovilización, traumatismo, lesión de la medula espinal, vías venosas centrales, insuficiencia cardíaca congestiva, trombofilia, edad avanzada, obesidad e insuficiencia venosa. Además, aunque existe evidencia que algunas cirugías tienen un mayor riesgo inherente de trombosis, entre estas, la cirugía ortopédica mayor (artroplastía de rodilla y cadera, cirugía por fractura de cadera), cirugías por traumatismos mayores, la revascularización

miocárdica, los reemplazos valvulares y las endarterectomía carotídea, a la vez que la evidencia emergente también sugiere que entre los pacientes que se someten a cirugía no cardiovascular el riesgo de accidente cerebrovascular o TE puede variar según el tipo de cirugía (19,21,23).

Una limitación de la estratificación del riesgo sugerida es que los factores individuales del paciente pueden superar esta clasificación. Por ejemplo, un grupo de pacientes percibido como de alto riesgo también puede incluir aquellos con FA y accidente cerebrovascular previo y un factor de riesgo de accidente cerebrovascular adicional (es decir, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente cerebrovascular transitorio, infarto agudo del miocardio, CHADS2 con puntuación de 3), aunque tales pacientes se clasificarían como pertenecientes al grupo de riesgo moderado en la clasificación que se muestra en la Tabla 3. Además, los pacientes con TEV remoto (hace 1 año), pero grave o asociado con hipertensión pulmonar, pueden ser percibidos como de alto riesgo, aunque serían clasificados como de bajo riesgo (19).

En general, se considera que los pacientes con alto riesgo tromboembólico requieren períodos de tiempo más cortos sin terapia anticoagulante, mientras que los pacientes con bajo riesgo tromboembólico pueden manejarse de manera segura durante 1 a 2 semanas sin la dosis completa de anticoagulación sistémica para un procedimiento quirúrgico. Sin embargo, los datos prospectivos para respaldar este enfoque son mínimos y el paradigma se encuentra actualmente en investigación. El riesgo de tromboembolismo perioperatorio de cada paciente es subjetivo, pero se debe considerar tanto el riesgo inicial estimado como los factores individuales relacionados con el paciente y el tipo de cirugía o procedimiento (7,19).

Capítulo 3: Estratificación del Riesgo de Sangrado Procedimental

Aunque múltiples factores, como la diátesis hemorrágica específica del paciente y el tipo de anestesia, pueden contribuir a una estimación general del riesgo de sangrado en entornos de procedimientos, la estratificación del riesgo de sangrado quirúrgico o del procedimiento es el determinante más importante en la estrategia del manejo periprocedimiento de un paciente en la anticoagulación oral crónica, ya que establece si es necesario interrumpir la anticoagulación, el momento de la interrupción y el momento de indicación de la terapia puente con HNF (heparina no fraccionada) y HBPM en el periodo posterior al procedimiento (23).

Las pautas CHEST del 2012 establecen que el riesgo de sangrado debe evaluarse según el momento de la anticoagulación (pre – peri – post procedimiento), en relación con la cirugía y si la anticoagulación se usa como profilaxis o tratamiento (19,21).

No existe un esquema estandarizado de estratificación del sangrado relacionado con la cirugía o el procedimiento. El riesgo de sangrado se podría clasificar utilizando un esquema de dos niveles (estándar o alto) o de tres niveles (mínimo, bajo o alto). El esquema de estratificación del riesgo de sangrado de 3 niveles propuesto por la International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) dirige el manejo en función de cada grupo de riesgo y se basa en las tasas de sangrado postprocedimiento. Los procedimientos clasificados como de riesgo de sangrado mínimo se asocian con una tasa insignificante (aproximadamente 0%) de sangrado mayor posterior al procedimiento, los procedimientos clasificados como de riesgo de sangrado bajo tienen una tasa de sangrado menor del 2% a los 30 días después del procedimiento y los pacientes clasificados como de alto riesgo de sangrado tienen tasas mayores de 2%. En general, la estratificación del riesgo relacionado con la cirugía o el procedimiento se basa en datos limitados, generalmente de series de casos y estudios observacionales, y a menudo con definiciones divergentes de sangrado mayor. Se necesita colaboración multidisciplinaria adicional para lograr un consenso sobre un esquema de clasificación del riesgo de sangrado según el tipo de cirugía o procedimiento (6).

TABLA 4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO DURANTE EL PROCEDIMIENTO

Mínimo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Procedimientos dermatológicos menores (carcinoma basocelular, escisiones de: carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, nevus premaligno).	Artroscopia.	Cualquier cirugía con una duración >45 minutos.
Cirugía de cataratas.	Biopsias cutáneas.	Cualquier cirugía que involucre anestesia neuro axial.
Procedimientos dentales menores (extracciones dentales, restauraciones, prótesis, endodoncia, rellenos, limpiezas).	Biopsias de nódulos linfáticos.	Cirugía mayor con daño extenso a tejidos.
Marcapasos o Desfibrilador Implantable	Cirugía de mano o pie.	Cirugía oncológica, especialmente resección de tumores sólidos.
Artrocentesis o inyección de la articulación.	Angiografía coronaria.	Cirugía ortopédica mayor, incluyendo reemplazo de hombro.
	Endoscopia o biopsia gastrointestinal.	Cirugía plástica reconstructiva.
	Colonoscopia o biopsia.	Cirugía urológica (incluyendo resección transuretral de la próstata o RTU-P, resección transuretral del tumor de vejiga o RTU-TB, ablación tumoral, nefrectomía, biopsia de riñón).
	Histerectomía abdominal.	Cirugía gastrointestinal, especialmente la que involucre anastomosis intestinales (incluyendo resección del intestino).
	Colecistectomía laparoscópica.	Resección de pólipos colónicos (si se desconoce su presencia al momento de planeamiento del procedimiento, debe considerarse como alto riesgo).
	Cirugía de hemorroides.	Gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).
	Broncoscopia o biopsia.	Cirugía o biopsias que involucren órganos altamente vascularizados (riñones, hígado, bazo).
	Inyecciones epidurales.	Cirugía cardíaca.
	Cirugías oftálmicas.	Neurocirugía.
	Cateterización intravascular percutánea.	Cirugía espinal.
		Cirugía ginecológica.
		Cirugía otorrinolaringológica.
		Cirugía arterial periférica.

Fuente: modificado y traducido a partir de J. Shaw, E. Kaplovitch, J. Douketis (2020)(6)./S. Gotoh, M. Yasaka, A. Nakamura et al. (2020) (24).

En consecuencia, la clasificación por procedimientos fue designada empíricamente como “riesgo de sangrado alto”, donde se compromete la vida del paciente en el perioperatorio o el resultado de la cirugía, “riesgo de sangrado bajo/moderado”, el cual

define procedimientos en los que la hemostasia quirúrgica puede ser difícil y la hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención y “riesgo de sangrado mínimo”, en donde la hemostasia se puede conseguir adecuadamente y una posible hemorragia no supone un riesgo vital para el paciente ni compromete el resultado de la cirugía o requiere transfusión. En general, distinguiría a los pacientes que no necesitan la interrupción del anticoagulante como (“riesgo de hemorragia mínimo”), de aquellos que necesitan interrupción (“alto riesgo de sangrado” y riesgo de sangrado “bajo/moderado”). Entre los pacientes que necesitan la interrupción del anticoagulante en función del riesgo de sangrado percibido, la clasificación del procedimiento de “alto riesgo” distinguiría que los pacientes con AVK necesitan un período de interrupción más prolongado antes de reanudar la terapia puente de HNF o HBPM postprocedimiento, y que los usuarios de NACO necesitan un intervalo más largo en la interrupción previa al procedimiento y la reanudación postprocedimiento. A su vez, los procedimientos que requieren interrupción de la anticoagulación oral crónica, que son considerados de “riesgo bajo/moderado” requerirían intervalos más cortos para el puente de HNF o HBPM después del procedimiento para los AVK, o la interrupción y reanudación de un NACO (20,23,25).

3.1 Procedimientos con mínimo riesgo de sangrado

Los pacientes que son sometidos a procedimientos con mínimo riesgo de sangrado podrían someterse a la intervención sin la necesidad de la interrupción de la anticoagulación oral con Warfarina o NACO. Este enfoque es respaldado por diversos estudios de alta calidad que se realizaron en grupos sometidos a colocación de marcapaso y ablación, sin embargo, se debe tener en cuenta que los ensayos que evaluaron la continuación de la Warfarina compararon una estrategia de continuación con puente de HBPM y no con interrupción sin puente. No está claro si se observaría un exceso de sangrado si se comparara el uso continuado de Warfarina con la interrupción de la Warfarina sin tratamiento puente que hoy en día es lo más común en la mayoría de pacientes. El ensayo BRUISE CONTROL-2 demostró que el uso continuado de la terapia con NACO en comparación con la interrupción de NACO no se asoció con una diferencia en la incidencia de hematomas después de la implantación de un marcapaso. Datos

observacionales respaldan la seguridad de la continuación de la Warfarina en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea, aunque la mayoría de las comparaciones se realizaron con pacientes sometidos a una interrupción de la warfarina con puente de HBPM. Numerosos estudios han evaluado el manejo de la anticoagulación oral con AVK en procedimientos dentales, incluyendo la interrupción parcial del fármaco durante 2-3 días o el uso continuo de estos; las pruebas son limitadas en cuanto al respaldo de la continuación o interrupción de los NACO en los procedimientos dentales. La práctica general es continuar con la anticoagulación para procedimientos dentales menores, incluidas restauraciones, prótesis estéticas, extracciones dentales (1-2 dientes), endodoncia (apicectomía, conducto radicular, implantes, etc.), biopsias de tejidos blandos, limpiezas y empastes; aunque existe un pequeño riesgo residual de sangrado, las estrategias locales que incluyen esponjas, celulosa oxidada, pegamento de fibrina, suturas y cauterización, así como el ácido tranexámico local, pueden minimizar aún más este riesgo. La evidencia que rodea la continuación de la anticoagulación en los procedimientos dermatológicos es derivada de estudios observacionales de menor calidad, los eventos hemorrágicos en estos estudios fueron más frecuentes con el tratamiento continuado con AVK, pero estos eventos de sangrado fueron generalmente menores y pudieron ser controlados con medidas hemostáticas locales. Algunos de estos estudios demostraron que el sangrado visible aumentó durante los procedimientos cuando se continuó con la Warfarina. Una revisión sistemática evaluó la seguridad de la continuación del tratamiento con Warfarina en pacientes sometidos a cirugía de cataratas, los pacientes que continuaron con la Warfarina tenían un mayor riesgo de hemorragia, con una incidencia global del 10 %. Prácticamente todos los eventos de sangrado fueron autolimitados y de naturaleza menor. En resumen, en procedimientos dermatológicos menores y cirugía de catarata, dado el mínimo riesgo de sangrado residual, es razonable continuar la anticoagulación sin interrupción (6,20,25,26).

3.2 Procedimientos con bajo y alto riesgo de sangrado

Los procedimientos de riesgo de sangrado bajo, moderado y alto, según la clasificación de la ISTH, se describen en la tabla 4. Cirugías que duren más de 45 minutos, cualquier procedimiento que involucre anestesia neuroaxial, cirugía urológica, cirugía gastrointestinal mayor, cirugía en órganos muy vascularizados (riñones, hígado, bazo) y cirugía cardíaca, neuroquirúrgica o espinal se consideran procedimientos de alto riesgo de sangrado (6).

Ha habido numerosos estudios que evalúan las tasas de sangrado postprocedimiento en pacientes que se someten a procedimientos endoscópicos gastrointestinales. La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal/Sociedad Británica de Gastroenterología emiten recomendaciones para el manejo antitrombótico periendoscópico y la estratificación del riesgo de sangrado relacionado con el procedimiento. Procedimientos de diagnóstico con o sin biopsia, colocación de stent biliar o pancreático y enteroscopia asistida por dispositivo (ej., enteroscopia con balón) se consideran, según su clasificación de riesgo de sangrado, como de bajo riesgo, mientras que cualquier polipectomía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía, ampulectomía, dilatación endoscópica o colocación de stent enteral y hemostasia endoscópica se consideran de alto riesgo de sangrado. Sin embargo, estas recomendaciones se basan en datos de pacientes que no estaban anticoagulados. Un estudio retrospectivo de pacientes en tratamiento continuo con Warfarina que se sometieron a polipectomía encontró que el 0,8 % de los pacientes tenían sangrado lo suficientemente grave como para requerir transfusión, encontraron tasas de sangrado inmediato del 23% y 5,7%, respectivamente, y de sangrado tardío del 14% y 0%, respectivamente. Ningún estudio ha evaluado la seguridad de la terapia continua con NACO en pacientes sometidos a terapias endoscópicas. Las directrices de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal/Sociedad Británica de Gastroenterología recomiendan que los pacientes sometidos a procedimientos de bajo riesgo de sangrado continúen con el tratamiento con AVK, mientras que los pacientes con NACO deben omitir la dosis en la mañana del procedimiento. Esto contrasta con la guía ISTH, que clasifica todos los procedimientos endoscópicos como procedimientos de riesgo de sangrado bajo a moderado o alto y, por lo tanto, requeriría la interrupción de la

anticoagulación para todos los procedimientos endoscópicos. Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal/Sociedad Británica de Gastroenterología para los procedimientos de alto riesgo de sangrado son consistentes con las pautas emitidas por la ISTH. Existe una necesidad de colaboración entre las sociedades de gastroenterología y trombosis para desarrollar un sistema armonizado de clasificación de riesgo de sangrado para los procedimientos (6).

Además del riesgo de sangrado asociado al procedimiento, factores específicos de cada paciente deben ser considerados. Un evento hemorrágico en los últimos 3 meses, anomalías plaquetarias, un INR supratrapéutico en el momento de la cirugía, antecedentes de hemorragia con terapia puente, antecedentes de hemorragia con un procedimiento similar y un HAS-BLED elevado (hipertensión arterial, función renal o hepática anormal, accidente cerebrovascular, antecedentes o predisposición de sangrado, INR lábil, edad mayor de 65 años , consumo de drogas o alcohol), son todos factores que elevan el riesgo de sangrado perioperatorio. Aunque validado solo en pacientes con FA que toman Warfarina, el sistema de puntuación HAS-BLED se puede utilizar en pacientes para estimar el riesgo anual de sangrado mayor (21).

Capítulo 4: Terapia Puente en la Anticoagulación Oral Periprocedimental

El manejo periprocedimiento de los anticoagulantes orales es un tema importante pero complejo debido al delicado equilibrio entre el aumento del riesgo tromboembólico al suspender los medicamentos anticoagulantes y el aumento del riesgo de sangrado si el paciente continúa con ACO durante el procedimiento, a pesar de la efectividad de estos últimos como tratamiento crónico para el manejo y prevención de tromboembolismo. De las indicaciones arteriales y venosas para la anticoagulación, la FA es la más común, y el 70% de los pacientes anticoagulados manejados durante un procedimiento electivo tienen FA, se estima que 1 de cada 10 pacientes con ACO y hasta uno de cada seis pacientes con FA (un aproximado de 6 millones de pacientes en todo el mundo) requerirán manejo periprocedimiento de la anticoagulación oral de uso crónico cada año, lo que hace que su enfoque de manejo sea frecuente y potencialmente desafiante. Un punto clave, especialmente en los pacientes que utilizan antagonistas de la vitamina K crónicamente, pero también anticoagulantes orales de acción directa, es la necesidad de una terapia puente con heparina parenteral durante la suspensión temporal de la anticoagulación periprocedimiento para preservar el efecto terapéutico (27,28).

El puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular periprocedimiento había sido el pilar de la terapia para muchos pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina en base a una estimación del riesgo tromboembólico del paciente. Sin embargo, los resultados recientes de estudios de cohortes y ensayos aleatorizados controlados con placebo en el uso de heparina puente periprocedimiento para pacientes tratados con Warfarina revelan un aumento consistente de dos a tres veces en el riesgo de sangrado mayor y ningún beneficio en términos de reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico. Las declaraciones de orientación antitrombótica más recientes sugieren que la mayoría de los pacientes que reciben Warfarina de forma crónica, excepto aquellos con alto riesgo de tromboembolismo, pueden interrumpir y reanudar la administración de Warfarina de manera segura sin puente con heparina en entornos perioperatorios electivos. Además, los datos del uso de heparina puente en pacientes con anticoagulantes orales directos tras la interrupción temporal para un procedimiento electivo también revelan desventajas de este enfoque. Una estrategia que considere las propiedades farmacocinéticas de los anticoagulantes orales directos, el riesgo hemorrágico de cada

procedimiento y la función renal del paciente evitaría con seguridad la necesidad de puente con heparina (27).

Para los pacientes que reciben AVK crónicos, como la Warfarina, la estratificación del riesgo de tromboembolismo periprocedimiento se convierte en el determinante más importante en cuanto a la utilidad clínica de la terapia puente con heparina durante el cese temporal, especialmente en procedimientos electivos o cirugías. Por lo tanto, la necesidad de puente con heparina estaría impulsada por el riesgo de TE; en pacientes con alto riesgo de TE la necesidad de prevenirlo dominará el tratamiento independientemente del riesgo de sangrado, por lo tanto, se justifica una estrategia agresiva (como la terapia puente); en pacientes de bajo riesgo de TE, la necesidad de prevenir dicho evento es menos dominante, por lo que se justifican las estrategias para evitar el sangrado; finalmente, los pacientes con riesgo de TE moderado no dominan una única estrategia y el manejo dependerá de los factores de riesgo individuales de trombosis y hemorragia. En general, los factores de riesgo específicos del paciente delinearían un esquema de riesgo de TE de tres niveles, bajo, moderado y alto (27).

Aunque el riesgo de sangrado quirúrgico es un determinante importante en la estrategia general de manejo periprocedimiento de un paciente con ACO crónico, no determina si se utiliza una estrategia agresiva en el manejo de la anticoagulación periprocedimiento como la terapia puente con heparina, sino cómo se implementa, especialmente en el período posterior al procedimiento. La evidencia sugiere que el sangrado posterior al procedimiento puede aumentar hasta 20 veces con el uso de la terapia puente con dosis de anticoagulación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) si se inicia dentro de las 24 horas de un procedimiento quirúrgico importante sin tener en cuenta el riesgo de sangrado quirúrgico. Existe evidencia del ensayo aleatorizado controlado con placebo BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients Who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Procedure or Surgery), este indica el uso de un esquema de riesgo de sangrado quirúrgico para clasificar los procedimientos en alto riesgo de sangrado versus bajo riesgo de sangrado, categorías para definir el reinicio de la terapia puente con HBPM a dosis de anticoagulación dentro de las 48 - 72 horas versus 24 horas de un procedimiento conducen a una incidencia de hemorragia mayor posoperatoria de 3,2%. Se han realizado esfuerzos para fusionar las opiniones de diferentes sociedades quirúrgicas y de procedimientos, representando el nivel percibido

de riesgo de sangrado en los procedimientos para formar un esquema de clasificación que refleje la práctica clínica diaria y que tenga implicaciones para el manejo antitrombótico (27,29).

Al decidir la conducta más apropiada sobre la anticoagulación en el periodo perioperatorio/periprocedimiento, la recomendación del grupo de trabajo de trombosis cardiovascular de la sociedad española de cardiología, en conjunto con un amplio número de sociedades científicas que participan en el proceso asistencial del paciente durante el periodo perioperatorio o periprocedimiento insta a seguir una serie de pautas o preguntas sencillas, en función de la disminución del riesgo tromboembólico y hemorrágico. Se enumeran a continuación (20).

4.1¿Es necesario suspender la anticoagulación?

La respuesta va a depender del riesgo de sangrado del paciente. Por lo general , no es necesario la suspensión temporal de la anticoagulación oral en caso de un procedimiento con mínimo riesgo de sangrado; por ejemplo las pautas del CHEST recomiendan agregar un agente prohemostático local oral (ácido tranexámico)si se continuara con la anticoagulación durante un procedimiento dental. Sin embargo , es razonable la interrupción si el paciente tiene características que predisponen a un alto riesgo de sangrado (19,21).

En general, la gran mayoría de las cirugías o de los procedimientos intervencionistas requieren la interrupción del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, hay una serie de procedimientos en los que el riesgo de mantener la anticoagulación conlleva un riesgo de hemorragia muy bajo y asumible por el operador. El estudio BRUISE CONTROL, que incluyó a pacientes con alto riesgo trombotico a quienes se implantó un marcapaso o un desfibrilador, demostró que mantener el tratamiento anticoagulante con AVK (INR < 3) se asociaba con menos riesgo de hemorragia que la terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En este mismo contexto, los recientes resultados del estudio BRUISE CONTROL-2 no mostraron diferencias en la incidencia de eventos isquémicos y/o hemorrágicos entre mantener o interrumpir el tratamiento con anticoagulantes de acción directa. En el estudio COMPARE, los pacientes sometidos a ablación por catéter

presentaron menos riesgo de sangrado y eventos tromboembólicos si no se interrumpía la anticoagulación oral con AVK (INR 2-3) en vez de sustituirlos por HBPM (14,19,22,23).

En pacientes que han tenido una trombosis venosa o un accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses, se debe considerar posponer el procedimiento invasivo hasta que el paciente este mas allá de este periodo en donde existe mayor riesgo trombótico (21).

En pacientes con FA o válvulas cardíacas mecánicas, existe un mayor riesgo de accidente cerebrovascular sino se administran los AVK de manera adecuada o se difiere su administración, este riesgo es 10 veces mayor en el periodo peri-procedimiento (27).

Aunque existe evidencia reciente sobre la seguridad de algunas intervenciones sin la interrupción de los NACO, se necesitan más estudios para realizar una recomendación definitiva. En conclusión, se recomienda que se valore no interrumpir la anticoagulación oral para procedimientos de mínimo o bajo riesgo en que la posible hemorragia sea clínicamente poco significativa y asumible por el operador (20).

4.2 ¿Cuándo suspender la anticoagulación?

El principal determinante para definir en qué momento es necesario suspender el tratamiento anticoagulante es su vía de eliminación y vida media. Los AVK presentan un metabolismo predominantemente hepático y mínimamente renal. Por ello, salvo en pacientes con hepatopatía, en la cual se modifica la conducta, donde la anticoagulación se encuentra en mayor parte contraindicada, se recomienda en general suspender el acenocumarol 3 días antes de la intervención y por otro lado las directrices del 2012 del CHEST recomiendan que la terapia con Warfarina se suspenda 5 días antes de la cirugía para minimizar el riesgo de sangrado . La Warfarina tiene una vida media de aproximadamente 36-42 horas, por lo que puede tomar de 3 a 5 días para que las concentraciones caigan a niveles seguros para procedimientos con riesgo de sangrado bajo a moderado y de 5 a 7 días para procedimientos con alto riesgo de sangrado, si por alguna circunstancia específica se decide suspender la anticoagulación antes de un procedimiento con riesgo hemorrágico mínimo, 2-3 días antes serían suficientes. Esta recomendación es aplicable únicamente si el INR se encuentra en rango terapéutico 7

días antes del procedimiento (INR 2-3). En caso de un INR supratrapéutico, o de que el riesgo hemorrágico del procedimiento sea alto, depende de la cifra exacta y del INR deseado antes del procedimiento. Si el INR se encontrara en un rango subterapéutico, el AVK podría suspenderse 1 día después (2 días previo el acenocumarol y 4 días la Warfarina). En todos los casos, es recomendado un control de INR antes de la intervención, teniendo como objetivo general un INR menor a 1.5, se recomienda por las pautas del CHEST una dosis baja de vitamina K para alcanzar los niveles deseados (6,19-21).

En cuanto a los NACO, existen múltiples recomendaciones y varias sociedades han emitido directrices separadas, hay pocos datos prospectivos disponibles respecto al manejo de los anticoagulantes de acción directa. Se recomienda utilizar las guías del PAUSE en conjunto con las de la EHRA para proporcionar un enfoque lo más unificado y simplificado posible para el manejo (31-33).

Características del paciente (incluida la edad, antecedentes de complicaciones hemorrágicas, medicamentos concomitantes y función renal), así como factores quirúrgicos deben tenerse en cuenta para determinar cuándo interrumpir y reiniciar un NACO. Si bien las intervenciones quirúrgicas invasivas requieren la interrupción temporal de un NACO, muchos procedimientos menos invasivos conllevan un riesgo de hemorragia relativamente bajo y no necesariamente requieren la interrupción. Todos los pacientes que se sometan a una intervención planificada, así como los cuidadores, personal de salud de atención primaria y otras especialidades involucrados deben recibir una nota escrita que indique la fecha y hora previstas para su intervención, así como la fecha y hora de la última toma del NACO (y cualquier otro medicamento) (32-34).

Dado que tienen una farmacocinética predecible y dependen de la función renal, la decisión de cuando interrumpir el tratamiento va en relación con el aclaramiento de creatinina y del riesgo hemorrágico de la intervención, regularmente, estos pueden ser suspendidos con mucho menos anticipación en el preoperatorio. Al suspender los anticoagulantes el objetivo es tener un bajo efecto terapéutico (12-25%) en los procedimientos de bajo riesgo y un efecto mínimo (3-6%) cuando existe un alto riesgo. Los NACO tiene una vida media mucho más corta que la Warfarina (5-17 horas en general vs 36-42 horas), en este contexto pueden ser interrumpidos después que los

AVK. Para los pacientes que serán sometidos a procedimientos considerados con mínimo riesgo de sangrado (como procedimientos dentales y dermatológicos menores), por lo general no es necesario suspender los anticoagulantes de acción directa; sin embargo, en condiciones específicas es pertinente la programación del procedimiento antes de la administración de la siguiente dosis. En general, estos procedimientos se pueden realizar entre 12 y 24 h después de la última toma del NACO. Puede ser práctico programar la intervención 18-24 h después de la última toma de NACO y reiniciar 6 h más tarde (saltar una dosis de Dabigatrán o Apixabán o ninguna dosis de Edoxabán o rivaroxabán). El paciente solo puede abandonar la práctica ambulatoria/clínica ambulatoria/hospital, si cualquier sangrado peri-intervención se ha detenido por completo(20,21,32).

Por lo general, los NACO deben suspenderse entre 1 a 3 días antes de los procedimientos quirúrgicos mayores en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina [ACr] >30 ml/min utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault) y bajo riesgo de sangrado. Los inhibidores orales directos del factor Xa disponibles (Apixabán, Rivaroxabán y Edoxabán) generalmente deben suspenderse 24 horas antes de un procedimiento que tenga un riesgo de sangrado bajo y si existe un ACr de 15 a 29 ml/min, el último NACO debe tomarse 36-48 horas antes de la cirugía. En caso de procedimientos invasivos que conllevan un alto riesgo de sangrado, se recomienda tomar la última dosis de NACO 48 horas antes de la cirugía, puede ser necesaria la suspensión por 1 a 2 días adicionales o 72 horas previo al procedimiento en pacientes con lesión renal aguda o enfermedad renal en etapa IV, ACr 15-29 ml/min (21,32,35).

Dabigatrán, alrededor del 80% del Dabigatrán se excreta por vía renal, por lo que su eliminación depende mucho más de la función renal que la de los inhibidores orales directos del factor Xa. Por lo tanto, generalmente debe ser suspendido durante al menos 1 o 2 días más que los inhibidores orales del factor Xa, a menos que el ACr sea >80 ml/min (21,35).

En resumen, tomando en cuenta la vida media, vía de eliminación y tasa de filtración glomerular se recomienda realizar la interrupción del Dabigatrán de la siguiente manera, ACr mayor a 80 ml (48 horas previo a procedimiento de alto riesgo/ 24 horas previo bajo riesgo), ACr 50-79 ml (72 horas alto riesgo/ 48 horas bajo), ACr 30-49 ml

(96 horas alto riesgo/ 72 horas bajo riesgo). Dabigatrán no se recomienda con aclaramiento por debajo de 30 ml / min (35).

4.3¿Es necesaria la terapia puente?

En general, el riesgo tromboembólico asociado con la interrupción del tratamiento crónico con anticoagulante oral sin terapia puente con heparina es bajo. Además, datos recientes han demostrado que la terapia puente se asocia con mayor riesgo de sangrado, sin beneficios en la incidencia de eventos tromboembólicos (20).

Pacientes con categorías de riesgo tromboembólico bajo o moderado no obtienen beneficios de la terapia puente, en estos solo se debe discontinuar el tratamiento en el periodo periprocedimiento y posterior reiniciar los AVK, solo se deben considerar dosis profilácticas de HBPM o HNF en periodo postoperatorio para la prevención de tromboembolismo, especialmente en cirugías mayores hasta que el INR se encuentre en rangos terapéuticos normales (27).

A raíz de la evidencia disponible se recomienda únicamente el uso de terapia puente con heparina para pacientes con riesgo tromboembólico alto. En general, en lo que respecta a los AVK, está indicado iniciar HBPM (o heparina no fraccionada en caso de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) cuando el INR sea < 2 o, en caso de que no se disponga de este valor, tras omitir 2-3 dosis del fármaco, en el día 3 posterior al inicio de la interrupción de la Warfarina (72 horas previo al procedimiento) (6,20,21).

Antes de tomar cualquier decisión, es mejor tener una buena comprensión de lo que las directrices y la literatura tienen que decir (21).

Las directrices CHEST del 2012 recomiendan el traslape con terapia puente a cualquier paciente con alto riesgo de tromboembolismo (>10 % de riesgo anual) y, tener en consideración la terapia puente para la anticoagulación en el contexto de un riesgo moderado (5 %-10 % de riesgo anual), según los factores de riesgo específicos del paciente y del procedimiento (19,21).

El estudio aleatorizado BRIDGE del 2015, fue el primer ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia y seguridad del uso de terapia puente en 1884

pacientes con FA que toman Warfarina y se someten a una cirugía electiva, los pacientes en el ensayo recibieron Dalteparina a una dosis terapéutica de 100 UI/kg o un placebo equivalente administrado por vía subcutánea dos veces al día desde 3 días antes del procedimiento hasta 24 horas antes del procedimiento, y luego durante 5 a 10 días después del procedimiento. La incidencia de eventos tromboembólicos no fue significativamente menor en el grupo de Dalteparina que en el grupo de placebo (0,3 % frente a 0,4 %, respectivamente; $p = 0,73$), mientras que las tasas de hemorragia mayor fueron casi 3 veces mayores en el grupo de Dalteparina (3,2% frente a 1,3%; $p = 0,005$). El ensayo concluyó que el placebo “no fue inferior al puente perioperatorio con HBPM para la prevención del tromboembolismo arterial y disminuyó el riesgo de hemorragia mayor”. La limitación principal del estudio es la inclusión de pacientes con bajo riesgo tanto trombótico (exclusión de prótesis mecánicas e ICTUS menos de 3 meses, CHADS2 medio de 2,3), como hemorrágico (solo un 11% de los procedimientos eran de riesgo moderado – alto, solo el 3% de los pacientes inscritos habrían sido clasificados como de alto riesgo). Actualmente está en marcha un ensayo similar para pacientes con alto riesgo tromboembólico (PERIOP – 2 NCT00432796) (20,21,29,36).

Un estudio observacional prospectivo produjo hallazgos similares y encontró que aquellos pacientes que recibieron terapia puente tuvieron más eventos hemorrágicos y una mayor incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolia sistémica, sangrado mayor, hospitalización o muerte dentro de los 30 días que aquellos que no recibieron puente. Otros estudios retrospectivos que compararon las estrategias de puente con las de no puente en pacientes que tomaban Warfarina para TEV, válvulas cardíacas mecánicas o FA tampoco demostraron una reducción en la incidencia de eventos trombóticos con el puente de HBPM (21).

En el 2016, la Sociedad Europea de Cardiología sugirió que “la terapia puente no parece ser beneficiosa, excepto en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas”. Del mismo modo que las pautas del Foro de Anticoagulación del 2016 establecen que “la mayoría de los pacientes con TEV pueden interrumpir con seguridad la Warfarina para procedimientos invasivos sin terapia puente”, y que la terapia puente debe “reservarse para aquellos con el riesgo más alto de TEV (TEV recurrente, TEV en el mes anterior, historial previo de TEV durante la interrupción de la terapia anticoagulante, someterse a un procedimiento con alto riesgo de TEV como una cirugía de reemplazo articular o

resección de un cáncer abdominal mayor)". Ellos continúan afirmando que incluso en estos grupos de alto riesgo, al tomar la decisión clínica de utilizar la terapia se debe sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los posibles riesgos de hemorragia (37,38).

La controversia también rodea la intensidad del puente de HBPM. Las pautas del Foro de Anticoagulación establecen que se puede considerar el uso de dosis profilácticas en lugar de terapéuticas de HBPM, mientras que las pautas de CHEST no hacen una recomendación firme con respecto a la dosis de HBPM durante el puente. En última instancia, en los pacientes que reciben terapia puente de anticoagulación alternativa con HBPM, las guías CHEST recomiendan que se detenga 24 horas antes del procedimiento, sin embargo se realiza entre en un margen de 12-24 horas y se reanuda de acuerdo con el riesgo de sangrado del procedimiento (es decir, las dosis profilácticas pueden ser iniciadas dentro de las 24 horas posteriores al procedimiento, mientras que las dosis completas del tratamiento pueden necesitar un retraso si el riesgo de sangrado quirúrgico es alto). Por otro lado la terapia puente con HNF puede ser suspendida de 4 a 6 horas antes de la cirugía (6,19,38).

En el caso de los NACO, no se recomienda su uso como terapia puente ni antes ni después de algún procedimiento invasivo, ya que la disminución predecible del efecto anticoagulante permite el cese a corto plazo y en el momento adecuado de la terapia con NACO antes de la cirugía (aunque existen todavía protocolos que consideran su uso tras omitir 2-3 dosis del fármaco, existiendo al igual que con los AVK un mayor riesgo de hemorragia). Las situaciones en las que se puede discutir el puente incluyen cirugía urgente con un alto riesgo de embolismo, en pacientes con un evento tromboembólico reciente (<3 meses), incluido accidente cerebrovascular, embolia sistémica o trombosis venosa/embolia pulmonar, o que sufrieron un evento durante una interrupción previa adecuada de la terapia con NACO. La última dosis de HBPM debe administrarse 12 h (en caso de dosis profilácticas) o 24 h (dosis terapéuticas) antes de la intervención y la heparina no fraccionada, en las 4-6 h previas (20,33).

Se requiere investigación adicional sobre el tratamiento óptimo en estos pacientes de alto riesgo, ya que con frecuencia fueron excluidos o subrepresentados en los ensayos disponibles que abordan el tratamiento perioperatorio de los pacientes tratados con NACO (33).

4.4 ¿Cuándo y cómo reintroducir la anticoagulación? ¿Es necesaria la terapia puente postprocedimiento?

El principal factor a tener en cuenta para reintroducir la anticoagulación es haber conseguido una adecuada hemostasia durante la intervención y la ausencia de hemorragia postprocedimiento. Por ello, el momento exacto para reiniciar la anticoagulación debe determinarse conjuntamente con el equipo quirúrgico/intervencionista. Como regla general, y salvando esta premisa, se recomienda reintroducir la anticoagulación a las 24 h del procedimiento, inclusive hasta el mismo día del procedimiento si se tratase de una intervención con mínimo o bajo riesgo de sangrado. Si el paciente presenta un riesgo tromboembólico alto, y se consideró el puenteo en el tiempo prequirúrgico, dado que el efecto anticoagulante de los AVK empieza a las 24-72 h, es recomendable el uso de terapia puente con heparina también en el tiempo postquirúrgico, lo cual no es necesario con los NACO. Solo si el paciente tiene alto riesgo hemorrágico postoperatorio, el inicio de la anticoagulación parenteral con HBPM debe posponerse entre 24 y 48 horas. Para los pacientes en que no es posible el uso de la vía oral para reiniciar la anticoagulación, se debe valorar la anticoagulación con antitrombóticos parenterales, de preferencia las HBPM a dosis balanceadas para cubrir el riesgo trombótico y minimizar el hemorrágico. Las dosis profilácticas de HBPM, por lo general, se pueden reanudar 12 horas después del procedimiento, sobretodo cuando estos son de un alto riesgo tromboembólico (cirugía ortopédica mayor) (20,21).

En cuanto al reinicio de la anticoagulación oral en los pacientes que se encuentran con los NACO, se deben considerar individualmente la función renal, el riesgo individualizado de cada paciente y el riesgo de sangrado posterior a la intervención según procedimiento. Los NACO proporcionan un efecto anticoagulante casi inmediato, para los procedimientos que tienen bajo riesgo hemorrágico, se recomienda retomar la anticoagulación terapéutica 24 horas después de finalizado el procedimiento, incluso se habla que tras un procedimiento con hemostasia inmediata y completa, los NACO generalmente pueden reanudarse a las 6-8h de finalizada la intervención, mientras que para los procedimientos que tienen un alto riesgo de sangrado, la reanudación de la anticoagulación debe retrasarse hasta 48 horas postprocedimiento, teniendo en cuenta

que si se asocia un alto riesgo trombótico se considera pertinente el pronto inicio de HBPM a dosis profilácticas 6 – 8 horas después de la intervención, del mismo modo en los pacientes en que no sea posible la ingesta oral. No existen datos sobre la seguridad y eficacia del uso postoperatorio de una dosis reducida de NACO (como los utilizados para la prevención de la tromboembolia venosa después de un reemplazo de cadera/rodilla) en pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico (21,33).

TABLA 5. RESUMEN DE INTERRUPCIÓN Y REINTRODUCCIÓN PROCEDIMENTAL DE LOS AVK

Anticoagulante	Riesgo de sangrado del procedimiento	Interrupción preprocedimiento						DÍA DE PROCEDIMIENTO	Reintroducción postprocedimiento			
		Día 6	Día 5	Día 4	Día 3	Día 2	Día 1		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Warfarina (sin puente)	Alto	→										
	Bajo	→										
Warfarina (con puente)	Alto	→										
	Bajo	→										

	Sin anticoagulante
	Puente con HBPM
	Puente con HBPM medio día

Fuente: elaboración propia a partir de J. Shaw, E. Kaplovitch, J. Douketis (2020) (6).

TABLA 6. RESUMEN DE INTERRUPCIÓN Y REINTRODUCCIÓN PROCEDIMENTAL DE LOS NACO

Anticoagulante/ACr	Riesgo de sangrado del procedimiento	Interrupción preprocedimiento						DÍA DE PROCEDIMIENTO	Reintroducción postprocedimiento			
		Día 6	Día 5	Día 4	Día 3	Día 2	Día 1		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Dabigatrán												
>80ml	Alto											
	Bajo											
50-79ml	Alto											
	Bajo											
30-49ml	Alto											
	Bajo											
<30ml	Alto	No se recomienda anticoagulación con Dabigatrán										
	Bajo											
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán												
>30ml	Alto											
	Bajo											
15-29ml	Alto											
	Bajo											
<15ml	Alto	No se recomienda anticoagulación con Apixabán, Rivaroxabán, Edoxabán										
	Bajo											

	Sin anticoagulante
--	--------------------

* La reintroducción de la anticoagulación con NACO postprocedimiento se puede realizar a las 24h o inclusive el mismo día del procedimiento durante la noche en caso de tratarse de un bajo riesgo de sangrado.

* La reintroducción de la anticoagulación con NACO postprocedimiento se debe realizar entre las 48-72h en caso de tratarse de un alto riesgo de sangrado, mientras se realiza la reintroducción se debe valorar el uso de HBPM en dosis profiláctica, iniciando en la noche.

Fuente: elaboración propia a partir de J. Bowden, J. Maiwaring, S. Visram et al. (2020)(35)/ J. Steffel, R. Collins, M. Antz et al. (2021)(33).

Capítulo 5: Manejo de la Anticoagulación Oral según Procedimiento/ Condición Específica

5.1 Procedimientos Dentales y Otros Menores

La exodoncia de una o dos piezas dentales contiguas puede ser abordada en el medio habitual sin necesidad de interrumpir el tratamiento con anticoagulantes orales controlando la sintomatología de sangrado, que usualmente es de un riesgo bajo con medidas hemostáticas locales (12,19,32,35):

5.1.1 Medidas Hemostáticas Locales

- La combinación de un vasoconstrictor con el anestésico local es una práctica habitual. Se recomienda anestesia local infiltrativa o intraligamentosa en área mandibular y evitar anestesia troncular por el riesgo de síndrome compartimental, si es imprescindible se debe remitir al paciente a un centro de referencia y/o valorar la suspensión del tratamiento anticoagulante (12).
- La técnica quirúrgica deberá ser cuidadosa para causar el mínimo traumatismo mucoperióstico posible. Puede ser necesario aplicar celulosa oxidada a nivel local o realizar enjuagues con algún antifibrinolítico, el más utilizado: ácido tranexámico líquido. Lavar inicialmente el lecho alveolar con este producto y luego utilizar en forma de mordida-taponamiento hasta que se constituya físicamente el coágulo (20 minutos) para posteriormente usarlo en forma de enjuagues muy suaves. Aplicación: 2-10 minutos cada 6 horas durante un mínimo de 2 días, prolongando su uso hasta que cese el sangrado. La evidencia sugiere que con el uso del ácido tranexámico el riesgo de un sangrado mayor se reduce hasta ser menor de un 5%, mayor aun si se combina con una interrupción parcial de la anticoagulación (2-3 días con INR entre 1.6 y 1.9 periprocedimental) (12,19,35).
- Tras la exodoncia dejar al paciente en observación en la consulta, si persiste sangrado copioso, efectuar relleno alveolar con material hemostático reabsorbible o realizar un sutura reabsorbible (12,19).
- Para controlar el sangrado de la propia sutura se recomienda una mordida hemostática de unos 30 minutos. La aplicación extraoral de frío local de forma discontinua (por ejemplo 20-30 minutos) en las primeras horas reduce el ritmo

de la pérdida hemorrágica y especialmente de la inflamación que contribuye a incrementar las pérdidas (12).

- Después de la exodoncia evitar la succión (fumar, exploración del alveolo con la lengua) y la masticación. Evitar escupir. Se recomienda utilizar dieta blanda y fría los primeros días (12).
-

5.1.2 Medidas Generales

- No se requiere verificación de INR previo a los procedimientos menores no invasivos (35).
- Para los procedimientos con un riesgo de sangrado bajo a moderado, las guías recomiendan la continuación de la terapia anticoagulante con medidas locales de hemostasis (32,39,40).
- Se debe verificar el INR 2- 3 días previo a una cirugía dental invasiva comprobando el rango terapéutico y posponer los procedimientos en los pacientes con un INR mayor o igual a 3.5 - 4. Se debe valorar la función renal en pacientes con NACO y evitar la extracción en la hora pico de la toma recomendando realizarla en niveles valle (12,35,39).
- Si el INR se mantiene estable entre 2 y 4, se pueden realizar procedimientos dentales invasivos con un bajo riesgo de sangrado sin suspender los anticoagulantes (35,39,40).
- En pacientes con procedimiento con alto o mayor riesgo de sangrado asociado se debe valorar la interrupción parcial (2-3 días) o completa (5 días) de la anticoagulación en conjunto con la terapia puente dependiendo del riesgo tromboembólico (19,39).
- Pacientes con NACO con procedimientos dentales con bajo riesgo de sangrado (empaste dental entre otros), se recomienda la continuación de la anticoagulación (35,39).
- En pacientes que toman un NACO y requieren una extracción o un procedimiento con mayor riesgo de sangrado, a menos que el paciente tenga un alto riesgo de trombosis recurrente, se recomienda considerar la suspensión durante aproximadamente 24 horas previo y 24 horas posteriores al procedimiento (suponiendo una función hepatorrenal normal), mientras que si el riesgo

tromboembólico fuese alto se debe considerar la terapia puente con HBPM; en vista del riesgo de sangrado incierto después de una extracción y la dificultad de reversión de los efectos si ocurriera un sangrado (35,39).

- No se recomienda el uso de salicilatos, AINES (antiinflamatorios no esteroideos), ni inhibidores de la COX-2 para el manejo del dolor posoperatorio en pacientes anticoagulados (12,32,35).
- Valorar patologías graves asociadas a la anticoagulación como Insuficiencia Renal Crónica, Hepatopatía o Trombocitopenia, que pudieran indicar un mayor riesgo de sangrado y precisar una actuación fuera de este protocolo (12).

Los procedimientos dermatológicos menores evaluados incluyen la extirpación de cáncer de piel de células basales y de células escamosas, queratosis actínicas y nevus cutáneos premalignos o cancerosos. Ningún ensayo aleatorio ha evaluado el manejo perioperatorio. Los estudios prospectivos de cohortes controladas observaron una incidencia de más del triple de hemorragia menor o menos en los pacientes que continuaron con el tratamiento con AVK en comparación con los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento con AVK. La mayoría de estos episodios de sangrado informados fueron autolimitados. La incidencia de hemorragia mayor con la continuación de los AVK parece ser baja (< 5 %), aunque los estudios pueden haber tenido poco poder estadístico para detectar un aumento de la hemorragia mayor. Dicho esto, se recomienda la continuación de la anticoagulación dado el bajo riesgo de sangrado (19,40).

La cirugía de cataratas es en gran medida un procedimiento avascular, y los estudios de cohortes prospectivos han informado una incidencia de sangrado de < 3%. En un metaanálisis de estudios observacionales de pacientes tratados con AVK que se sometieron a cirugía de cataratas, los pacientes que continuaron con AVK tenían un mayor riesgo de hemorragia, con una incidencia global de sangrado del 10%. Casi todas las hemorragias fueron autolimitadas y consistieron en hifemas puntiformes o hemorragias subconjuntivales, y ningún paciente tuvo agudeza visual comprometida relacionada con la hemorragia por lo que si mantienen un INR estable se recomienda no modificar el AVK (19,40).

Respecto a la anticoagulación con NACO en procedimientos dermatológicos y oftalmológicos menores, se sugiere retrasar el procedimiento lo más posible desde la

última dosis, o bien la suspensión de esta de existir un alto riesgo de sangrado. Esto siempre y cuando la función renal sea normal (40).

5.2 Endoscopia Digestiva / Colonoscopia

Procedimientos gastrointestinales con mínima disrupción de la mucosa como la endoscopia diagnóstica con o sin biopsia, la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada sin esfinterotomía, o la colocación de un stent intraluminal gastrointestinal, son considerados como procedimientos de bajo riesgo de sangrado por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, pero no un riesgo de sangrado clínicamente importante según el Colegio Americano de Cardiología (41–43).

Procedimientos más invasivos como la colonoscopia con polipectomía, una colocación de gastrostomía endoscópica percutánea, colocación de PEG y el tratamiento de varices esofágicas entre otros, son considerados de mayor riesgo de sangrado (moderado a alto) tanto por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal como por el Colegio Americano de Cardiología (41,42).

Existen conflictos en la toma de decisiones respecto a los procedimientos endoscópicos, sobretudo la colonoscopia, y la interrupción de la anticoagulación periprocedimental entre el equipo de cardiología y el de gastroenterología. Esto subraya la importancia de un enfoque de equipo en estos pacientes y de asegurar que alguien dirija activamente el manejo (44).

Entre el ACC, la EHRA y otros, se sugiere:

- Los procedimientos clasificados como riesgo de sangrado insignificante deben realizarse al nivel mínimo del fármaco para minimizar tanto el sangrado quirúrgico como el tiempo de interrupción del fármaco. Inclusive se sugiere la no interrupción (41,43).
- La evidencia en el manejo del riesgo trombótico tras la interrupción de la anticoagulación en este tipo de procedimientos en cuanto a la implementación de la terapia puente es inespecífica, se habla de un bajo riesgo trombótico y un mayor riesgo de sangrado. La mayoría de los estudios la sugieren si el riesgo

trombótico es elevado y se trata de anticoagulación con Warfarina. En cuanto a los NACO se indica la valoración implementación de la terapia puente de haber un alto riesgo trombótico, o por el contrario el reinicio del fármaco con prontitud de tratarse de un procedimiento de bajo riesgo al evidenciar mayor riesgo de sangrado tras la terapia puente (41,43,44).

- De realizarse terapia puente previo uso de AVK se recomienda, HBPM a dosis profilácticas de existir un bajo riesgo trombótico, de ser alto dosis terapéuticas. Se recomienda reanudar el anticoagulante 1 día o 24 horas posterior al procedimiento y mantener la HBPM durante al menos 3 días según el INR (40).
- De existir indicación de interrupción del AVK, se sugiere esta sea de un mínimo 72 horas previo con un control de INR 24 hrs antes de procedimiento. INR deseado menor o igual a 1.5 (40).
- El manejo periprocedimental de los NACO va a requerir un balance entre el riesgo de sangrado y el riesgo trombótico. Para los procedimientos con riesgo de sangrado de bajo a intermedio, o intermedio alto se sugiere una interrupción de la anticoagulación por un corto período (41).
- En cuanto a los NACO se recomienda una suspensión de la anticoagulación de 2 a 3 vidas medias del fármaco para los procedimientos de bajo riesgo de sangrado, y de 4 a 5 vidas medias para el riesgo intermedio a alto. Se debe tener en cuenta el ACr (41).
- Para el Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán se recomienda una interrupción de 24 hrs para los procedimientos de bajo riesgo de sangrado con una ACr mayor o igual a 30 ml / min y de 36 – 72 hrs si el ACr se encuentra por debajo de 30 ml / min. Si se trata de un procedimiento de riesgo intermedio a alto de sangrado se habla de una interrupción de 48 horas o más de la anticoagulación. En cuanto al Dabigatrán la interrupción va a ser variable según ACr (41).

5.3 Cirugía No Cardiovascular

La terapia anticoagulante se asocia con un mayor riesgo de sangrado durante la cirugía no cardíaca. En algunos pacientes, este riesgo será compensado por el beneficio de los anticoagulantes y la terapia debe mantenerse o modificarse, mientras que, en pacientes

con bajo riesgo de trombosis, la terapia con anticoagulantes debe suspenderse para minimizar las complicaciones hemorrágicas (45).

5.3.1 Antagonistas de la vitamina K

Los pacientes tratados con anticoagulantes orales que utilizan AVK están sujetos a un mayor riesgo de hemorragia peri y post procedimiento. Si el índice internacional normalizado (INR) es ≤ 1.5 , la cirugía se puede realizar de manera segura; sin embargo, en pacientes anticoagulados con alto riesgo de tromboembolismo, por ejemplo pacientes con las siguientes características (45):

- FA con una puntuación de CHA₂DS₂-VASc [insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, accidente cerebrovascular (doble) - enfermedad vascular, edad 65–74 y categoría sexual (mujer)] de ≥ 4] (45).
- Válvulas cardíacas protésicas mecánicas y biológicas recién insertadas (45).
- Reparación de la válvula mitral en los últimos 3 meses (45).
- Tromboembolismo reciente en los pasados 3 meses y trombofilia (45).

La interrupción de los AVK sobretodo en este tipo de pacientes, se debe hacer de forma cautelosa, se necesitará de una terapia puente con HNF o HBPM a dosis terapéuticas. En general, hay mejores pruebas de la eficacia y seguridad de la HBPM, en comparación con la HNF. La HBPM generalmente se administra por vía subcutánea, ajustada por peso y ACr, administrándose de una a dos veces al día sin necesidad de un monitoreo por laboratorio. En pacientes con alto riesgo tromboembólico, se recomiendan dosis terapéuticas de HBPM dos veces al día, y dosis profilácticas para los de bajo riesgo. La última dosis de HBPM se debe administrar a más tardar 12 horas antes del procedimiento. Es necesario realizar un ajuste en la dosis en pacientes con deterioro renal de moderado a alto. (45).

Se recomienda interrumpir el tratamiento con AVK de 3-5 días, se prefieren 5 antes de la cirugía, con mediciones diarias del INR hasta alcanzar uno menor o igual a 1.5, y que la terapia puente se inicie 1 día después de la interrupción del AVK, o en cuanto el INR sea menor a 2 (45).

El día del procedimiento se debe comprobar el INR, y este se debe posponer si es mayor a 1.5. la terapia puente se debe reanudar a la dosis previa al procedimiento 1 a 2 días

después de la cirugía y una vez lograda una hemostasia adecuada. Además, se debe continuar con la HBPM hasta que INR se encuentre de nuevo en rango terapéutico. Es importante tener en cuenta el tipo de procedimiento quirúrgico, ya que el riesgo de sangrado varía considerablemente según esto. En pacientes sometidos a cirugía con bajo riesgo de sangrado, como cataratas o cirugía menor de piel, no es necesario cambiar la terapia de anticoagulación oral; sin embargo, es aconsejable mantener los niveles de INR en el rango terapéutico más bajo como se anotó anteriormente (45).

5.3.2 Anticoagulantes de Acción Directa

En pacientes tratados con NACO, ya sea con un inhibidor directo de la trombina o con los inhibidores del factor Xa, en la mayoría de los casos realizar la terapia puente para la cirugía es una medida innecesaria dado sus cortas vidas medias. El estudio RE-LY demostró un mayor riesgo de sangrado tras la terapia puente frente a un riesgo tromboembólico de un 0.6%. Una excepción a esta regla es el paciente con un alto riesgo tromboembólico (5,45).

La recomendación general es la suspensión de los NACO durante 2-3 vidas medias antes de la cirugía en aquellos pacientes con un riesgo de sangrado “normal” o bajo, y para aquellos con un riesgo de sangrado alto se prefiere la interrupción durante 4-5 vidas medias del fármaco en cuestión. En general, el deterioro del ACr o el aumento del riesgo de sangrado de moderado a alto, debiese conducir a una interrupción más temprana del NACO.

La reanudación del tratamiento después del procedimiento debe retrasarse de 1-2 días, hasta que disminuya la tendencia al sangrado postquirúrgico (45).

Los estudios que examinaron los resultados entre los usuarios de NACO posterior a la cirugía agruparon a los pacientes en cohortes que abarcaban desde cirugía menor a mayor de alto riesgo. Se concluyó que los NACO no aumentaron la tasa de sangrado postquirúrgico respecto a los AVK. A la vez en el ensayo ARISTOTLE no se observó diferencia en la incidencia de accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, sangrado o mortalidad en los pacientes tratados con NACO de los tratados con AVK. Sin embargo, es posible que no se hayan detectado pequeñas diferencias, ya que solo en

2.9% de los procedimientos de este ensayo se consideraron emergentes y solo el 10.2% importantes (15,46).

5.4 Cirugía Cardiovascular

Según los últimos datos la prevalencia de fibrilación auricular en los mayores de 40 años supera en 4%. Este porcentaje es todavía mayor si nos ceñimos a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca: según datos de la Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database puede variar desde el 6% en pacientes coronarios hasta el 27 % en aquellos con patología mitral. La mayoría de estos pacientes se encuentran bajo tratamiento anticoagulante por vía oral, generalmente Warfarina a dosis terapéuticas para mantener un INR entre 2 y 3. Aunque cada vez es mayor el número de pacientes anticoagulados con un fármaco anticoagulante oral de acción directa, cuya farmacocinética es más predecible y su manejo preoperatorio es más sencillo que los AVK, sin embargo, la información es limitada. Si se evidencio que no existen diferencias significativas en eventos hemorrágicos en pacientes tratados con rivaroxabán y Warfarina que se sometieron a cirugía cardíaca en el estudio ROCKET AF (15,46–48).

Pero no solo la fibrilación auricular constituye una indicación para la anticoagulación en el paciente cardiópata, la presencia de prótesis valvulares mecánicas, la estenosis mitral, un gran tamaño auricular y la mala función ventricular también pueden presentar indicación de anticoagulación oral a largo plazo (47).

Por ello, es necesario establecer una pauta y saber cuándo y qué hay que suspender antes de un procedimiento de cirugía cardíaca, así como si hay necesidad de administrar terapia puente, atendiendo tanto el riesgo hemorrágico como el tromboembólico por la suspensión de la anticoagulación (47).

5.4.1 Intervenciones con Bajo Riesgo de Sangrado

Este grupo de intervenciones estaría constituido por cirugías menores, sin necesidad de circulación extracorpórea, y que en algunos casos se puede realizar con anestesia local (47).

Se estima que hasta un tercio de los pacientes a los que se les implanta un dispositivo de electroestimulación cardíaca (marcapaso, DAI) se encuentran con tratamiento anticoagulante. Asimismo, está demostrado que el implante de estos dispositivos intravenosos es una técnica segura sin la necesidad de interrumpir la anticoagulación. De manera que, siempre y cuando el paciente se encuentre dentro del rango terapéutico establecido de INR y no por encima de él, el procedimiento se puede realizar sin tener que suspender el tratamiento anticoagulante (30,47,49).

Esto podría aplicarse también al caso de la ventana pericárdica subxifoidea, excepto en aquellos casos en los que el derrame pericárdico sea hemático (sangrado poscirugía o derrame pericárdico agudo tras perforación por intervencionismo), en el que la reversión de la anticoagulación de forma urgente podría estar indicada (47).

5.4.2 Intervenciones con Riesgo de Sangrado Moderado-Alto

Este grupo incluye la gran mayoría de intervenciones realizadas dentro del campo de la cirugía cardiovascular. En el caso de los antagonistas de vitamina K, que son los fármacos más comunes en este contexto, se requiere siempre una determinación de INR como máximo 24 h antes de la cirugía. En base a esto, se recomienda intervenir siempre con un valor de INR inferior a 1,5. Para ello, existe un consenso generalizado, de suspender el tratamiento anticoagulante oral entre 3 y 5 días antes de la intervención (5 días según las guías europeas), siempre y cuando el INR previo se encuentre en el rango terapéutico (47).

Los anticoagulantes orales de acción directa, tales como los inhibidores de la trombina (Dabigatrán) o los inhibidores del factor Xa (Rivaroxabán, el Apixabán o el Edoxabán), tienen un efecto y una duración mucho más predecible, por lo que su suspensión dependerá de la función renal del paciente y del riesgo hemorrágico de la intervención, aunque en líneas generales se recomienda suspenderlos al menos 48 h antes del procedimiento (en el caso del Dabigatrán, en pacientes con insuficiencia renal aclaramiento de creatinina $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ debe suspenderse al menos 4 días antes de la cirugía), se recomienda posponer la cirugía hasta que haya transcurrido el período de interrupción adecuado (15,47).

La administración de terapia puente se recomienda para pacientes con alto riesgo tromboembólico (válvulas protésicas mecánicas, fibrilación auricular con lesión valvular asociada o con un CHA₂DS₂-VASc mayor de 4, antecedentes de evento agudo isquémico reciente, trombofilia severa o presencia de trombo en el ápex de ventrículo izquierdo). Pese a la ausencia de ensayos aleatorizados que respalden esta evidencia, la utilización de heparina no fraccionada es la única aprobada por las guías actuales. Sin embargo, y a pesar de que en comparación con la heparina de bajo peso molecular la terapia puente con heparina no fraccionada se relaciona con una menor tasa de reintervenciones por sangrado en el postoperatorio de cirugía cardíaca, la primera no requiere ingreso hospitalario para su administración, monitoreo de laboratorio y puede hacerse de forma ambulatoria, por lo que se utiliza como alternativa en la mayoría de los casos programados. De acuerdo con el documento recientemente publicado, la terapia puente se debe iniciar cuando el INR es menor que 2 o tras haber omitido de 2 a 3 dosis del anticoagulante oral cuando el último INR se desconoce. En cuanto a los tiempos de suspensión de estos fármacos, se recomienda detener la perfusión de heparina no fraccionada al menos 6 h antes de la cirugía, mientras que la última dosis de heparina de bajo peso molecular debe administrarse al menos 12 h antes de la intervención en caso de estar pautaada 2 veces al día. De hecho, y según el riesgo tromboembólico que presente el paciente, se podría evitar la terapia puente en pacientes con bajo riesgo tromboembólico, administrar heparina de bajo peso molecular en los de riesgo intermedio y administrar heparina de bajo peso molecular seguida de heparina no fraccionada en pacientes con alto riesgo de trombosis (47).

5.5 Anticoagulación y Cirugía Urgente

La necesidad de una cirugía o un procedimiento invasivo urgente no permite el proceso de espera expuesto para las técnicas electivas, ya que la variable tiempo es fundamental en las situaciones de urgencia/ emergencia. Por lo tanto, el proceso debe ir encaminado a determinar rápidamente los siguientes aspectos (20).

- El estado de anticoagulación de paciente mediante pruebas de laboratorio, INR, fibrinógeno y tiempo de tromboplastina parcial activado para los AVK. Para los NACO, en el caso habitual de que no estén disponibles los test más precisos

cuantitativos, pueden ser útiles las pruebas cualitativas habituales, como el tiempo de tromboplastina parcial activado en el caso de Dabigatrán, y el tiempo de protrombina con el Rivaroxabán, Edoxabán y Apixabán. La normalidad de estas pruebas (entendida como una tasa menor a 1.2), podría descartar con alta probabilidad en la mayoría de los pacientes la existencia de una actividad anticoagulante significativa, con lo que se podría proceder a la intervención de manera habitual. Es conveniente que el laboratorio de hemostasia conozca la sensibilidad de la pruebas de coagulación a estos fármacos (20,35).

- En el caso de los AVK, si el INR es < 1.5 , podría intervenir al paciente sin demora. Si el INR es > 1.5 , depende de la urgencia del procedimiento: si el paciente puede esperar 6-12 horas, bastaría con administrar 10 mg de vitamina K por vía endovenosa. En caso de necesidad de cirugía inmediata, la opción comúnmente aceptada es la administración de concentrado de complejo protrombínico, 25-50 UI/kg de peso en función del INR actual y objetivo. Una vez administrado en complejo protrombínico, se recomienda el chequeo de INR a repetición (12,20,35,50).
- En el caso de los NACO, si el estudio de hemostasia muestra actividad anticoagulante (o si el cumplimiento terapéutico es adecuado en el caso del Apixabán o el Edoxabán), debe plantearse la demora máxima que puede tener la cirugía según la situación clínica del paciente (hemorragia, estabilidad hemodinámica y riesgo vital y de secuelas). Idealmente, sería deseable diferir la intervención al menos 24 horas desde la ingesta del anticoagulante (al menos 2 semividas de eliminación de los NACO si la función renal es normal). En caso contrario, hay que valorar el uso de agentes de reversión en función del tipo de cirugía que vaya a realizarse, el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco y la función renal del paciente. Como norma general, en estos pacientes se debe evitar la anestesia neuroaxial (12,20).

Los agentes de reversión son sustancias que antagonizan los efectos del anticoagulante (antídotos). Así en el caso de pacientes tratados con AVK, debe administrarse vitamina K (5-10mg por vía intravenosa, en función del INR) pero, dada su larga latencia de acción (6-8 horas), su utilidad es poca si la cirugía es urgente o si hay hemorragia activa, y se

debe plantear la administración de agentes hemostáticos (Idarucizumab/Dabigatrán, Andexanet Alfa/Rivaroxabán, ambos anticuerpos monoclonales) (12,20,22,35,41).

Los agentes procoagulantes son preparados que aportan factores y otras sustancias de la cascada de la coagulación y contribuyen a la génesis de trombina y, por lo tanto, a una hemostasia eficaz, pero no antagonizan los efectos del anticoagulante. El concentrado de complejo protrombínico, un derivado del plasma humano que aporta los factores II, VII, IX y X, es el hemostático de elección, aunque puede presentar riesgo de complicaciones tromboticas, en función de la dosis y la necesidad de repetición, y de la enfermedad de base, ahora también existen agentes de reversión específicos para DTI y anti-Xa. El plasma fresco congelado es un agente hemostático de segunda elección y únicamente efectivo (a dosis 15-30 ml/kg) en el caso de los AVK, y se debe usar solo en caso de que no esté disponible otro agente hemostático (12,20,22,41,50).

5.6 Anestesia o Procedimiento Neuroaxial / Espinal o Epidural

El uso de anestesia o analgesia neuroaxial (espinal o epidural) en pacientes que toman anticoagulantes orales se asocia con un riesgo significativo de hematoma espinal, que puede provocar una lesión neurológica permanente, incluso con un reconocimiento y tratamiento oportunos. El uso de HNF y HBPM en la proximidad temporal cercana a la colocación de la aguja o la extracción del catéter también se ha asociado con un mayor riesgo de esta complicación (15,22).

5.6.1 Antagonistas de la Vitamina K

Todos los procedimientos que involucran anestesia neuroaxial se manejan como procedimientos de alto riesgo de sangrado, dado las graves consecuencias de este. El manejo preoperatorio de Warfarina en pacientes que reciben anestesia neuroaxial sigue el mismo enfoque que en otros pacientes con la advertencia de que la medición del INR en el día 1 preoperatorio se realiza para asegurarse que se encuentre normalizado o casi normalizado, brindando la oportunidad de administrar dosis bajas de (1-2mg) de vitamina k oral en caso de un INR de 1.5 o mayor. Después de la cirugía la Warfarina se reanuda después de retirar el catéter epidural, ya sea que los pacientes reciban

anestesia neuroaxial sola o anestesia neuroaxial seguida de analgesia epidural continua. Si los pacientes van a recibir puente de HBPM, esta terapia debe iniciarse después de retirar el catéter epidural. Sin embargo, las dosis bajas de HBPM se pueden administrar junto con analgesia epidural continua (6,22).

5.6.2 Anticoagulantes de Acción Directa

Los datos sobre la interrupción y reanudación del tratamiento con NACO son escasos en pacientes sometidos a procedimientos neuroaxiales. Las pautas de la Sociedad Estadounidense de Anestesia Regional del 2018 recomiendan la interrupción de Apixabán y Rivaroxabán al menos 72 horas antes de un procedimiento neuroaxial, además recomienda suspender el Dabigatrán entre 72 y 120 horas antes, dependiendo del aclaramiento de creatinina del paciente. En el estudio PAUSE, la mediana del intervalo fue de 63.2 horas para los pacientes con un ACr superior a 50 ml / min y de 110.2 horas para los que tenían un ACr inferior a 50 ml / min. En el postoperatorio la Sociedad Americana de Anestesia Regional recomienda reanudar los NACO 24 horas después de la cirugía y retirar el catéter epidural o finalizar el procedimiento neuroaxial. En el estudio PAUSE, la reanudación de los NACO después de retirar el catéter epidural o finalizar el procedimiento neuroaxial se basó en el riesgo de sangrado asociado al procedimiento (24 horas para riesgo de sangrado bajo, 48-72 horas para riesgo de sangrado alto) (3,6,32,34).

Por otra parte, las directrices de la Sociedad Europea de Anestesia recomiendan que el catéter epidural no se retire antes de las 34 h después de la última dosis de Dabigatrán, 26-30 h después de la última dosis de Apixabán y 22-26 h después de la última dosis de Rivaroxabán. Los catéteres epidurales no deben retirarse antes de las 12 horas posteriores a la última dosis de Edoxabán según las recomendaciones del fabricante. Después de retirar el catéter, la siguiente dosis debe ser al menos 2 horas después para Edoxabán, 5 horas para apixabán y 6 horas para Rivaroxabán (3).

Según consenso ASRA (Sociedad Americana de Anestesia Regional)/ ESRA (Sociedad Europea de Anestesia Regional) se recomienda (35,51,52):

- Se debe evitar el bloqueo neuroaxial en pacientes que se encuentren terapéuticamente anticoagulados (35,51,52).

- El bloqueo neuroaxial no debe realizarse en las 6 horas posteriores a la administración de heparina intravenosa y se debe postergar la administración 1 hora posterior al procedimiento (35,51,52).
- No se deben realizar procedimientos neuroaxiales durante 18 horas si se tiene un ACr < 30 ml/min después de la administración de HBPM profiláctica y durante 36 horas de ser terapéutica (35,51,52).
- Los catéteres epidurales no deben retirarse dentro de las 12 horas posteriores a la última dosis profiláctica de enoxaparina y las 24 horas posteriores a la última dosis terapéutica (35,51,52).
- Evite el uso simultáneo de analgesia epidural y anticoagulantes orales. Si esto es inevitable, asegúrese de que el INR < 1,5 antes del bloqueo neuroaxial o la extracción del catéter epidural (35,51,52).

Capítulo 6: Propuesta de Abordaje Periprocedimental de la Anticoagulación Oral en el Adulto Mayor Ambulatorio/Hospitalizado

El manejo de la anticoagulación perioperatoria es un desafío diario para los profesionales de salud que requiere un enfoque interdisciplinario, es responsabilidad de todas las disciplinas involucradas del equipo de atención médica determinar el inicio, la duración y la suspensión de la interrupción temporal de la terapia antitrombótica, además, tener en cuenta que la terapia puente parenteral durante la interrupción temporal puede ser necesaria en determinadas circunstancias según los riesgos y beneficios individualizados del paciente y del procedimiento (53).

La interrupción de la anticoagulación oral puede aumentar el riesgo de eventos tromboticos durante y después de la cirugía. Sin embargo, la no interrupción de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de sangrado durante la cirugía y desencadenar una secuencia de resultados indeseables que van desde sangrado menor hasta sangrado incontrolable (53).

Para aquellos que toman un antagonista de la vitamina K, toma varios días hasta que el efecto anticoagulante se reduce y luego se restablece perioperatoriamente; los riesgos y beneficios del "puente" con un agente de acción más corta, como la heparina, durante este tiempo no están claros. Por otro lado, los anticoagulantes orales directos tienen vidas medias más cortas, lo que hace más sencilla la suspensión y reanudación de ser una paciente con un ACr dentro de los límites normales, de lo contrario esto cambia (53).

En la población adulta mayor existen una serie de cambios fisiológicos y fisiopatológicos que llevan a un mayor riesgo tromboembólico y de sangrado, además de cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos (el más importante disminución de la función renal), que se deben tener en cuenta a la hora de definir el manejo en la búsqueda de la disminución de los riesgos (53).

Si bien la literatura médica y las recomendaciones de las grandes sociedades son amplias y variables, es importante optar por unificar el manejo tomando cuenta no únicamente lo que nos indican las guías, sino individualizar cada paciente según riesgo y no olvidar la características específicas de la población envejeciente (53).

El abordaje recomendado por varias guías bien conocidas se basa en cuatro consideraciones que pretenden orientar al médico en caso de procedimientos o cirugías electivas (53).

6.1 Determinación del Riesgo Tromboembólico del Paciente

Las tres condiciones principales relacionadas con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos son la fibrilación auricular, las válvulas cardíacas protésicas y el tromboembolismo reciente (venoso o arterial). El riesgo se estimara a través de variables clínicas, en el caso FA con el puntaje del CHA₂DS₂ VASc, la localización, el tipo y número de válvulas y los factores de riesgo cardiovascular asociado determinaran el riesgo en los pacientes con válvulas protésicas. En cuanto al tromboembolismo el riesgo se caracterizará por el tiempo transcurrido desde el episodio y riesgo de recurrencia como se especifica en la tabla3 (6,19,53).

Cuanto mayor es el riesgo tromboembólico, mayor es la importancia de minimizar el intervalo sin anticoagulación , y si el riesgo aumenta de forma transitoria (accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar reciente), es preferible retrasar la cirugía hasta que el riesgo vuelva a su basal de ser posible (53).

6.2 Determinación del Riesgo de Sangrado del Procedimiento

Al evaluar el riesgo de sangrado, es imperativo considerar el tipo y la urgencia de la cirugía y las características clínicas del paciente. Estas características se evalúan con el puntaje HAS-BLED (hipertensión, función hepática o renal anormal, accidente cerebrovascular, antecedentes de sangrado o predisposición , índice internacional normalizado (INR) lábil, ancianos, drogas, alcohol) (21,53).

Como pauta general, el riesgo del procedimiento que se tomara en cuenta para realizar interrupción de la anticoagulación será, bajo riesgo (0-2% de riesgo de sangrado mayor durante 2 días) y alto riesgo (2.4% de riesgo de sangrado mayor durante 2 días), como se hace mención en la tabla4 (6,24,53).

Los procedimientos con un mínimo riesgo de sangrado (extracciones dentales y cirugías menores de piel), a menudo se pueden realizar sin la necesidad de interrumpir la anticoagulación (6,24,53).

Un mayor riesgo hemorrágico confiere una mayor necesidad de hemostasia perioperatoria y por tanto un mayor tiempo de interrupción de la anticoagulación (53).

6.3 Determinación de la Necesidad y el Tiempo de la Interrupción de la Anticoagulación

El equilibrio entre riesgos y beneficios de la interrupción de la anticoagulación es el enfoque correcto para esta decisión. El juicio clínico es imperativo, ya que no hay puntaje o calculadora para definir la clasificación del paciente de forma directa (6,53).

Como consideración general, los pacientes con alto riesgo de sangrado se beneficiarán de la interrupción de la anticoagulación. Sin embargo, aquellos con alto riesgo tromboembólico podrían beneficiarse de una terapia puente y un periodo más corto de retiro del anticoagulante (6,53).

El momento de la interrupción del anticoagulante depende del agente específico que esté recibiendo el paciente. La Warfarina requiere una suspensión más temprana que los NACO (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán). Es posible que se requieran consideraciones adicionales en personas con función renal y/o hepática reducida (6,53).

6.4 Determinación de la Necesidad o No de la Terapia Puente

La anticoagulación puente consiste en la sustitución de un anticoagulante de acción prolongada (generalmente Warfarina), por un anticoagulante de acción más corta (generalmente HBPM), para limitar el tiempo de los niveles de anticoagulación subterapéuticos y minimizar el riesgo tromboembólico (27,28,53).

A pesar de la creciente evidencia sobre los beneficios limitados o inexistentes de la terapia puente, todavía se utiliza según caso. Los escenarios clínicos que pueden beneficiarse de la terapia puente son aquellos que involucran a pacientes con alto riesgo

tromboembólico propuestos en varias directrices enumerados en el apartado de terapia puente (27,28,53).

Si se ha tomado la decisión de interrumpir el anticoagulante para un procedimiento/cirugía con riesgo de sangrado alto o moderado, el agente debe suspenderse con tiempo suficiente para que se resuelva la anticoagulación. Para algunos agentes como la Warfarina, las pruebas de laboratorio son indicador confiable de que el efecto anticoagulante se ha resuelto posterior a la interrupción; para los anticoagulantes orales directos, no siempre se dispone de pruebas validadas y de fácil acceso. Los datos para guiar el momento de la interrupción del anticoagulante están evolucionando, especialmente para los NACO, y gran parte de la práctica se basa en la opinión de expertos y estudios observacionales (27,28,53).

6.4.1 AVK (Warfarina)

Durante el periodo preoperatorio:

- Descontinuar la Warfarina 5 días previo a la cirugía.
- Iniciar la anticoagulación parenteral 3 días antes de la cirugía de existir un alto riesgo tromboembólico, HBPM o HNF, dependiendo de la función renal del paciente y de la dosis terapéutica.
- Un día (24 horas) antes del procedimiento verificar el INR, si se encuentra por arriba de 1.5 se puede administrar vitamina K 1-2 mg.
- Descontinuar la HBPM 12- 24 horas antes de la cirugía según riesgo de sangrado, o entre 4-6 horas antes en caso de HNF.

Durante el periodo postoperatorio:

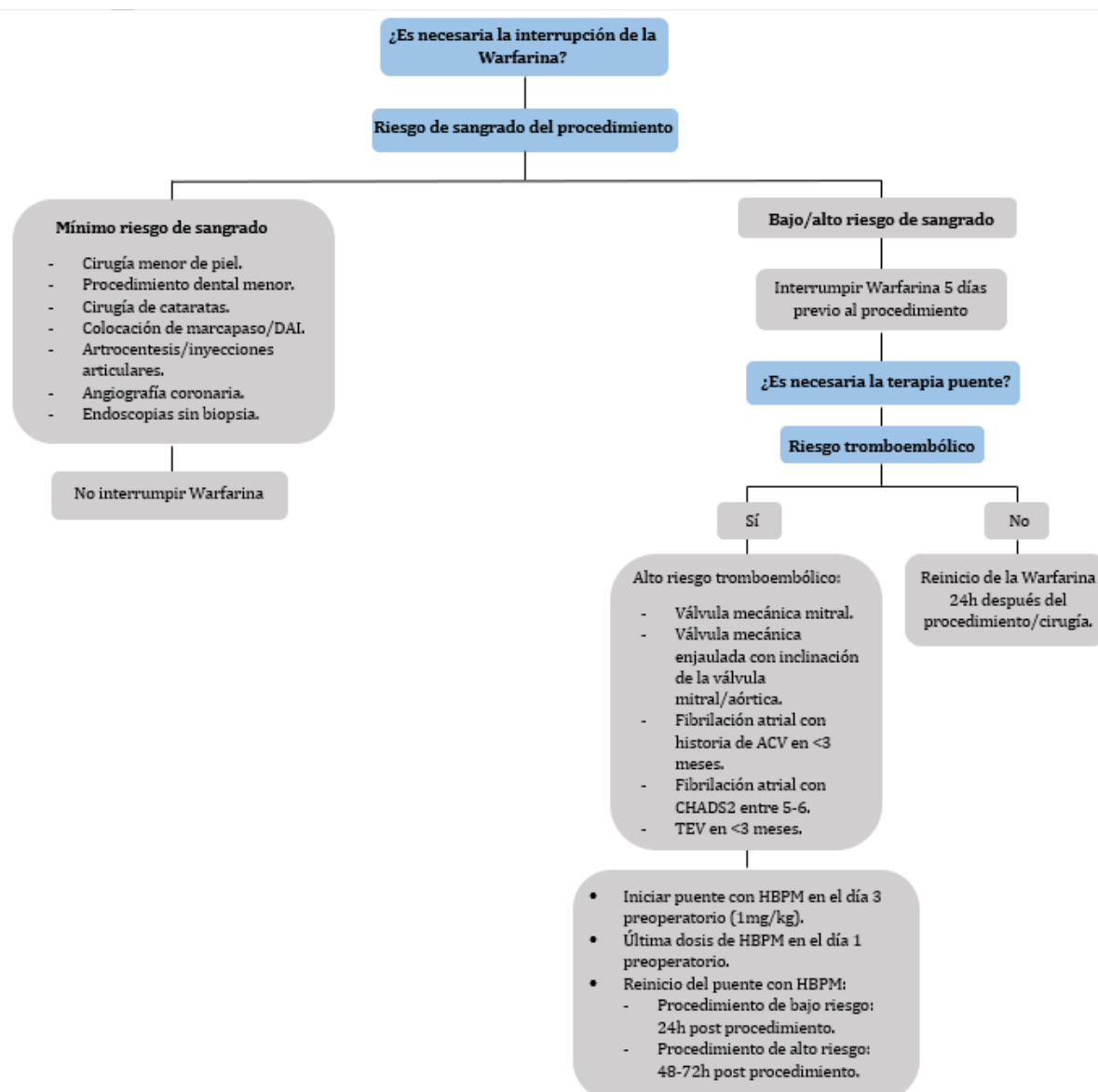
- Si el paciente tolera la VO y no existen complicaciones quirúrgicas que pudieran incrementar el riesgo de sangrado, reiniciar la Warfarina 24 horas después del procedimiento.
- Si el paciente se encuentra con terapia puente dado un alto riesgo tromboembólico, y es sometido a un procedimiento quirúrgico menor se puede reiniciar la HBPM 24 horas después y de 48-72 horas de tratarse un procedimiento quirúrgico mayor.

- Se debe evaluar siempre el riesgo de sangrado y una adecuada hemostasis antes del reinicio de la anticoagulación parenteral.

El momento de la interrupción de la Warfarina se basa en la vida media de esta (36-42 horas) y el tiempo observado para que INR vuelva a la normalidad después de la interrupción (53).

La normalización del INR puede llevar más tiempo en pacientes que reciben anticoagulación de mayor intensidad (INR 2,5 a 3,5) y en personas mayores (53).

FIGURA 3 ALGORITMO DE ABORDAJE PERIPROCEDIMENTAL DE LA WARFARINA



*Realizar INR 24h previo a procedimiento, de no encontrarse por <1.5, administrar vitamina K.

*Mantener terapia puente con HBPM en post procedimiento hasta lograr un INR terapéutico.

Fuente: elaboración propia a partir de J. Bowden, J. Mainwaring, S. Visram et al. (2020) (35)/ J. Shaw, E. Kaplovitch, J. Douketis. (2020) (6).

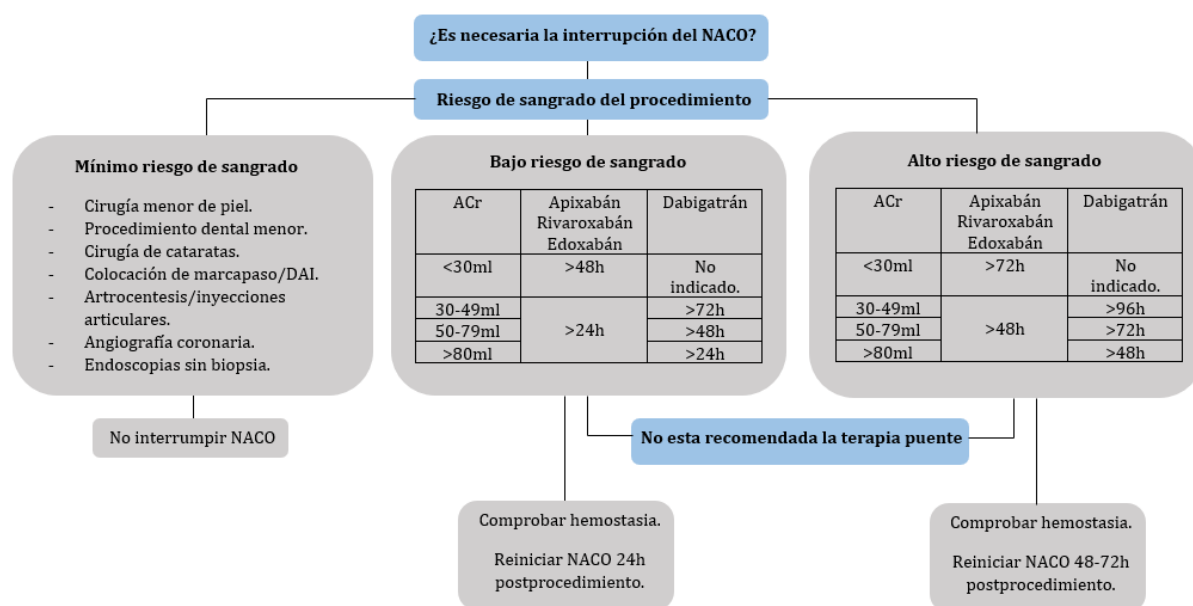
6.4.2 Anticoagulantes de Acción Directa

Se debe tener en cuenta que la terapia puente no está indicada en los pacientes usuarios de un NACO, ya que su efecto farmacológico predecible, permite una interrupción adecuada del tratamiento anticoagulante previo al procedimiento. Varias sociedades han emitido recomendaciones sobre la interrupción de los anticoagulantes de acción directa. Esta propuesta de abordaje se basa en el Consenso de European Heart and Rhythm Association , el American College of Cardiology y el American College of Chest Physicians (19,27,28,33,53).

El momento apropiado de la interrupción de un NACO se basa en la invasividad, el riesgo de sangrado del procedimiento, el perfil farmacocinético del medicamento y las características clínicas del paciente, siendo la más importante la función renal. Como recomendación común entre las diferentes guías, se propone realizar la interrupción 3 vidas medias (24 horas) previo a procedimientos de bajo riesgo de sangrado y 5 vidas medias (48 horas) previo en procedimientos de alto riesgo, los cuales se mencionan en la tabla4. Estas recomendaciones tienen validez únicamente en caso de una función renal normal. No obstante, existen procedimientos que se consideran de mínimo riesgo hemorrágico en los que se puede continuar con el tratamiento anticoagulante (33,35,53).

No menos importante que la interrupción de los NACO basada en la vida media del fármaco es la función renal o ACr de cada paciente, ya que la primera se va a ver influenciada por la segunda y en igual manera el manejo de la anticoagulación en el periprocedimiento, especificado en el apartado de la interrupción de los NACO de esta revisión y en la tabla6 (33,35).

FIGURA 4 ALGORITMO DE ABORDAJE PERIPROCEDIMENTAL DE LOS NACO



*En caso de que el reinicio de la anticoagulación con NACO se encuentre contraindicada (según ACr, intolerancia a la vía oral, se debe valorar el uso de HBPM en dosis profilácticas).

Fuente: elaboración propia a partir de J. Bowden, J. Mainwaring, S. Visram et al. (2020) (35)/ J. Steffel, R. Collins, M. Antz et al. (2021) (33).

6.5 Cirugía/ Procedimiento Urgente

Las definiciones de cirugía de emergencia y urgencia pueden variar levemente entre las distintas guías. Un procedimiento urgente se define como aquel que se puede retrasar hasta 24 horas, dando tiempo al médico para realizar la reversión de la anticoagulación en base a pruebas de coagulación a repetición. Por otro lado, el escenario emergente se puede definir como aquel en que el paciente requiere una intervención quirúrgica en un lapso menor a 1 hora, o está experimentando un sangrado potencialmente mortal. En casos emergentes, la cantidad de tiempo, la cantidad de pruebas de coagulación que se pueden retrasar y las oportunidades para retrasar el procedimiento hasta que el riesgo de sangrado sea menor son limitadas (20,35).

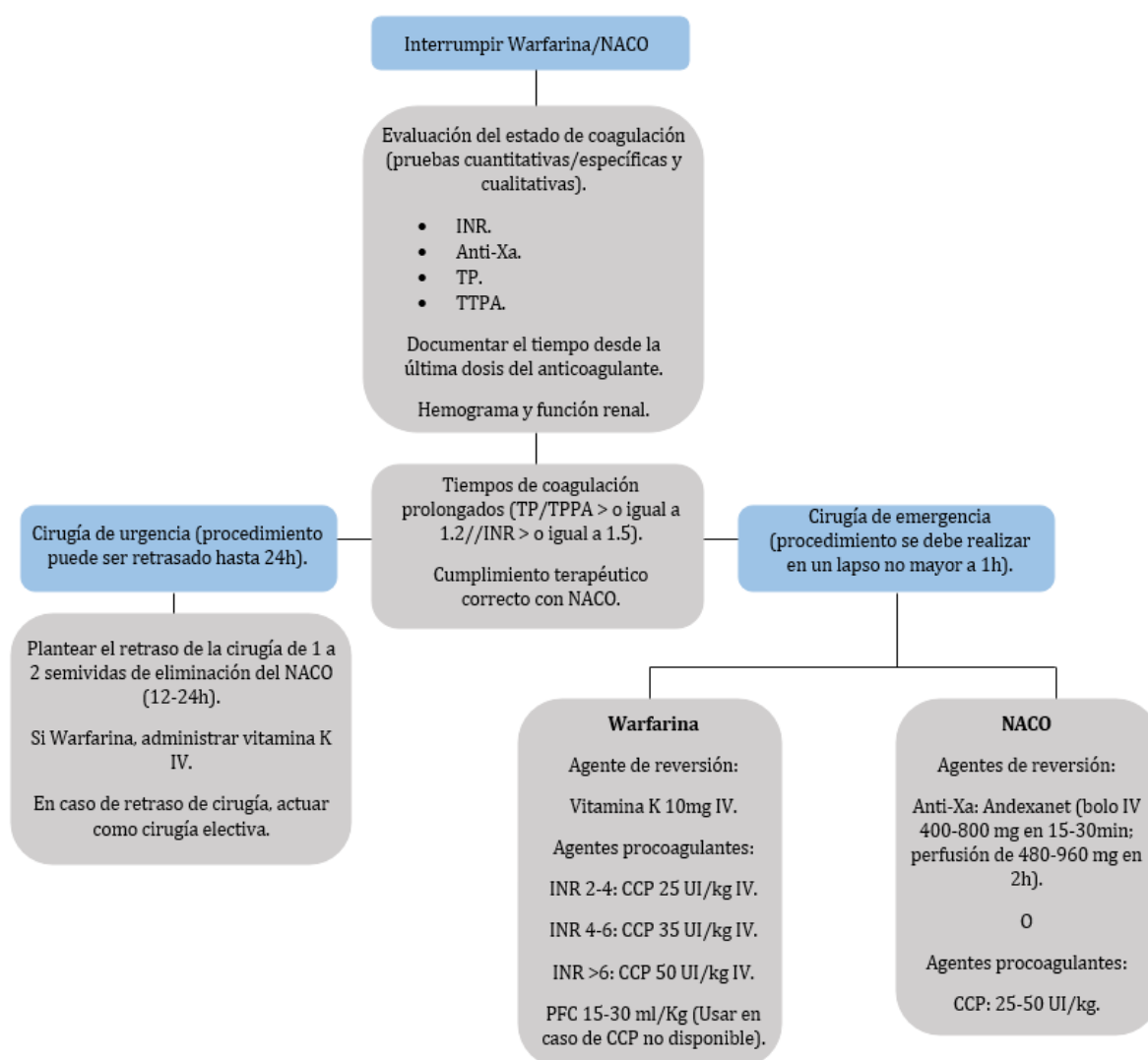
En cuanto a la Warfarina, para sangrado mínimo o no significativo, se puede optar por un manejo conservador con la suspensión del anticoagulante y la administración de vitamina K por vía oral. En caso de un escenario emergente la reversión se basa en la administración de concentrado de complejo protrombínico (CCP) y plasma fresco congelado (20,35).

- INR 2-4: CCP 25UI/ kg IV
- INR 4-6: CCP 35UI/ kg IV
- INR mayor a 6: CCP 50UI/ kg IV
- Vitamina K: 10 mg IV administrados lentamente
- PFC: 15-30ml/ kg
- El CCP se encuentra comercialmente disponible como concentrado de complejo protrombínico, ambos contienen heparina y se encuentran contraindicados en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

La FDA recientemente aprobó el uso de Andexanet Alfa para la reversión del efecto anticoagulante de los NACO (Apixabán, Rivaroxabán y Edoxabán) (20).

La reversión de los NACO representa un problema para la mayoría de los médicos. Por muchos años la opción de primera línea fue el CCP, sin embargo la evidencia de su efectividad es controversial por lo que su uso a futuro es incierto. Lo que es sabido es que es preferido por tener un precio más bajo (20).

FIGURA 5 ALGORITMO DE ABORDAJE DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN CIRUGÍA DE URGENCIA/ EMERGENCIA



Fuente: elaboración propia a partir de J. Bowden, J. Mainwaring, S. Visram et al. (2020) (35)./ D. Vivas, I. Roldán, R. Ferrandis et al. (2018) (20).

Conclusiones y Recomendaciones

- Con el envejecimiento, mediante cambios fisiológicos y fisiopatológicos, existe un incremento en la incidencia de los fenómenos tromboembólicos, condición que hace común la terapia con anticoagulantes orales (AVK/ NACO) en esta población.
- El manejo de la anticoagulación oral periprocedimental es un escenario común y desafiante entre el personal de salud, es importante priorizar un abordaje multidisciplinario y unificado e incluso la elaboración de consensos y protocolos en los centros hospitalarios buscando el beneficio del paciente y la reducción de los posibles riesgos y complicaciones (embolismo/ sangrado).
- Si bien los protocolos facilitan y unifican el manejo, se debe también individualizar entre paciente – paciente los riesgos según la condición de este, con importante relevancia en la población adulta mayor.
- La farmacodinamia y mayormente la farmacocinética tienen un papel relevante en el abordaje de los anticoagulantes orales periprocedimiento. El manejo es enfático y función renal dependiente. Debemos tener presente a la hora de definir el abordaje que el envejecimiento conlleva a distintos cambios en la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, hay un aumento en las vidas medias y descenso del ACr.
- El abordaje de la anticoagulación oral periprocedimiento tiene como objetivo lograr un balance entre el riesgo de sangrado del procedimiento y el riesgo tromboembólico del paciente ante la interrupción del ACO, además, según lo anterior definir la necesidad o no de la interrupción del fármaco y de la terapia puente con un anticoagulante parenteral.
- En caso de procedimientos de mínimo riesgo de sangrado, no es necesario interrumpir la anticoagulación. En procedimientos de bajo y alto riesgo de sangrado de debe proceder con la interrupción del AVK o NACO.
- La interrupción de la Warfarina va a estar mediada principalmente por la vida media de esta, mientras que en el caso de los anticoagulantes de acción directa (Apixabán, Edoxabán, Rivaroxabán y Dabigatrán, este último no disponible en el

país), va a estar definida tanto por la vida media como por la función renal del paciente.

- La evidencia de la terapia puente con HBPM continúa siendo incierta dado un incremento en el riesgo de sangrado sin tener mayor impacto en el riesgo tromboembólico. Consecuentemente tiene indicación en pacientes con alto riesgo tromboembólico en caso de anticoagulación con Warfarina tras definir la necesidad de interrupción. En pacientes con NACO dado su farmacocinética, la terapia puente no tiene indicación, pese a esto existen guías que aún la recomiendan en situaciones específicas en pacientes con un alto riesgo de embolismo.
- Se deben conocer los agentes de reversión y los agentes procoagulantes de los anticoagulantes orales en caso de ser necesario su uso (sangrado/ cirugía de urgencia).

Bibliografía

1. Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Aronow WS, Owan T, Ryan JJ. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly. *Drugs and Aging*. 2016;33(7):491–500.
2. Morales, Fernando; Arguedas M V. Profilaxis antitrombótica y manejo de la anticoagulación perioperatoria. In: EDNASSS - CCSS, editor. *Tratado de Geriatria y Gerontología*. 2. ed. San José, CR; 2017. p. 921–42.
3. Mar PL, Familtsev D, Ezekowitz MD, Lakkireddy D, Gopinathannair R. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. Vol. 202, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 578–85.
4. Cruz Jentoft A, Lobos Bejarano JM, Al. E. Anticoagulación oral. Pautas de actuación y seguimiento [Internet]. 2014. Available from: [https://www.ffomc.org/sites/default/files/PAS ANTICOAGULACION-MONOGRAFIA.pdf](https://www.ffomc.org/sites/default/files/PAS_ANTICOAGULACION-MONOGRAFIA.pdf)
5. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* [Internet]. 2009;157(5):805-810.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.005>
6. Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J. Periprocedural Management of Oral Anticoagulation. Vol. 104, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 709–26.
7. Barnes GD, Mouland E. Peri-Procedural Management of Oral Anticoagulants in the DOAC Era. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60(6):600–6.
8. Morales, Fernando; Solis AL. Población adulta mayor y servicios de salud en Costa Rica. In: EDNASSS - CCSS, editor. *Tratado de Geriatria y Gerontología*. 2. ed. San José, CR; 2017. p. 21–30.
9. Ramos P, Álamo C AA. Guía de la buena práctica clínica en geriatría: Farmacología

- y envejecimiento. Los medicamentos en las personas mayores [Internet]. 3ª Ed. Soc Esp Ger Geron. 2016. 27–44 p.
10. Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):1921–30.
 11. Ordovás Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Dabigatran and rivaroxaban, new oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Vol. 33, *Farmacia Hospitalaria*. ARAN Ediciones S.A.; 2009. p. 125–33.
 12. Vicente García JM, Fernández Rodríguez M de los Á, Corte Buelga JR, Alonso García AM, Argüello Junquera M, Buesa García C, et al. Guía Para El Manejo Práctico Del Tratamiento Anticoagulante Oral [Internet]. Vol. 1, *Sociedad Asturiana de Hematología y Hematoterapia*. 2019. 1–85 p. Available from: [http://www.sahh.es/fotos/894qrwueah/GUIA MANEJO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.pdf](http://www.sahh.es/fotos/894qrwueah/GUIA%20MANEJO%20DE%20TRATAMIENTO%20ANTICOAGULANTE.pdf)
 13. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692–711.
 14. Gunasekaran P, Parashara DK, Parashara D. Periprocedural Management of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Chronic Kidney Disease: A Review of Existing Heterogeneity and Contemporary Evidence [Internet]. Available from: www.jafib.com
 15. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of patients on Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting. *Circulation*. 2017 Feb 6;135(10):e604–33.
 16. Sunkara T, Ofori E, Zarubin V, Caughey ME, Gaduputi V, Reddy M. Perioperative Management of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): A Systemic Review. 2016;9:25–36.
 17. Fawzy AM, Lip GYH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral

- anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2019;15(5):381–98. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1604686>
18. Jain N, Reilly RF. Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):278–87.
 19. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141(2 SUPPL.):e326S-e350S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2298>
 20. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldan V, Martín A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento trombótico : documento de consenso de SEC , SEDAR , SEACV , SECTCV ,. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(x):553–64.
 21. Hlavacek N, McMillan D VJ. Periprocedural management of oral anticoagulation: When an how to hit “pause.” *J Fam Pract*. 2018;67, No 4:210–22.
 22. Williams LA, Hunter JM, Marques MB, Vetter TR. Periprocedural management of patients on anticoagulants. Vol. 34, *Clinics in Laboratory Medicine*. W.B. Saunders; 2014. p. 595–611.
 23. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov 1;17(11):1966–72.
 24. Gotoh S, Yasaka M, Nakamura A, Kuwashiro T, Okada Y. Management of antithrombotic agents during surgery or other kinds of medical procedures with bleeding: The mark study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):1–11.
 25. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. Vol. 14, *Journal of*

- Thrombosis and Haemostasis. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 875–85.
26. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J*. 2018;39(44):3973–9.
 27. Nikolakopoulos I, Spyropoulos AC. Heparin Bridging Therapy for Patients on Chronic Oral Anticoagulants in Periprocedural Settings. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):26–31.
 28. Rose AJ, Allen AL, Minichello T. A Call to Reduce the Use of Bridging Anticoagulation. Vol. 9, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 64–7.
 29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373(9):823–33.
 30. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2084–93.
 31. Biase L Di, 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 u. *Circulation*. 2014;129(25):2638–44.
 32. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–93.
 33. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*.

- 2021;23(10):1612–76.
34. Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, Arnold DM, Bates SM, Blostein M, et al. Erratum: 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 (2017) 117 (2415-2424) DOI: 10.1160/TH17-08-0553). Thromb Haemost. 2018;118(9):1679–80.
 35. Bowden J, Mainwaring J, Visram SM, Fleck S, Mainwaring J, Mainwaring J, et al. Anticoagulation guidelines. 2020;(September):1–59.
 36. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Svensson PJ, Sjölander A. Safety and Efficacy of Bridging with Low-Molecular-Weight Heparin during Temporary Interruptions of Warfarin: A Register-Based Cohort Study. Clin Appl Thromb. 2017;23(8):961–6.
 37. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893–962.
 38. Ansell JE. Management of venous thromboembolism: clinical guidance from the Anticoagulation Forum. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):1–2.
 39. Radoï L, Hajage D, Giboin C, Maman L, Monnet-Corti V, Descroix V, et al. Perioperative management of oral anticoagulated patients undergoing an oral, implant, or periodontal procedure: a survey of practices of members of two dental scientific societies, the PRADICO study. Clin Oral Investig. 2019 Dec 1;23(12):4311–23.
 40. Consenso Sociedades Científicas. Guía clínica de consenso de anticoagulación oral en castilla y león. Guía clínica consenso anticoagulación oral en castilla y león. 2014;15–21.
 41. Tao J, Oprea AD. Updates in periprocedural management of direct oral anticoagulants. Vol. 33, Current opinion in anaesthesiology. NLM (Medline); 2020. p. 423–31.
 42. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi K V., Early DS, Eloubeidi MA,

- et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):3–16.
43. Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, Res C. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline : Management of Anticoagulants and Antiplatelets During Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period. 2022;1–17.
 44. Flaker GC, Theriot P, Binder LG, Dobesh PP, Cuker A, Doherty JU. Management of Periprocedural Anticoagulation: A Survey of Contemporary Practice. Vol. 68, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2016. p. 217–26.
 45. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383–431.
 46. Albert Schweitzer Hospital, Lambarene, Gabon, and Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen G. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. Apixaban versus Warfarin Patients with Atr Fibrillation. 2011;365:687–96.
 47. Redondo Palacios A, Muñoz Pérez R, López Menéndez J, Varela Barca L, Miguelena Hycka J, Martín García M, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy in cardiovascular surgery: Focused comment on the Consensus Document on Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy. *Cir Cardiovasc.* 2018;25(5):230–5.
 48. Albert Schweitzer Hospital, Lambarene, Gabon, and Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen G. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. Rivaroxaban versus Warfarin Nonvalvular Atr Fibrillation. 2011;365:687–96.
 49. Cano O, Muñoz B, Tejada D, Osca J, Sancho-Tello MJ, Olagüe J, et al. Evaluation of a new standardized protocol for the perioperative management of chronically

- anticoagulated patients receiving implantable cardiac arrhythmia devices. *Hear Rhythm*. 2012 Mar;9(3):361–7.
50. José M, Martínez V, Ubieto FM, María A, López C, María A, et al. Reversión de la anticoagulación oral en cirugía de urgencia. 2015;316–8.
 51. Kietaihl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. Vol. 39, *European journal of anaesthesiology*. 2022. 100–132 p.
 52. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Thera*. Vol. 43, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018. 225–262 p.
 53. Lamperti M, Khozenko A, Kumar A. Perioperative Management of Patients Receiving New Anticoagulants. *Curr Pharm Des*. 2019;25(19):2149–57.