

Generalidades y actualización del manejo de anticoagulantes en procedimientos urgentes y electivos.

Overview and update of anticoagulant management in urgent and elective procedures.

Carlos Mario Sequeira Quesada¹, Edwin Lin Wu², María José Navarro Alvarado³

1 Médico Residente, Posgrado de Neurología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

2 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

3 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Cartago, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Edwin Lin Wu edwinlinwu22@gmail.com

RESUMEN

En los últimos años, con la introducción de anticoagulantes directos orales la terapia anticoagulante ha vuelto a dar un salto. Tiene como ventajas no requerir un monitoreo estricto como la Warfarina, una menor cantidad de interacciones y una farmacocinética predecible, pero con limitaciones ante enfermedades renales y válvulas protésicas.

Los anticoagulantes son empleados en patologías como la fibrilación atrial, infarto agudo de miocardio, tromboembolismos, válvulas protésicas, neoplasias y trombofilias; es indispensable para los profesionales de salud conocer sus características. En especial durante la preparación prequirúrgica, tanto en procedimientos urgentes como en electivos.

En los últimos años, las innovaciones en la anticoagulación han cambiado las recomendaciones y guías constantemente; el traslape de anticoagulantes como la Warfarina con heparinas se reservan para ciertos casos, según el juicio clínico y manejo interdisciplinario de otras especialidades médicas. Considerando los antecedentes, comorbilidades y el riesgo quirúrgico del procedimiento, con el objetivo de tener un balance entre los riesgos de tromboembolismo y sangrado.

Los nuevos anticoagulantes directos orales no requieren traslape anticoagulante, facilitando más las preparaciones quirúrgicas. En procedimientos agudos, el objetivo es revertir la anticoagulación. Al mismo tiempo, los antídotos de anticoagulantes han avanzado, con Idarucizumab y Andexanet, para la reversión de los anticoagulantes directos orales.

El Ciraparantag aún no ha sido aprobado, con posibilidad de ser un antídoto universal para todos los fármacos anticoagulantes. Con estos avances, ciertas prácticas se han vuelto la segunda opción de tratamiento, como el uso de plasma fresco congelado, por los riesgos y desventajas en comparación con los nuevos manejos.

Palabras clave: Andexanet, Anticoagulantes orales directos, Heparina, Idarucizumab, Warfarina.

Cómo citar:

Sequeira Quesada, C. M., Lin Wu, E. L. W., & Navarro Alvarado, M. J. . Generalidades y actualización del manejo de anticoagulantes en procedimientos urgentes y electivos: Actualización en manejo de anticoagulantes orales. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.648>

Recibido: 03/Mar/2023

Aceptado: 10/Oct/2023

Publicado: 14/Dic/2023



ABSTRACT

In recent years, with the introduction of direct oral anticoagulants, anticoagulant therapy has once again taken a leap. With advantages of not requiring strict monitoring like Warfarin, with fewer interactions, predictable pharmacokinetics, but with limitations in the face of kidney diseases and prosthetic valves.

Anticoagulants are used in pathologies such as atrial fibrillation, acute myocardial infarction, thromboembolism, prosthetic valves, neoplasms, and thrombophilia; It is essential for health professionals to know its characteristics. Especially during pre-surgical preparation, both in urgent and elective procedures.

In recent years, innovations in anticoagulation have consistently updated the recommendations and guidelines, that the bridging of anticoagulants such as Warfarin with heparins are only reserved for certain cases, in accordance with clinical judgment and interdisciplinary management of other medical specialties. Considering the clinical history, comorbidities, and the surgical risk of the procedure, with the aim of having a balance between the risks of thromboembolism and bleeding.

The new oral direct anticoagulants do not require anticoagulant bridging, easing more surgical preparations. In acute procedures, the goal is to reverse anticoagulation. At the same time, anticoagulant antidotes have advanced, with Idarucizumab and Andexanet, for the reversal of direct oral anticoagulants.

Ciraparantag has not yet been approved, with the possibility of being a universal antidote for all anticoagulant drugs. With these advances, certain practices have become the second option as treatment, such as the use of fresh frozen plasma, due to the risks and disadvantages compared to the new procedures.

Keywords: Andexanet, Direct oral anticoagulants, Heparin, Idarucizumab, Warfarin.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el tratamiento crónico con anticoagulación es una realidad en muchos pacientes, presente en patologías como fibrilación atrial, tromboembolismo venoso, válvulas protésicas y otras más (1-3). Por los años de experiencia, en la mayoría de los casos la Warfarina puede considerarse la terapia oral de elección. Sin embargo, debido a sus características e interacciones farmacológicas, en los últimos 10 años, se han desarrollado nuevos anticoagulantes directos orales como una alternativa terapéutica y más apropiada en algunos pacientes (2,4). Presentan propiedades más favorables tanto para el paciente como para el médico, con posibilidad de mejorar la adherencia y manejo ambulatorio (5,6).

Dentro de las ventajas, destaca el no requerir terapia puente o traslape de anticoagulantes en procedimientos quirúrgicos electivos y tampoco requiere laboratorios controles para el manejo, como lo es en el caso de la Warfarina con el INR (1,6). Sin embargo, el desconocimiento de la favorable farmacocinética y propiedades de estos puede resultar en un desafío para los profesionales de salud durante el manejo prequirúrgico (5,7).

La valoración prequirúrgica toma en cuenta el procedimiento, los antecedentes patológicos, fármacos usados en conjunto, riesgo de trombosis y sangrado, para determinar el momento ideal de suspender el anticoagulante o la necesidad de traslape con otro anticoagulante, usualmente la heparina (4,6-8).

Al mismo tiempo, el desarrollo de nuevos anticoagulantes ha llevado al desarrollo de medicamentos que pueden revertir el efecto de estos en caso de ser necesario, como el Idarucizumab para el Dabigatran (1,2,6). Aun no existe un agente específico para revertir la anticoagulación de los inhibidores del factor Xa, pero con la reciente introducción de Andexanet sí se ha logrado (1,4,9). Actualmente, estas nuevas innovaciones y terapias van acompañadas de altos costos y aún no están disponibles en todos los centros médicos (1,4,10).

Por otra parte, el Ciraparantag se encuentra en desarrollo como un posible antídoto universal para la mayoría de los anticoagulantes, a falta de más ensayos clínicos y aprobaciones (4,10,11). En el caso de la Warfarina, las nuevas recomendaciones de las guías han desplazado las transfusiones de plasma fresco congelado a una segunda opción, a favor de concentrados de complejos de protrombina como primera opción, debido a las desventajas y consecuencias al momento de su aplicación (1,10-12).

MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de referencias actualizadas en inglés y español acerca de los manejos de anticoagulantes y antídotos en procedimientos urgentes y electivos con un máximo de cinco años de antigüedad. Para ello se consultó como principal base de datos Google scholar, Pubmed, Clinical Key y se utilizaron como palabras claves: Anticoagulación perioperatoria, Perioperative anticoagulation; Anticoagulante, Anticoagulant; Concentrado complejo protamina, Protamine Complex Concentrate; Heparina, Heparin; Warfarina, Warfarin. Se obtuvieron referencias sobre farmacología, mecanismos de acción, efectos adversos, recomendaciones, manejo, y tratamientos. Además, se consultaron con textos digitales por las mismas palabras claves, con las ediciones más recientes de: Anesthesiology Third Edition por Longnecker DE, Critical heart disease in infants and children 3rd edition por Ungerleider RM, Diagnóstico clínico y tratamiento 2022 por Leavitt AD, Price EL, Diagnóstico y tratamiento en cardiología, 5e por Shroff GR, Asinger RW, Farmacología básica y clínica, 15e, Capítulo 34: Fármacos usados en trastornos de la coagulación por James L. Zehnder, Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e, Capítulo 36: Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios por Jeffrey I. Weitz, Millers Anesthesia Ninth Edition por Cohen NH, , Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 7th edition por Butterworth JF, Youmans & Winn neurological surgery por Youmans JR.

Valoración e implementación de anticoagulación

Existen diversos escenarios clínicos que se benefician de la anticoagulación crónica, por ejemplo, la trombosis venosa profunda (TVP), fibrilación atrial (FA), infarto agudo de miocardio (IAM), válvulas protésicas, trombofilias, malignidad y embolismos (1-3,8). La fibrilación atrial es la patología más frecuente que requiere anticoagulación crónica y aproximadamente un 10-15% requerirán de interrupción de este para cirugía o procedimientos electivos (1,2,7,13).

Aun así, no todos los pacientes con estas patologías son candidatos a anticoagulación crónica, por lo que se han creado distintas clasificaciones para valorar posibles riesgos de tromboembolismo y sangrado grave (2,7,9). Al principio, el riesgo de trombosis se valoraba con la clasificación CHADS2 que creado el 2012 por parte del Colegio Americano de Médicos de Tórax para pacientes con FA (6,7). Años después, el Colegio Americano de Cardiología la transformó a CHA2DS2 VASc. Este acrónimo hace referencia a la insuficiencia cardíaca (ICC), hipertensión arterial (HTA), edad, diabetes mellitus (DM), isquemia, enfermedad cerebrovascular y sexo (2,7,8,14).

Con respecto a los embolismos venosos, se toma en cuenta el tiempo transcurrido, la causa y la presencia o no de trombofilias asociadas (5-7). Incluso, ante la anticoagulación de válvulas cardíacas prostéticas se toma en consideración la localización y el material o diseño (5,7-9). Es de esta forma que se pueden clasificar según el riesgo en alto, moderado y bajo, según la valoración presente en el cuadro 1(4).

Riesgos	Válvula mecánica	FA (Fibrilación atrial)	Tromboembolismo venoso (TEV)	Traslape con anticoagulante
Alto	Válvula mecánica mitral, válvula aórtica con balón o disco basculante, isquemia cerebral <6 meses	CHA2DS2 VASc de 7-9, valvulopatía reumática, isquemia cerebral <3 meses	Trombofilia severa, deficiencia de proteína C, S y antitrombina. Anticuerpos antifosfolípidos, isquemia cerebral <3 meses	Recomendado
Moderado	Válvula aórtica bivalva + FA/ isquemia cerebral/ HTA/DM/ICC o > 75 años	CHA2DS2 VASc de 5-6	TVE 3-12 meses, trombofilia no severa: mutación protrombina y heterocigoto para factor V Leiden	Considerar en TEV y válvulas mecánicas Probablemente no en FA
Bajo	Válvula aórtica bivalva sin factores de riesgo	CHA2DS2 VASc de 0-4	TVE > 12 meses sin más factores de riesgo	No recomendado

Cuadro 1. Estratificación de riesgos tromboembólicos y recomendaciones de traslape de anticoagulantes.

Fuente: McIlmoyle K, Tran H. Perioperative management of oral anticoagulation. BJA Educ Adaptado de Suggested risk stratification for perioperative thromboembolism. [Internet]. septiembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];18(9):259-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534918300714> (4). Abreviaturas: FA, fibrilación atrial; TEV, Tromboembolismo venoso.

Inversamente, se valora el riesgo de sangrado con el apoyo de 4 escalas: ATRIA, HEMORR2HAGES, HAS-BLED, y ABH, la mayoría toma en cuenta la edad, comorbilidades, fármacos y genética, la escala más usada y con mejor valor predictivo para identificar a los de bajo riesgo con Warfarina es el HAS-BLED (6,7,15). También, las diferentes intervenciones se han tomado en cuenta en la valoración y se clasifican según su riesgo en leve, moderado, y severo, como en el Cuadro 2, cabe recalcar que la anestesia neuro axial es considerada de alto riesgo hemorrágico por la complicación de un hematoma (4,5).

Riesgo	Procedimientos
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Artrocentesis o inyección articulación • Cirugía de cataratas • Dentales menores (extracciones dentales, restauraciones, prótesis, endodoncia), limpiezas dentales, rellenos • Dermatológicos menor (células basales carcinoma/células escamosas escisiones de carcinoma, queratosis actínica, premaligno o canceroso nevos) • Marcapasos o implante de desfibrilador cardioversor
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Artroscopia • Biopsias cutáneas • Biopsias de ganglios linfáticos • Cirugía de pie/mano • Angiografía coronaria • Gastrointestinal • Endoscópica 3 biopsia • Colonoscopia 3 biopsia • Histerectomía abdominal • Colectomía laparoscópica • Reparación de hernias abdominales • Cirugía de hemorroides • Broncoscopia 3 biopsia • Inyecciones epidurales

<p>Alto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 45 min de duración • Cirugía cardíaca • Cirugía de la columna • Cirugía de oncológica, especialmente resección de tumor sólido • Cirugía gastrointestinal, especialmente con anastomosis intestinales (incluida la resección intestinal) • Cirugía mayor con lesión tisular extensa planificada • Cirugía ortopédica mayor, incluida la cirugía de reemplazo de hombro • Cirugía plástica reconstructiva • Cirugía urológica (que incluye TURP, TURBT o ablación tumoral, nefrectomía, biopsia renal) • Cirugía/biopsias que involucran órganos muy vascularizados (riñones, hígado, bazo) • Colocación de PEG, CPRE • Involucre anestesia neuro axial • Neurocirugía • Resección de pólipos colónicos (si se desconoce en el momento de la planificación peri-procedimiento, las colonoscopias deben considerarse de alto riesgo)
--------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Cuadro 2. Clasificación de riesgos de sangrado según procedimiento. Fuente: Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J. Periprocedural Management of Oral Anticoagulation. Med Clin North Am Adaptado de Procedural bleeding risk stratification [Internet]. julio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];104(4):709-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712520300134> (5). Abreviaturas: CPRE, Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PEG, Gastrostomía endoscópica percutánea/ Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; TURBT, Resección transuretral de tumor vesical/ Transurethral Resection of Bladder Tumor; TURP, Resección transuretral de la próstata/ Transurethral Resection of the Prostate.

Anticoagulantes y mecanismos de acción

Warfarina

El primer avance en la anticoagulación crónica se dio en 1954, cuando la Federal Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la Warfarina como anticoagulante ambulatorio (4,16). La Warfarina es reconocida por ser un antagonista de la vitamina K, con el mecanismo de acción inhibir la enzima epóxido reductasa, que

posteriormente repercute en la producción de factores II, VII, IX y X de la coagulación, y las proteínas S y C reguladoras (4,17,18).

Además, cuenta con una biodisponibilidad de casi 100%. Sin embargo, presenta múltiples interacciones con alimentos ricos en vitamina K y medicamentos, lo cual dificulta más la adherencia y seguridad terapéutica (18,19). Los fármacos como la amiodarona, clopidogrel, metronidazol y cimetidina pueden inducir un aumento de la Warfarina y riesgo hemorrágico al inhibir en el metabolismo hepático de la CYP2C9. Mientras que los medicamentos como la colestiramina disminuyen la absorción gastrointestinal, y la carbamazepina y rifampicina aumentan la eliminación hepática por inducción de la CYP2C9. Estas son interacciones que dificultan la dosificación de la Warfarina (2,18).

En cuanto a la vida media es de 36-60 horas y por el mecanismo de acción, tarda de 3-5 días en llegar a niveles terapéuticos anticoagulantes (2,4,5). Al iniciar la Warfarina, se favorece un estado procoagulante que surge por la inhibición más temprana de la proteína C, por lo que es recomendable realizar un traslape inicial con anticoagulante parenteral, usualmente heparina (20,21).

Con respecto a la efectividad y el monitoreo, se realiza a partir del INR (índice internacional normalizado). El rango terapéutico oscila entre 2-3, o mayor en el contexto de un paciente con válvula protésica (6,18,21). La eliminación es principalmente renal hasta en un 92%, y dentro de los efectos adversos destacan la necrosis cutánea, así como la teratogenicidad en embarazadas (4,6,21).

Heparina no fraccionada (HNF)

La heparina no fraccionada (HNF) es una sustancia biológica de origen porcino y bovino y un glicosoaminoglicano con un alto peso molecular de aproximadamente 15,000 dáltones o 35-45 unidades de polisacáridos (22,23). El mecanismo de acción es mediante la potenciación de la antitrombina III, lo cual inactiva el factor Xa y la trombina, resultando en el efecto anticoagulante (17,20,22).

La heparina no tiene actividad fibrinolítica, por lo que no lisa o disolverá coágulos previamente formados, en otros estudios se ha demostrado ciertas propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladores de la heparina (22,23). Los pacientes con deficiencia de antitrombina III hereditaria o adquirida pueden tener resistencia a la heparina no fraccionada y el aumento de dosis no es efectivo (9,22).

La vida media de la heparina no fraccionada es de 1-2 horas, por lo que en un plazo de 3-4 horas la coagulación vuelve al basal y solo se administra por vía parenteral (subcutánea o intravenosa, pero no intramuscular (16,18,23). Además, la actividad anticoagulante se recomienda medir con niveles de proteínas Xa por tener mayor exactitud que el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) (16,17).

No existe un esquema de estandarización para el TTPa, debido a los diferentes sistemas de instrumento y reactivos, usualmente niveles de anti-Xa de 0.3-0.7 unidades/mL corresponden a un TTPa de 1.5-2.5 veces del basal, para tratamiento de trombosis venosa (20,24). Además, en situaciones que prolongan el PTT basal y aumentan el riesgo de sangrado como la deficiencia de inhibidores y factores; o la presencia de anticoagulante lúpico que aumenta el riesgo de trombosis y no de sangrado, vuelven al TTPa menos adecuado en la valoración, por lo que se prefiere aún más los niveles de anti-Xa, aunque estos no evalúan de forma general la integridad de la vía intrínseca (20).

Una rara complicación por reacción adversa en un 5% es la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), debido a una reacción inmune por unión de la heparina al factor 4 de la superficie de plaquetas. Este complejo induce a una respuesta antigénica por anticuerpos IgG, resultando en complejos heparina-PF4-IgG que son eliminados por el bazo (9,16,22,23). Los mismos complejos son capaces de inducir trombosis al activar las plaquetas, lo cual causa una trombosis inducida por heparina (HITT) (9,16,23).

Heparina de bajo peso molecular o fraccionada

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son derivadas de heparina no fraccionadas por despolimerización y fragmentación (enoxaparina, dalteparina y tinzaparina), cada uno tiene diferentes y específicos pesos moleculares, esto determina la actividad y duración del efecto anticoagulante, por lo que no siempre se pueden realizar sustituciones por otros (17,23).

A diferencia de la HNF, las HBPM se unen selectivamente más a antitrombina III, pero con mucho mayor afinidad a la Xa, lo cual mejora su farmacocinética con dosis predecibles, menor riesgos de sangrado y los laboratorios controles no son necesarios si son a base de peso corporal (17,18). La dosificación se basa en peso corporal, pero los efectos son menos predecibles en pacientes con obesidad mórbida, embarazo, peso menor de 50 kg y no se recomiendan en insuficiencia renal (17,20,22).

Los niveles de anti-Xa son los únicos que miden la actividad de HBPM, en el caso de TTPa no se recomiendan, porque no reflejan el efecto de heparina, debido al cambio a una cadena más corta (22,23). La HBPM suele administrarse por vía subcutánea 2 veces al día a dosis de 1mg/kg o 1 vez al día a 1.5mg/kg y los efectos anticoagulantes solo se revierten de forma parcial con protamina (4,17,18).

Por otra parte, los casos de HIT son menores al 1%, pero no se recomienda traslapar con estos tras episodios previos, sino cambiar a fondaparinux o anticoagulantes directos orales (18,22). La vida media de HBPM es de 3-5 horas, pero puede extenderse en insuficiencia renal, debido a que el medicamento se eliminada por esta vía (7,16).

Fondaparinux

El fondaparinux es un pentasacárido relacionado con el compuesto de heparina, administrado de forma subcutánea y biodisponibilidad del 100%, con mecanismo de inhibición del factor Xa y aumento en la actividad de antitrombina III (17,18,22,23). Por lo que la prueba de elección son los anti-factor Xa para determinar la actividad anticoagulante (19,22).

Además, tiene una larga vida media de 17-21 horas, por lo que se puede dosificar una vez al día (20,22,23). Aun así, los pacientes con insuficiencia puede tener vidas medias mayores debido a que la eliminación es por vía renal, hasta estar contraindicado en tasa de filtración menores a 30 mL/min (17,18,22,23). También, es contraindicado en personas con peso corporal menor a 50kg, en intervenciones abdominales, ortopédicas con reemplazos de rodilla o de fractura o reemplazo de cadera (18,22).

A pesar de estar relacionado con la heparina, tiene menor probabilidad de causar HIT hasta en <0.1%, porque el complejo heparina-PF4-IgG requiere una cadena de 8-10 sacáridos para la formación, lo cual no cumple, aun así no está aprobado por la FDA para casos de HIT (18,20,22,23). Cabe recalcar que la protamina no tiene efecto para revertir el fondaparinux, pero puede ser revertida por rFVIIa (factor VII recombinado) a dosis de 80 Qg/kg o concentrados complejos de protrombina (16,20).

Anticoagulantes Directos

No orales

Bivalirudina

El Bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina (factor II) y de trombina unida al coágulo, fue introducido en 1990 como una alternativa de la heparina, para la anticoagulación en el tratamiento de síndrome coronario

agudo y durante la intervención percutánea coronaria (16,22,25). El Bivalirudina es un derivado sintético de la hirudina, una sustancia encontrada en la saliva de las sanguijuelas con capacidad de inhibir la coagulación (22,25).

El Bivalirudina es administrado intravenoso, no tiene unión a proteínas y tiene una acción rápida que puede alcanzar la meta de 1.5-2.5 veces del TTPa basal dentro de 5 minutos tras la infusión en intervenciones (16,18,22,25). La eliminación es lenta y principalmente a partir de proteasas como la propia trombina, lo cual le brinda la propiedad de inhibición reversible (23,25).

El 20% de la Bivalirudina es eliminado por mecanismos renales, causando una vida media más prolongada en pacientes con alteración de función renal y puede prolongar y potenciar sangrados en cirugías complejas, lo cual restringe su uso (16,18,20,23,25). Es el anticoagulante inhibidor directo de trombina que tiene la vida media más corta; la vida media del efecto medido por tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado es de 40 minutos, mientras que la vida media del péptido es de 25 minutos (16,18,22,25). En casos de sangrado excesivo, no existe un antídoto específico, pero se puede brindar transfusión de concentrados de complejos de protrombina libres de heparina y/o recombinantes de factor de coagulación 7 y diálisis (25,26).

La Bivalirudina prolonga la protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de coagulación activado, pero no se realizan controles con estos porque subestiman la real concentración del Bivalirudina (16,25). Los tiempos de coagulación de ecarina y pruebas anti-IIa son más específicos y tienen mejor correlación para valorar los efectos a altas concentraciones de Bivalirudina (23,25).

El desarrollo de esta alternativa se volvió más importante, al mismo tiempo que se empezó a reconocer la complicación severa de trombocitopenia inducida por heparina (16,25). A pesar de tener estas propiedades, continua con pocas indicaciones por varias razones, una de ellas es el alto costo de desarrollar y la dependencia del interés de comercializar; además, del bajo costo de la heparina (25,26).

Orales

Los anticoagulantes orales directos son una nueva clase de antitrombóticos que inhiben directamente en un factor específico de la cascada de coagulación (2,4,11). A diferencia de la Warfarina no requiere controles con laboratorios de rutina, pero aún tienen cierto riesgo de sangrado mayor a casi 5% (1,2,6). También han sido aprobados para prevención de accidentes cerebrovasculares, embolias sistémicas de fibrilación atrial no valvular y en el tratamiento de tromboembolismo venoso (1,2,4,7,15).

Sin embargo, la presencia de fibrilación atrial con valvulopatía no está aprobada, debido a que varios ensayos lo usan como criterio de exclusión (4,8,11). En ensayos como el RE-ALIGN se demostró un aumento en la tasa de complicaciones por tromboembolismos y sangrados cuando Dabigatran se administraba en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en comparación a la Warfarina (4,11).

Además, tienen acción rápida, se eliminan más rápido que la Warfarina y no tiene efecto procoagulante, por lo que no requiere terapia puente (1,2,4,5,7,14,15). Los anticoagulantes orales directos prolongan de forma variable el tiempo parcial de tromboplastina activado, tiempo de trombina y el tiempo de coagulación de ecarina, pero no son fidedignos para realizar controles y para monitorizar los efectos de anticoagulación y valores normales no excluyen efecto anticoagulante remanente (2,4,19).

Las pruebas anti-factor Xa son las preferidas y las que tienen mejor correlación; aunque el Dabigatran requiere confirmación con tiempos de trombina calibrados, aunque lo preferido son tiempos de trombina diluidos, que no están ampliamente a disposición (4,5,7,19). En general, los anticoagulantes directos orales sufren eliminación renal, por lo que requieren modificación en las dosis administradas (7,15).

En la actualidad, los anticoagulantes directos orales que dominan el mercado son rivaroxabán y Apixaban (4). Apixaban con un 51.3% por ser el de menor costo, rivaroxabán con 41.7% y Dabigatran con menos del 5% (4). El retiro preoperatorio de los anticoagulantes de acción directa es variable, según el balance estimado de riesgos tromboembólicos y hemorrágicos y los antecedentes del paciente (4,6). En general, en cirugías de bajo riesgo de sangrado se suspenden 24 horas antes, mientras que en las de alto riesgo se suspenden 2-4 días antes (4,6,13,15).

Inhibidor directo de trombina

Dabigatran (Pradaxa)

El Dabigatran es un inhibidor directo de la trombina (factor II). Fue uno de los primeros anticoagulantes directos orales aprobados en 2010 por la FDA para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolismos sistémicos en fibrilación atrial no valvular y en el tratamiento y prevención de embolismos pulmonares y tromboembolismos venosos (2,4,6,7,15).

El Dabigatran logra alcanzar la concentración máxima en 2 horas, con vidas medias de 12-17 horas (5,6,15). Los tiempos de trombina son altamente sensibles a los niveles de Dabigatran, por lo que al suspenderlo, los niveles normales se asocian con falta de efecto anticoagulante de Dabigatran; mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activada se correlaciona con niveles de Dabigatran, aunque los niveles normales no son tan sensibles para descartar niveles de Dabigatran con efecto anticoagulante (5,6,19).

El Dabigatran es principalmente excretado hasta en un 80% por el riñón, por lo cual requiere reducción y ajuste de dosis en función renal reducida y mayor tiempo de suspensión prequirúrgico, hasta 5 días antes (2,4-7,9,13). En los casos de sobredosis, se puede revertir los efectos con Idarucizumab (Praxibind) o con hemodiálisis (1,2,6,9,10).

Inhibidores de factor Xa

Rivaroxabán (Xarelto)

El rivaroxabán es el primer inhibidor selectivo del factor Xa aprobado en el 2011 para la prevención de eventos cerebrovasculares y embolismos sistémicos en fibrilación atrial no valvular y en el tratamiento y prevención de embolismos pulmonares y tromboembolismos venosos (2,4,6,15). La concentración máxima es de 2-4 horas, mientras que la vida media es de 5-9 horas en personas sanas de 20 a 45 años y de 11-13 horas en personas de 60 a 76 años (2,4,6,7,15).

Al igual que la Warfarina, el rivaroxabán es un sustrato de CYP3A4 y P-gp, por lo que otros medicamentos con acción sobre estas enzimas, pueden alterar los efectos antitrombóticos y los riesgos de sangrado en forma de inhibidores (ketoconazol y ritonavir) o inductores (carbamazepina, fenitoína, o rifampicina); por lo que en insuficiencia hepática severa están contraindicados (2,15).

También se elimina aproximadamente un 35% por el riñón, por lo que a tasas de filtración menores de 30mL/min están contraindicados; y a diferencia de Dabigatran, no se puede eliminar por hemodiálisis y tampoco existe agente específico para revertir directamente el rivaroxabán (1,2,4,5,15).

Apixaban (Eliquis)

El Apixaban es otro inhibidor del factor Xa aprobado en el 2012 para la prevención de embolismos sistémicos en fibrilación atrial no valvular y eventos cerebrovasculares y en el tratamiento y prevención de tromboembolismos venosos (2,4,6,15). Solo el 27% es eliminado por el riñón (4-7,15).

También tiene el tiempo más largo de concentración máxima de 3-4 horas, con una vida media de 12 horas (2,4,5,7,15). Al igual que la Warfarina y el rivaroxabán, el Apixaban es metabolizado por las enzimas hepáticas CYP3A4 y P-gp, con una excreción de 75% por el sistema biliar y tampoco existe agente para revertir directamente el Apixaban (2,15).

Edoxaban (Savaysa)

El Edoxaban es un inhibidor de factor Xa y es el más nuevos de los anticoagulantes orales directos, creado con propósito de evitar los efectos adversos gastrointestinales de otros, aprobado el 2015 para la prevención de embolismos por fibrilación atrial no valvular y de eventos cerebrovasculares (2,4,6). De momento, no está aprobado para el manejo de tromboembolismos venosos profundos, pero sí aprobado para la prevención (2,6).

A diferencia de rivaroxabán y Apixaban, no es un sustrato de las enzimas CYP450; los riñones eliminan el 50% del Edoxaban, por lo que menores dosis se recomiendan para tasa de filtraciones menores de 50 mL/min (2,5-7). El Edoxaban tiene un corto tiempo de 1-2 horas para alcanzar el efecto máximo, con una vida media de 10-14 horas (2,5-7). Actualmente, no existe agente específico para revertir el Edoxaban y la eliminación con hemodiálisis tampoco es efectiva (1,2,6).

Manejo y tratamientos preoperatorios

Sin duda, el previo uso de anticoagulación en casos de urgencia quirúrgicas son un desafío para cirugías o procedimientos invasivos, balanceando los riesgos de sangrado y trombosis (5,11). En general, es más fácil tratar sangrados por anticoagulantes que trombosis, aunque el riesgo más grave de la anticoagulación es la hemorragia intracraneal, la cual se asocia más con Warfarina que con anticoagulantes directos (1,7,10,11). Son estos desafíos los que han conllevado a la investigación continua de formas de revertir los efectos anticoagulantes, sin aumentar las posibilidades de trombosis en estos casos, por lo que las guías y recomendaciones en los últimos años han cambiado rápidamente; en el Cuadro 3 se resumen los mecanismos y antídotos respectivos (5,10,11,15).

Efecto	Agente	Mecanismo de acción
Anticoagulante	Warfarina	Bloquea la oxidación vitamina K, previene la formación de protrombina
	Rivaroxabán, Apixaban, Edoxaban	Bloquea el FCX y previene su acción
	Dabigatran	Bloquea la trombina y previene su acción
	Heparina	Potencia la acción de antitrombina
Revertir anticoagulación	Vitamina K	Permite la conversión del precursor de protrombina a protrombina
	Plasma	Reemplaza FCII, FCVII, FCIX, FCX, proteína C y proteína S. Concentración variable de cada componente
	4F PCC	Reemplaza FCII, FCVII, FCIX, FCX, proteína C y proteína S. Concentración fijas de cada componente
	Andexanet	Bloquea vínculo de ACOD a FCX
	Idarucizumab	Bloquea vínculo de Dabigatran a trombina
	Protamina	Neutraliza heparina

Cuadro 3. Mecanismos de acción de anticoagulantes y antidotos. Fuente: Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. Dig Dis Sci Adaptado de Modes of action of key anticoagulants and anticoagulant reversal agents [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698-714. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y> (10). Abreviaturas: 4F PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores/4-factor Prothrombin Complex Concentrate; ACOD, Anticoagulante Oral Directo/ Direct Oral Anticoagulant ;FCII, Factor de Coagulación II; FCVII, Factor de Coagulación VII ;FCIX, Factor de Coagulación IX ;FCX, Factor de Coagulación X.

Procedimientos urgentes

Al principio, la vitamina K era el agente etiológico para la reversión de Warfarina, pero a pesar de la administración intravenosa 5.2-5.0 mg (efecto dentro de 4-6 horas), tarda varias horas para permitir que el hígado recupere la producción de factores de coagulación II, VII, IX, X y proteínas C y S (6,7,10,11). Por esta razón, la vitamina K no es individualmente el agente ideal para sangrados graves (6,10,11).

Otra práctica fueron las transfusiones de plasma, con el objetivo de reponer los niveles de factores de coagulación (6,10-12). La eficacia de esta práctica nunca ha sido establecida, aun reconociendo las grandes

desventajas, como retrasos de tiempo por tipificación sanguínea ABO, descongelación de plasma congelado, corta vida media de factores de coagulación, los grandes volúmenes y tiempos de infusión para lograr la corrección, riesgos de transmisiones infecciosas, sobrecarga circulatoria y lesión pulmonar aguda asociadas con la transfusión (10-12).

Recientemente, la FDA aprobó la administración de concentrado de complejo de protrombina de 4 factores para revertir la Warfarina (6,10-12,15). Originalmente el concentrado de complejo de protrombina fue desarrollado para tratar la hemofilia, pero los grandes sangrados por Warfarina en cirugías de urgencia lograron expandir la indicación e inclusión en las guías. En la Figura 1 se ofrece una guía de tratamientos según el INR meta (6,10,11,15).

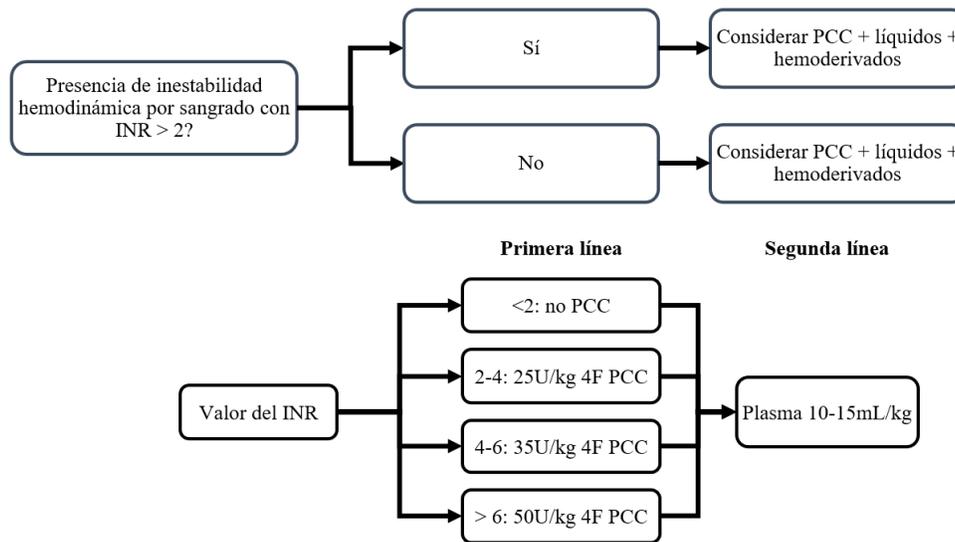


Figura 1. Manejo y tratamientos para revertir Warfarina según INR en urgencias. Fuente: Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. Dig Dis Sci Adaptado de Proposed approach to anticoagulant reversal in patients with severe GI bleeding [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698-714. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y> (10). Abreviaturas: 4F PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores/4-factor Prothrombin Complex Concentrate; INR, Razón Normalizada Internacional/International Normalized Ratio; PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico/Prothrombin Complex Concentrate.

Aunque los ensayos de protrombina de 4 factores usaron el plasma como un control durante las pruebas, es importante recordar que el uso de plasma tiene poca evidencia que apoya esta práctica (11). También, la dosificación de concentrado de complejos de protrombina puede variar en algunos casos, en el caso de hemorragia intracraneal es 30 UI/kg y vitamina K a 10 mg intravenoso; mientras que otros procedimientos dosifican de acuerdo con el INR y el INR meta (1,10).

En cuanto a la heparina no fraccionada con carga negativa, se puede neutralizar con el sulfato de protamina por tener una carga positiva, pero solo revierte parcialmente el efecto de las heparinas de bajo peso molecular; cabe agregar que el fondaparinux no es reversible (17,20,21,23).

Además, la dosificación sulfato de protamina es de 1 mg intravenoso por cada 100 unidades de heparina no fraccionada, también depende del tiempo transcurrido, mientras que en las heparinas de bajo peso molecular es de 1 mg por cada 1 mg (16,17,20-23). Mientras que la infusión de protamina debe ser lenta entre 5-10

minutos, sin superar 50mg en 10 minutos, para evitar los efectos adversos, como depresión del miocardio, hipertensión pulmonar y vasodilatación, en especial pacientes diabéticos (20,23,27).

Se han desarrollado agentes para revertir los anticoagulantes directos (6,10,11). El Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, específico para el Dabigatran, con una dosis de 5g puede antagonizar los efectos anticoagulantes en una emergencia, y no requiere ajustes en caso de insuficiencia renal, en la Figura 2 se muestra el manejo de este y otros anticoagulantes directos orales en urgencia (4,6,10,11,15).

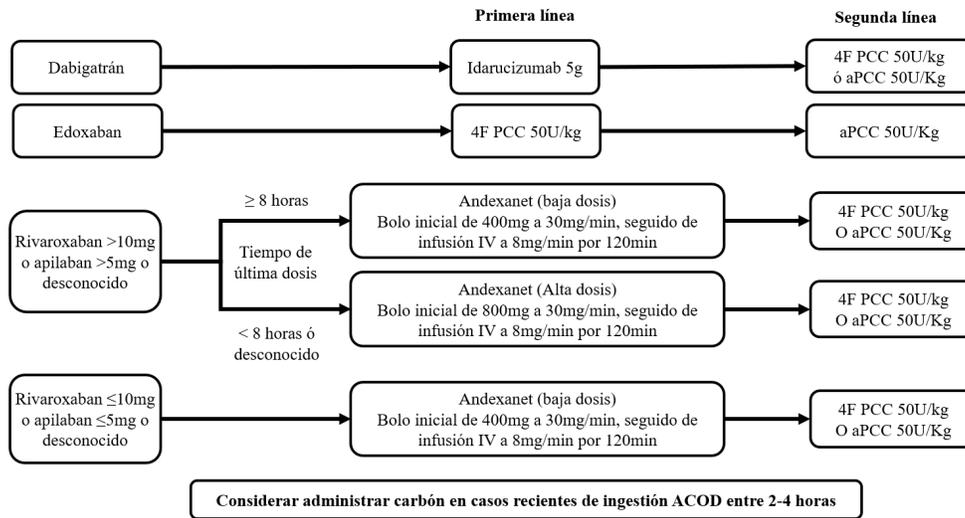


Figura 2. Manejo y tratamientos para revertir anticoagulantes directos orales en urgencias Fuente: Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. Dig Dis Sci Adaptado de Proposed approach to anticoagulant reversal in patients with severe GI bleeding [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698–714. Disponible en: [https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y\(10\)](https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y(10)). Abreviaturas: 4F PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores/4-factor Prothrombin Complex Concentrate; ACOD, Anticoagulante Oral Directo/ Direct Oral Anticoagulant; aPCC, concentrado activado de complejo protrombínico/ activated Prothrombin Complex Concentrate.

El Andexanet alfa no es un agente específico, pero sí revierte los anticoagulantes inhibidores de factor Xa (rivaroxabán, Apixaban, y Edoxaban), sin embargo, la dosificación es dependiente del grado de inhibición (1,6,11,15). El Andexanet es una proteína recombinante del factor Xa con dos modificaciones, el primero fue el cambio de serina por alanina en el sitio activo, lo cual inactiva el dominio catalítico, al cual se une la protrombina y se activa a trombina, esto evita que el Andexanet tenga efecto protrombótico (1,10,11).

El segundo cambio es la reducción de residuos de ácido glutámico en el extremo opuesto, lo cual evita que el Andexanet forme complejos con el factor Va nativo, que competiría por el factor Xa nativo, resultando en un efecto anticoagulante (10,11). En conjunto, estas dos modificaciones permiten al Andexanet funcionar como señuelo, al unirse ávidamente a los inhibidores del factor Xa, esto permite al factor Xa participar nuevamente en la cascada de coagulación (10,11).

Durante el proceso de aprobación de Andexanet estaba el uso fuera de etiqueta de concentrado de complejo de protrombina para revertir el efecto de los inhibidores de factor Xa, aun así los fabricantes no han propuesto ensayos para apoyar esta práctica (6,10,11). No existe buena comprensión del mecanismo de inundar el sistema

con otros factores de coagulación diferentes al factor inhibido, si los niveles son normales en presencia de inhibidores de factor Xa (6,10,11).

La dosis recomendada para cirugías de alto sangrado en emergencias no ha sido establecida, pero de acuerdo con los estudios, una dosis de concentrado de complejos de protrombina de 25-50IU/kg es suficiente, aunque no deberían de usarse de rutina (6,10). El uso de carbón puede considerarse para disminuir los efectos de los anticoagulantes directos orales, si la dosificación fue dentro de las primeras 2 horas (1,4).

Por una parte, tanto el Andexanet como el concentrado de complejo de protrombina no carecen de estudios prospectivos en grandes grupos, que ocupaban cirugía urgente (11). Por otra parte, el uso de ácido tranexámico puede ser considerado en cirugías de emergencia con alto riesgo de sangrado, en quienes hayan tenido terapia antiagregante o en sospecha de efectos residuales de anticoagulantes directos orales (4,12).

El Ciraparantag es un agente de reversión universal en desarrollo, es una molécula pequeña, sintética, soluble en agua, con capacidad de unirse específicamente a la heparina no fraccionada, y a heparina de bajo peso molecular, por medio de interacciones de cargas y uniones no covalentes de hidrogeno (4,10,11). De forma similar, se une al Dabigatran, Rivaroxabán, Apixaban, y Edoxaban; aun así todavía no cuenta con estudios con grandes sangrados o en situaciones de urgentes cirugías (4,10,11).

Procedimientos electivos

La decisión de interrumpir la anticoagulación, requiere una atención centrada en el paciente, considerando los riesgos específicos para eventos tromboembólicos, función renal, farmacocinética del anticoagulante en uso y riesgo de sangrado en el procedimiento (5,15). Sin duda, ante pacientes con alto riesgos de sangrado o tromboembolismo es buena práctica discutir el plan con un equipo perioperatorio que involucre los cirujanos, anestesiólogos y otros personales de salud involucrados en el tratamiento (6).

En general, los pacientes anticoagulados con Warfarina pueden suspenderlo 5 días antes de procedimiento, respetando la farmacocinética de Warfarina y el tiempo requerido para reponer los factores de coagulación dependientes de vitamina K (5,6,8,13,15). Varias guías no recomiendan interrumpir la Warfarina en procedimientos menores (8).

Al suspender la Warfarina la anticoagulación estará en niveles subóptimos, incrementando el riesgo perioperatorio de tromboembolismos, para prevenir esto se puede realizar traslape de anticoagulantes preferiblemente con heparinas de bajo peso molecular que con heparinas no fraccionadas (5,6,8,15).

Ante procedimientos de alto riesgo de sangrado con Warfarina como anticoagulante, se recomienda medir el INR 1 día antes de la intervención; en caso de tener un INR mayor a 1.5, se recomienda administrar una baja dosis de 1-2mg de vitamina K oral para normalizar el INR (5,6,15). Existen estratificaciones para identificar pacientes con Warfarina y con alto riesgo de tromboembolismo que pueden beneficiarse de traslape con heparinas, aunque estas guías no rempazan el juicio clínico en la toma de decisiones (5,6,15).

Sin embargo, es importante recalcar que esas guías se basan en tasas de accidentes cerebrovasculares anuales, sin tomar en cuenta los que solo ocurren en el perioperatorio, por lo que puede sobreestimar el riesgo, esto pone en duda la necesidad de estratificar y más cuando hay evidencia que el traslape con heparina no reduce significativamente el riesgo de tromboembolismo (3,5,13). Aun así, se debería considerar selectivamente pacientes para traslape de anticoagulación como en el caso de fibrilación atrial con accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses, CHADS2 \geq 5, válvulas mecánicas mitral y posiciones de viejas válvulas rotatorias aortica/mitrales (3,5,6,12,13).

Esta práctica ha cambiado en los últimos años, ya que en un estudio de pacientes con bajo riesgo de tromboembolismo, se demostró que no hay diferencia en riesgos tromboembólicos postoperatorios cuando

no se realiza el traslape, mientras que sí aumenta riesgo de sangrado con terapia puente (3,5,15). Lo mismo se comprobó en el ensayo BRIDGE en una población con fibrilación atrial (5,14,15). Sin embargo, en el ensayo PERIOP 2, con pacientes con fibrilación atrial o válvulas mecánicas, los riesgos postoperatorios de tromboembolismo y sangrado grave fueron comparables, entre los grupos con y sin traslape de anticoagulantes (5,7,8).

Los anticoagulantes orales directos se suspenden 1 día antes de procedimientos con bajo riesgo de sangrado, pero en procedimientos de alto riesgo se suspenden 2 días antes, aunque intervalos más largos pueden ser requeridos con tasas de filtración renal bajas, como en el caso de Dabigatran, en la Figura 3 se brinda una guía más exacta de los días antes de suspender cada uno (5,6,12,14,15).

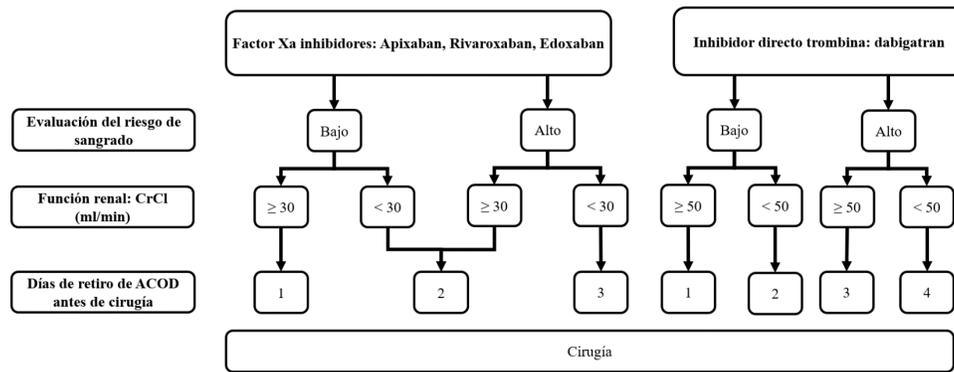


Figura 3. Cantidad de días de suspensión de anticoagulantes directos orales según función renal en procedimientos electivos. Fuente: Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. Br J Surg adaptado de Suggested algorithm for perioperative management of directly acting anticoagulants [Internet]. el 5 de enero de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];107(2):e26-38. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjs/article/107/2/e26/6120803> (12). Abreviaturas: ACOD, Anticoagulante Oral Directo/ Direct Oral Anticoagulant; CrCl, Depuración de Creatinina/ Clearance de creatinine.

Además, esta misma propiedad permite que los anticoagulantes directos orales no ocupen traslape de anticoagulantes en el preoperatorio, si se recomienda una suspensión de 24-36 horas (2-3 vidas medias) ante procedimientos de leve a moderado riesgo de sangrado, mientras que 48-60 horas (4-5 vidas medias) en procedimientos de alto riesgo a sangrado (4,5,7,13,15).

Generalmente, ante las propiedades y farmacocinética predecible de anticoagulantes directos orales, no se recomienda realizar pruebas de coagulación (5,7,13,19). Pero en caso de ser necesario, se puede confirmar con pruebas calibradas de anti-factor Xa para los anticoagulantes de factor Xa, mientras que se requieren de tiempos de trombina diluidos para Dabigatran, ambas pruebas no suelen estar disponibles para el uso clínico de rutina (4,5,7,13,19).

CONCLUSIÓN

En conclusión, en los últimos años la terapia anticoagulante es un área de la medicina que ha logrado revolucionarse con nuevos tratamientos anticoagulantes más directos, como los anticoagulantes directos orales. Al mismo tiempo, se han logrado desarrollar antídotos para revertir los efectos anticoagulantes, como Idarucizumab para Dabigatran. Además, estos nuevos anticoagulantes presentan farmacocinéticas favorables, sin necesidad de traslape o terapia puente con otros anticoagulantes en preparación quirúrgicas y tiempos de suspensión predecibles.

Aun así, no son perfectos ya que por la eliminación renal los anticoagulantes directos orales requieren modificación de dosis y están contraindicados en tasas de filtración renal menores de 30 mL/min. Además, al ser relativamente nuevos, no siempre se encuentran disponibles en todos los centros de salud, tienen altos costos en comparación a otras alternativas, incluyendo los antidotos respectivos, y no todos cuentan con los laboratorios clínicos para medir los niveles de anticoagulantes o tiempos de coagulación específicos para cada anticoagulante directo oral.

Sin embargo, la farmacocinética favorable y predecible es una gran ventaja, porque estos se pueden suspender a tiempo según el riesgo y valoración de paciente. Incluso no es recomendable realizar laboratorios controles con solo suspenderlos a tiempo, siempre respetando la función renal. Además, no tienen efectos adversos como las heparinas de trombocitopenia inducida por heparina o trombosis con trombocitopenia inducida por heparina.

No obstante, las nuevas recomendaciones basadas en varios ensayos no recomiendan realizar el traslape de anticoagulantes, debido al aumento de riesgos de sangrados, sin aumentos de trombosis. Cabe recalcar, que solo se indica en ciertos casos, que requieren una valoración entre varias especialidades médicas para determinar un balance entre los riesgos de trombosis y hemorragias.

Por otra parte, las recomendaciones han dejado al plasma fresco congelado como una segunda alternativa de tratamiento para revertir la anticoagulación a favor de los concentrados complejos de protrombina, debido a las grandes desventajas y retrasos en la aplicación.

Sin duda, los avances en la anticoagulación son un tema que los profesionales de salud deben dominar y continuar actualizando, ya que impactan en los cuidados perioperatorios tanto en procedimientos de emergencias como en electivos. El desarrollo de Ciraparantag como antidoto universal de varios anticoagulantes es prometedor, aunque requiere aun de ensayos y aprobaciones.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios – Is there a general consensus? The American Journal of Emergency Medicine [Internet]. septiembre de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];38(9):1890-903. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720304484>
2. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty: Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons [Internet]. diciembre de 2019 [citado el 26 de febrero de 2023];27(23):878-86. Disponible en: <http://journals.lww.com/00124635-201912010-00003>
3. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. JAMA [Internet]. el 21 de julio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];324(3):279. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768470>

4. McIlmoyle K, Tran H. Perioperative management of oral anticoagulation. *BJA Education* [Internet]. septiembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];18(9):259-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534918300714>
5. Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J. Periprocedural Management of Oral Anticoagulation. *Medical Clinics of North America* [Internet]. julio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];104(4):709-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712520300134>
6. Elgamal H, Luedi MM, Ender JK, Meineri M. Preoperative management of anticoagulation in the surgical patient: Highlights of the latest guidelines. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [Internet]. junio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];34(2):141-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521689620300434>
7. Barnes GD, Mouland E. Peri-Procedural Management of Oral Anticoagulants in the DOAC Era. *Progress in Cardiovascular Diseases* [Internet]. marzo de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];60(6):600-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062018300562>
8. Ali M, Becker RC. Bridging Anticoagulation with Mechanical Heart Valves: Current Guidelines and Clinical Decisions. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. noviembre de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];22(11):130. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11886-020-01390-2>
9. Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Massicotte MP. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. noviembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];16(11):2133-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153878362202918X>
10. Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. *Dig Dis Sci* [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698-714. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y>
11. Milling Jr. TJ, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends in Cardiovascular Medicine* [Internet]. febrero de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];30(2):86-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173819300416>
12. Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *British Journal of Surgery* [Internet]. el 5 de enero de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];107(2):e26-38. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjs/article/107/2/e26/6120803>
13. Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart* [Internet]. septiembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];104(17):1461-7. Disponible en: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2016-310581>
14. Stewart MH, Morin DP. Management of Perioperative Anticoagulation for Device Implantation. *Cardiac Electrophysiology Clinics* [Internet]. marzo de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];10(1):99-109. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877918217301429>
15. Kai AM, Vadivelu N, Urman RD, Shukla S, Schonberger R, Banack T. Perioperative Considerations in the Management of Anticoagulation Therapy for Patients Undergoing Surgery. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. febrero de 2019 [citado el 26 de febrero de 2023];23(2):13. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-019-0747-3>

16. Youmans JR. Youmans & Winn neurological surgery. Eighth edition. Winn HR, editor. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023.
17. Leavitt AD, Price EL. Tratamiento antitrombótico. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, editores. Diagnóstico clínico y tratamiento 2022 [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1191897117
18. Weitz JI. CAPÍTULO 36: Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. 14a ed. (Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica).
19. Maier CL, Sniecinski RM. Anticoagulation Monitoring for Perioperative Physicians. Anesthesiology [Internet]. el 1 de octubre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];135(4):738-48. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/135/4/738/117109/Anticoagulation-Monitoring-for-Perioperative>
20. Zehnder JL. Fármacos usados en trastornos de la coagulación. En: Katzung BG, Vanderah TW, editores. Farmacología básica y clínica, 15e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1182180198
21. Shroff GR, Asinger RW. Anticoagulación a largo plazo para enfermedades cardíacas. En: Crawford MH, editor. Diagnóstico y tratamiento en cardiología, 5e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1154309846
22. Cohen NH, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish JP. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set 9th Edition. 9a ed. Gropper MA, editor. 680-741 p.
23. Ungerleider RM. Critical heart disease in infants and children. 3rd edition. Philadelphia, MO: Elsevier; 2018.
24. Mitwally H, Saad MO, Alkhiyami D, Fahmi AM, Mahmoud S, Hmoud EA, et al. Risk of serotonin syndrome in acutely ill patients receiving linezolid and opioids concomitantly: a retrospective cohort study. IJID Regions [Internet]. diciembre de 2022 [citado el 27 de enero de 2023];5:137-40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772707622001205>
25. Erdoes G, Ortmann E, Martinez Lopez De Arroyabe B, Reid C, Koster A. Role of Bivalirudin for Anticoagulation in Adult Perioperative Cardiothoracic Practice. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia [Internet]. agosto de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];34(8):2207-14. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077019308870>
26. Avery IV EG, Klick JC. The Patient With Anemia and Coagulation Disorders. En: Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM, editores. Anesthesiology, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144113445
27. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7th Edition. 7th edition. New York: McGraw Hill Medical; 2022.