

Reversión de la anticoagulación en el perioperatorio

Dr. Manuel Alejandro Díaz-Carrillo,* Dr. Agustín Omar Rosales-Gutiérrez,*
Dra. Rosalinda Neri-Maldonado,* Dra. Isis Espinoza de los Monteros-Estrada*

* Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Manuel Alejandro Díaz-Carrillo
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra Núm. 150,
Col. Toriello Guerra, 14050,
Delegación Tlalpan, México, D.F.
Tel: 54 74 52 00
E-mail: janodcarrillo@hotmail.com

Recibido para publicación: 02-09-14.

Aceptado para publicación: 26-11-14.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Las investigaciones actuales y el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes/antiplaquetarios merecen una atención especial en la evaluación de los pacientes que se presentan a cirugía. Como parte del desarrollo del anticoagulante ideal, los medicamentos nuevos tienen como objetivo proporcionar una actividad anticoagulante segura, eficaz, predecible y sin necesidad de monitoreo. Los anestesiólogos deben estar familiarizados con los anticoagulantes de nuevo desarrollo, ya que su uso en el entorno perioperatorio está en aumento y se deben considerar riesgos y beneficios al suspender o revocar estos medicamentos antes de una intervención.

Palabras clave: Hemorragia, perioperatorio, anticoagulación.

SUMMARY

The ongoing research and development of new anticoagulant/antiplatelet drugs deserves special attention in the evaluation and management of patients presenting for surgery. As part of the development of the ideal anticoagulant, the newer drugs aim to provide safe, effective, predictable anticoagulant activity and no need for monitoring. Anesthesiologists must be familiar with the newly developed anticoagulants because their use in the perioperative setting is likely increase as do the risks and benefits of discontinuation or reversal of the drugs before surgery.

Key words: Bleeding, perioperative, anticoagulation.

La interrupción de los anticoagulantes orales y el manejo de los pacientes que son medicados con estos fármacos y que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos constituyen un reto para el especialista en coagulación y trombosis, así como para aquel médico que llevará a cabo la intervención quirúrgica. Se debe realizar la suspensión de estos fármacos en el tiempo adecuado, ya que el objetivo es encontrar el punto exacto de equilibrio entre la no retrombosis y el riesgo de hemorragia. Las condiciones para lograr este delicado equilibrio entre prevención y seguridad del paciente se basan en lo siguiente: tipo de cirugía, las características clínicas del paciente y la farmacocinética de los medicamentos anticoagulantes orales. El objetivo de este documento es proporcionar a los anestesiólogos información basada en la evidencia sobre las prácticas más adecuadas para salir adelante de este reto

clínico basado en esquemas, que hagan más fácil su práctica del día a día⁽¹⁾.

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORALES

Se debe conocer a detalle el mecanismo de acción y las características de los anticoagulantes orales para la decisión del momento de la suspensión y el reinicio de éstos al terminar el evento quirúrgico.

Antagonistas de la vitamina K

En el mercado local se encuentran disponibles dos derivados dicumarínicos con ciertas diferencias farmacodinámicas. Son anticoagulantes de acción indirecta, ya que

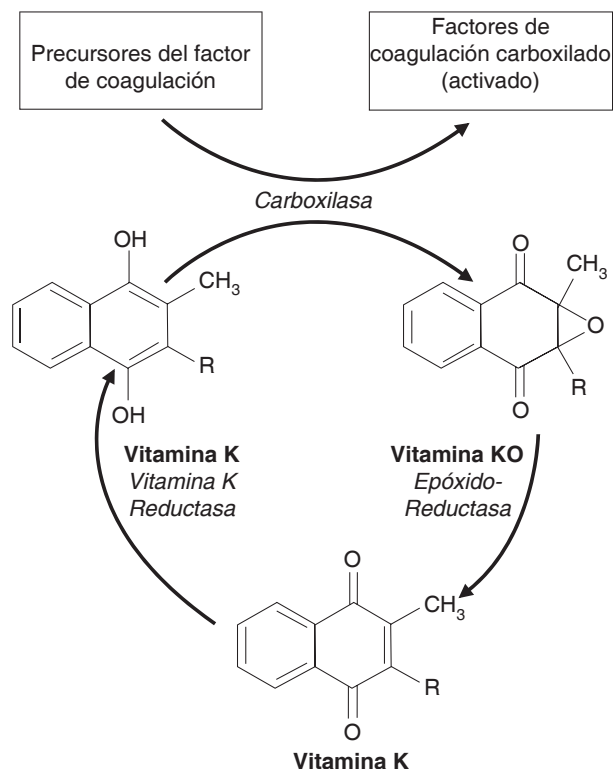


Figura 1. En este esquema se observa en la parte superior la Y carboxilación de los residuos de ácido glutámico y el sitio de acción de los cumarínicos al antagonizar la vitamina K.

actúan impidiendo la carboxilación de los profactores que se producen en el hígado llamados globalmente factores K-dependientes que incluyen factores procoagulantes (II, VII, IX y X) e inhibidores (proteína C y proteína S). Su mecanismo de acción se resume en la figura 1. Se induce con ello la formación de profactores (PIVKA). La vitamina K transforma en el hígado los profactores en factores biológicamente activos. Esto resultará de importancia al momento de intentar revertir la dicumarinización con la administración de vitamina K. La disminución en plasma de la forma activa de los factores K-dependientes depende de su vida media y de las características farmacológicas de los dicumarínicos. La vida media plasmática del factor II o protrombina es la más prolongada y de alrededor de 72 horas, siendo mucho más corta para el factor VII y la proteína C, alrededor de seis horas. Los otros factores K-dependientes se ubican entre estos extremos. Como ya fue mencionado, las características farmacológicas de la warfarina y el acenocumarol son diferentes. Utilizando warfarina, son necesarios de cuatro a cinco días de suspensión para que desaparezca por completo el efecto anticoagulante. Con el acenocumarol, el tiempo es, aproximadamente, de dos a tres días. En ambos casos el efecto anticoagulante se restablece de tres a cinco días después de recomenzar el dicumarínico^(1,2).

Cuadro I. Resumen de las características farmacológicas de los NACO inhibidores del factor Xa.

	Fondaparinux	Rivaroxabán	Apixabán
Acción	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa
Administración	Subcutáneo	Oral	Oral
Indicación	TVP/TE profilaxis	TVP/TE profilaxis	TVP/TE profilaxis
Vida media	17-21 h	5-10 h	10 a 14 h
Eliminación	Renal	Renal	Renal
Monitorización	Medición de anti-Xa	Medición de anti-Xa	Medición de anti-Xa

Cuadro II. Resumen de las características farmacológicas de los NACO inhibidores directos de la trombina.

	Dabigatrán	Hirudina	Bivalirudina	Argatrobán	Desirudina
Acción	Inhibidor IIa	Inhibidor IIa	Inhibidor IIa	Inhibidor IIa	Inhibidor IIa
Administración	Oral	IV	IV	IV	IV
Indicación	FA no valvular y VP	HIT	ICP	HIT	TVP/TE prevención
Vida media	14-17 h	1-2 h	25 min	40 a 50 min	2-3 h
Eliminación	Renal	Proteólisis/renal	Plasma/renal	Hepática y biliar	Renal
Monitorización	No	TTPa	TTPa	TTPa/TAC	TTPa

IIa = trombina, IV = intravenosa, FA = fibrilación auricular, HIT = trombocitopenia inducida por heparina, ICP = intervención coronaria percutánea, TVP/TE = trombosis venosa profunda/tromboembolismo.

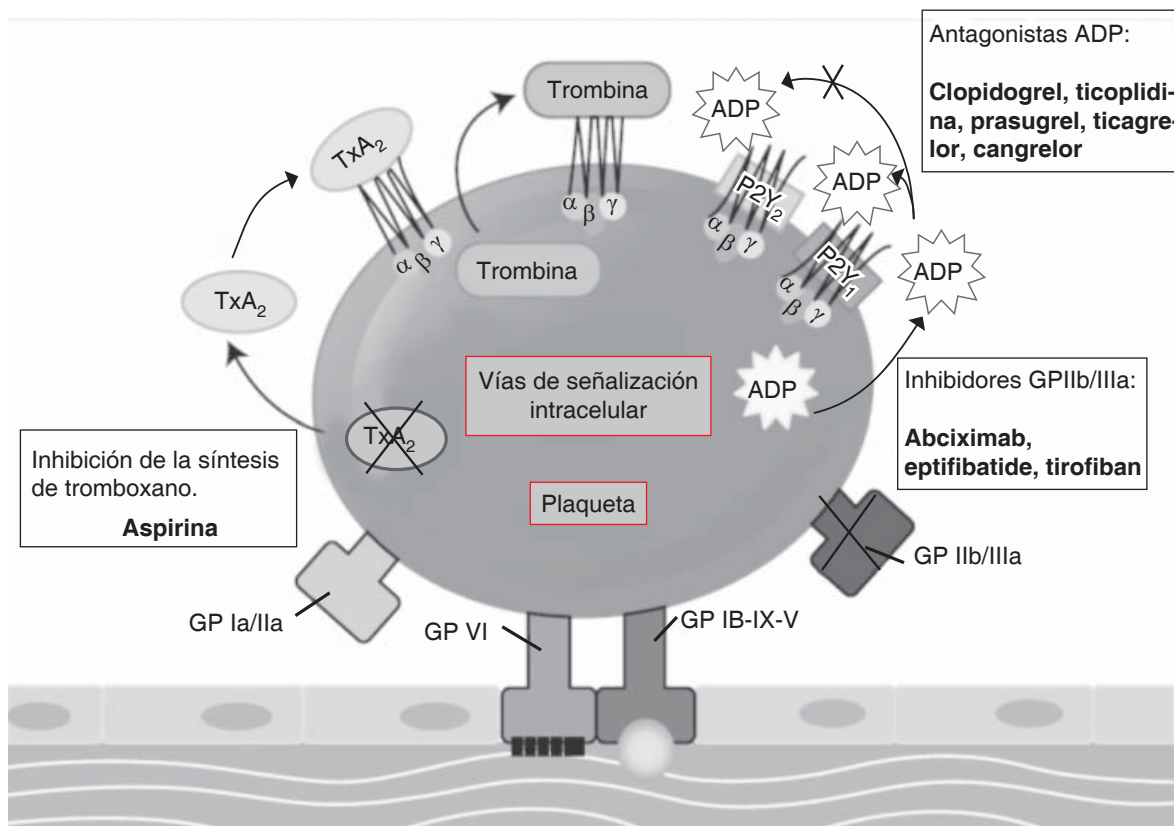


Figura 2.
Mecanismos de acción de los antiagregantes plaquetarios.

Cuadro III. Resumen de las características de los antiagregantes orales.

Droga	Mecanismo de acción	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Vida media	Tiempo de recuperación de la función plaquetaria*	Inhibición plaquetaria	Vía
Aspirina	Inhibición COX-2	325 mg	75-325 mg al día	15-20 min	30% a las 48 h	Irreversible	VO
Clopidogrel	Inhibición PY ₁₂	300-600 mg	75 mg al día	7-9 h	40% a los 3 días	Irreversible	VO
Prasugrel	Inhibición PY ₁₂	60 mg	10 mg al día	7 h	2-3 días	Irreversible	VO
Ticagrelor	Inhibición PY ₁₂ , parcialmente PY ₁	180 mg	90 mg dos veces al día	7-9 h	57% a las 24 h	Reversible	VO
Cangrelor	Análogo de ADP, alta afinidad PY ₁₂	30 µg/kg	2.4 µg/kg/min	3-6 min	min/h (rápido)	Reversible	IV
Abciximab	Inhibidor glicoproteína IIb/IIIa	25 mg/kg	0.125 mg/kg/min	10-15 min	12 h	Reversible	IV
Eptifibatida	Inhibidor glicoproteína IIb/IIIa	180 µg/kg	2 µg/kg/min	2.5 h	2-4 h	Reversible	IV
Tirofiban	Inhibidor glicoproteína IIb/IIIa	0.4 µg/kg	0.1 µg/kg/min	2 h	2-4 h	Reversible	IV

Cuadro IV. Riesgo de hemorragia de acuerdo con el tipo de procedimiento quirúrgico.

Procedimientos asociados con bajo riesgo de sangrado
Cirugía o biopsia de piel
Endoscopías sin biopsia
Cirugía menor periférica, plástica
Cirugía ocular de cámara anterior (cataratas)
Exodoncias
Catéteres centrales
Intubaciones
Procedimientos asociados con mediano riesgo de sangrado
Procedimientos invasivos cardiovasculares
Cirugía menor abdominal y pélvica, o de los miembros
Cirugía ortopédica menor
Cirugía otorrinolaringológica menor
Procedimiento urológico endoscópico sin biopsia
Cirugías asociadas con alto riesgo de sangrado
Cirugía de revascularización miocárdica
Cirugía de reemplazo valvular
Neurocirugía o cirugía de columna o médula espinal
Cirugía de la cámara posterior del ojo
Reparación de aneurisma aórtico
Bypass periférico y otras cirugías vasculares mayores
Cirugías ortopédicas mayores (reemplazo total de cadera y de rodilla)
Cirugía plástica reconstructiva
Cirugía mayor por cáncer
Cirugía de próstata o vejiga
Resección de pólipos colónicos
Biopsia prostática o renal
Marcapaso o cardiodesfibrilador

Nuevos anticoagulantes orales

Los cuatro nuevos anticoagulantes con desarrollo clínico más avanzado son dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Su farmacología y su farmacocinética se recogen. Al contrario que los anticoagulantes disponibles hasta el momento, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos. Aunque su unión a la zona catalítica de la trombina o del factor Xa es reversible, actualmente no existen antídotos. Su inicio de acción es rápido, tanto como el de las heparinas subcutáneas. Hay otros fármacos en desarrollo, como el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina), pero no tienen estudios en fase III, finalizado en los cuadros I y II se resumen las características completas de los fármacos inhibidores del factor Xa o inhibidores directos de la trombina, respectivamente⁽³⁾.

Cuadro V. Riesgo de tromboembolismo asociado con la patología de base.

Elevado
Prótesis valvular mecánica mitral (cualquier modelo)
Prótesis valvular mecánica de modelo antiguo
Cardioembolismo reciente < 1 mes + fibrilación auricular
Trombo mural móvil, en ventrículo izquierdo o en arco aórtico
Miocardopatía dilatada con antecedentes de tromboembolismo
Tromboembolismo venoso reciente (< 3 meses) o con trombofilia mayor (antitrombina, proteína C, proteína S, síndrome antifosfolipídico, factor V Leiden o protrombina 20210 homocigotas, defectos combinados)
Fibrilación auricular + valvulopatía reumática
Moderado
Prótesis valvular mecánica de disco o mitral doble hoja
Fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ VASc > 2
Miocardopatía dilatada sin antecedentes de tromboembolismo
Cáncer activo
Otras condiciones no incluidas en riesgo alto/bajo
Bajo
Prótesis mecánica aórtica modelo doble hoja y sin FA
Fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ VASc 0-1
Tromboembolismo venoso no reciente (> 12 meses) y sin trombofilia

Antiagregantes plaquetarios

Las plaquetas tienen un papel clave en la formación del trombo, es por eso que actualmente en el mercado existe una gran gama de estos productos, los cuales bloquean diferentes pasos de la agregación plaquetaria como lo son los receptores (ADP y GP IIb/IIIa) y la vía de la formación del tromboxano⁽⁴⁾. Como se observa en la figura 2, además se resumen sus características en el cuadro III.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DECISIÓN DE SUSPENDER O MANTENER LA ANTICOAGULACIÓN

El riesgo de presentar sangrado en algunas cirugías y las consecuencias del mismo son relativamente menores (ej. ORL). En otras, la aparición de un sangrado mínimo puede poner en peligro la vida o la función (sistema nervioso central, ocular). Estas características también deberán considerarse al momento de clasificar el riesgo de sangrado de un procedimiento como alto/bajo. Por otra parte, no todas las publicaciones

Cuadro VI. Riesgo de tromboembolismo según la patología de base.

Válvulas cardíacas mecánicas aórtica y mitral	8-20% al año
Válvulas cardíacas biológicas	5-6% a los tres meses
Postembolismo arterial	15% el primer mes
Fibrilación auricular	4.5% al año
Fibrilación auricular con EVC previo	12% al año
Tromboembolismo venoso	22-29% los primeros 3 meses, 10% al año
Infarto al miocardio	1-3% al año

están de acuerdo en cuáles son las cirugías que presentan un alto riesgo de sangrado y que ameritarían minimizar tanto el efecto residual de los anticoagulantes como el del *bridging* preoperatorio. En el cuadro IV se resume el riesgo de hemorragia de acuerdo con el tipo de cirugía/factor a tomar en cuenta en todo paciente que esté siendo medicado con fármacos anticoagulantes. También se debe de considerar el riesgo de trombosis asociado con la patología de base, el cual se resume en el cuadro V. La cirugía en general aumenta el riesgo de trombosis venosa, no así el arterial. Ciertos procedimientos son particularmente riesgosos (cirugía de fractura de cadera o cirugía ortopédica mayor, cirugía oncológica, cirugía de lipoescultura). El tipo de anestesia general o regional también modifica la incidencia de trombosis venosa profunda postoperatoria. La recuperación postcirugía condiciona un mayor o menor grado de inmovilidad postoperatoria, la cual también impacta sobre la aparición de la trombosis. En cambio, otros procedimientos no incrementan el riesgo trombótico: endoscopia alta o colonoscopia con o sin biopsia, procedimientos odontológicos y cirugías oculares, así como toda cirugía cuya anestesia dure menos de 30 minutos y permita plena movilidad en el postoperatorio^(1,2).

CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PACIENTE AUMENTAN EL RIESGO DE TROMBOSIS O HEMORRAGIA

Algunas comorbilidades propias del paciente aumentan el riesgo de sangrado (plaquetopenia, insuficiencia renal o hepática, infección) o de trombosis (trombofilia, embarazo, ingesta de anovulatorios, cáncer).

En el cuadro VI se resume la incidencia de tromboembolismo según la patología de base y en el cuadro VII se resume el riesgo de trombosis por cada día de suspensión de anticoagulación terapéutica según la patología de base, en estos cuadros se muestran las incidencias de trombosis para determinadas patologías de base, con el fin de ayudar en la toma de decisiones^(1,2).

Cuadro VII. Porcentaje de riesgo de trombosis por cada día de suspensión del tratamiento anticoagulante según la patología de base.

Primer mes postembolismo arterial	0.5%
Válvula cardíaca mecánica aórtica/mitral	0.03-0.06%
Doble prótesis mecánica	0.25%
Fibrilación auricular	0.01%
Fibrilación auricular de alto riesgo	0.03%
Primer mes post-TVP	1.3%
TVP reciente 3 meses	0.1-0.2%
TVP recurrente	0.03-0.04%

MANEJO PERIOPERATORIO EN EL PACIENTE CON ANTICOAGULACIÓN O ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

Antagonistas de la vitamina K

El manejo perioperatorio en los pacientes que requieren interrupción temporal de antagonistas de la vitamina K debido a cirugía o a algún otro procedimiento no invasivo, como la colocación de catéteres, es un problema común pero no menos desafiante⁽⁵⁾. La terapia de puente en la anticoagulación se refiere al uso de anticoagulantes de acción corta, dentro de los cuales los más utilizados son las dosis terapéuticas subcutáneas de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada intravenosa, administrada durante la suspensión de la warfarina⁽⁶⁾.

A pesar del riesgo absoluto para eventos tromboembólicos arteriales durante la interrupción temporal de la warfarina, el modelo matemático aún estima que este riesgo es bajo⁽⁷⁾, la frecuencia actual de tromboembolismo en estudios de cohorte durante la suspensión temporal de warfarina es alta, lo que sugiere que el riesgo durante el período de 8-10 días, cuando la anticoagulación con warfarina se encuentra en rangos subterapéuticos, puede ser mayor de lo previsto⁽⁵⁾.

En la figura 3 se sugiere un algoritmo para el manejo perioperatorio en pacientes con terapia anticoagulante.

Antiagregantes plaquetarios

A nivel mundial, los eventos cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad y mortalidad. Un papel clave en la patogénesis de estos eventos está a cargo de las plaquetas. Los procedimientos intervencionistas, con la colocación de *stents* coronarios y vasculares, a menudo representan la estrategia terapéutica preferida. Los fármacos antiagregantes plaquetarios se consideran la terapia de primera línea en la prevención de eventos trombóticos cardiovasculares. Una amplia gama de agentes de antiagregantes plaquetarios está disponible, cada uno con diferentes propiedades farmacológicas. Cuando los pacientes reciben estos agentes antiagregantes

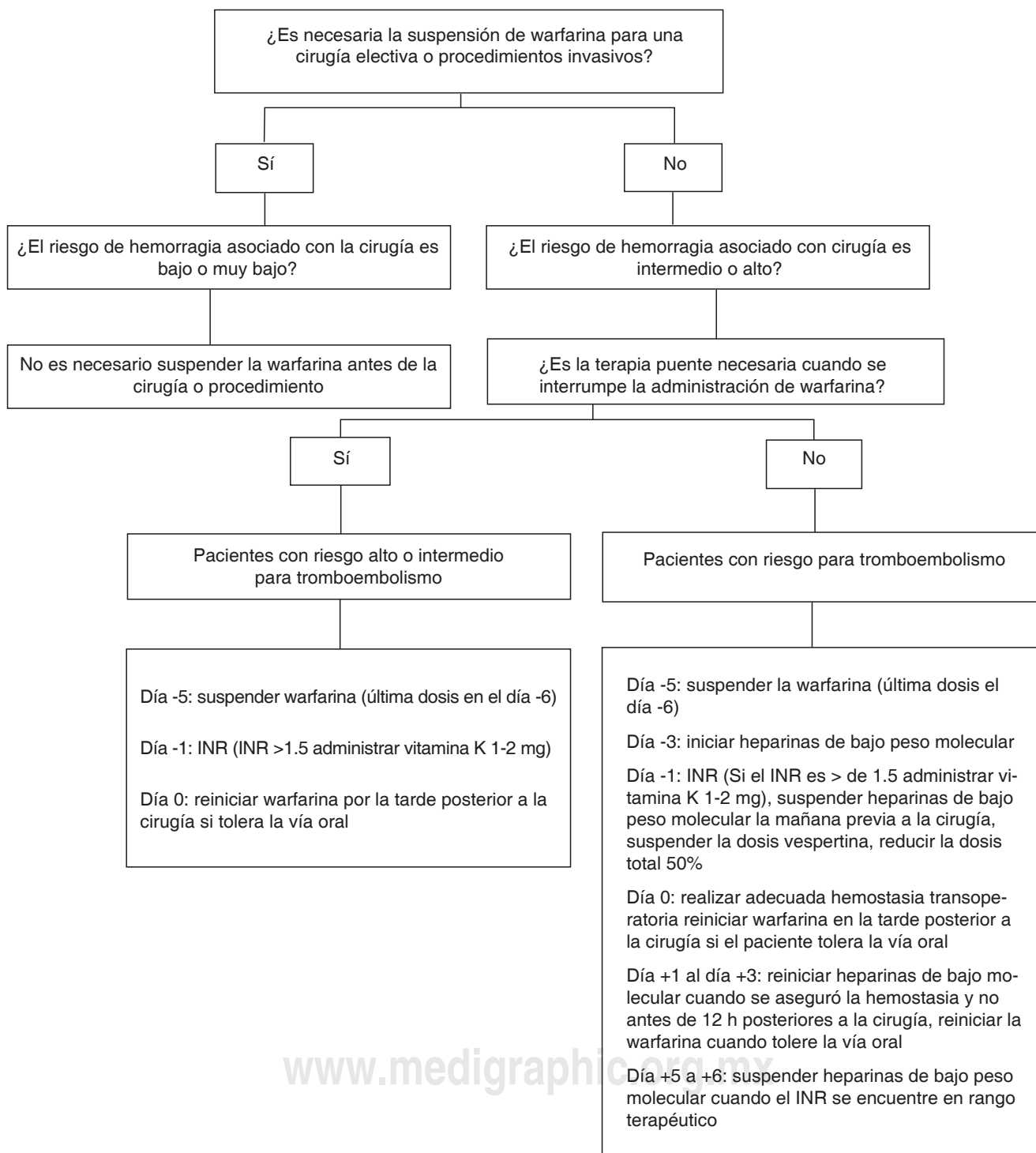


Figura 3. Manejo perioperatorio sugerido de la terapia con warfarina.

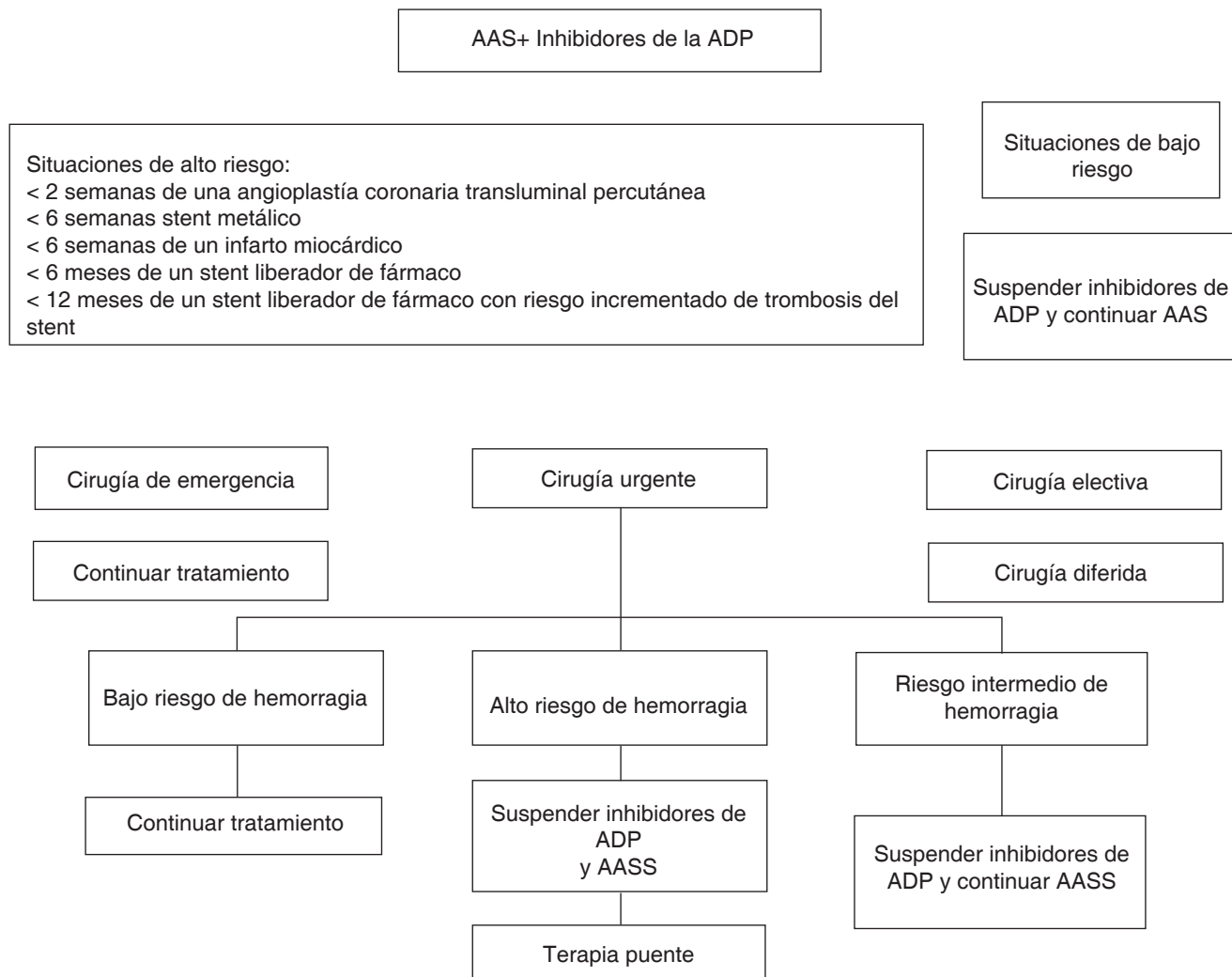


Figura 4. Algoritmo de manejo perioperatorio de la terapia de antiagregación plaquetaria.

Cuadro VIII. Tiempo de suspensión de los nuevos anticoagulantes orales.

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Riesgo de sangrado	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatrán
> 80	Bajo	> 24	> 24	> 24
	Alto	> 48	> 48	> 48
50-79	Bajo	> 24	> 24	> 36
	Alto	> 48	> 48	> 72
30-49	Bajo	> 24	> 24	> 48
	Alto	> 48	> 48	> 96
15-29	Bajo	> 36	> 36	Sin indicación
	Alto	> 48	> 48	Sin indicación
< 15	Sin indicación	Sin indicación	Sin indicación	Sin indicación

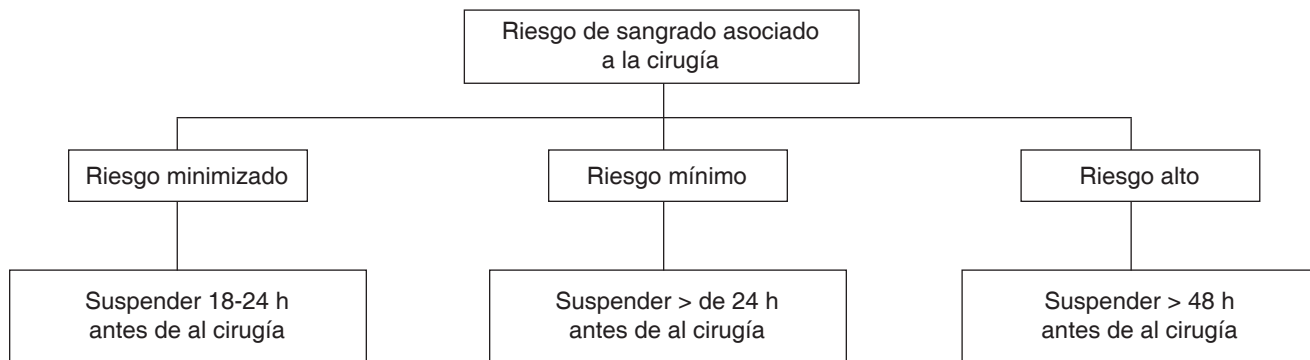


Figura 5. Algoritmo para el manejo con nuevos anticoagulantes orales para pacientes bajo tratamiento con rivaroxabán o apixabán con un aclaramiento de creatinina de más de 30 mL/min en procedimiento electivo.

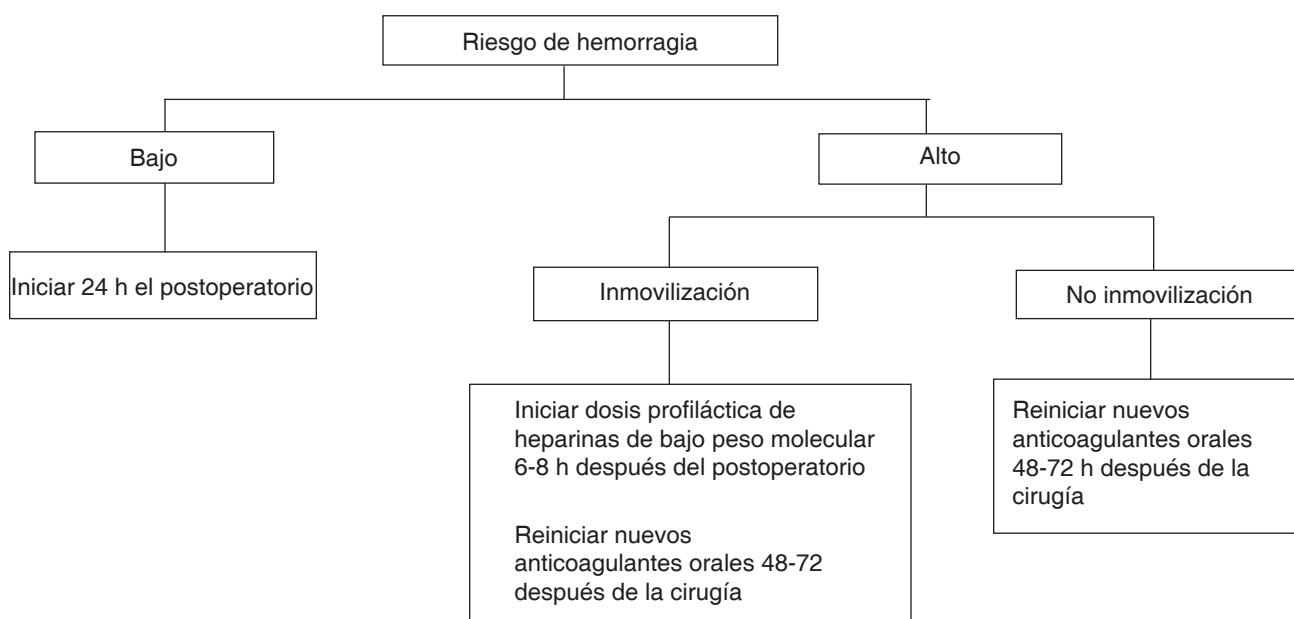


Figura 6. Reinicio de los nuevos anticoagulantes orales después de la cirugía. La tromboprofilaxis mecánica puede ser considerada si no hay contraindicaciones.

plaquetarios y requieren de algún procedimiento quirúrgico, el equipo perioperatorio debe diseñar una estrategia óptima para administrar dichos fármacos. Cada paciente deberá ser estratificado según el riesgo de desarrollar un evento trombótico cardiovascular y el riesgo inherente de hemorragia quirúrgico. Posterior al análisis de la estratificación del riesgo, diversas vías terapéuticas incluyen continuar o suspender todos los agentes antiagregantes plaquetarios o mantener un agente antiagregante plaquetario y suspender el resto⁽⁴⁾.

En la figura 4 se resume el algoritmo para la toma de decisiones en el manejo perioperatorio del paciente con tratamiento de antiagregación plaquetaria.

Nuevos anticoagulantes orales

Ante la llegada de los nuevos anticoagulantes orales (NOACs) que prometen la ventaja de otorgar el mismo beneficio que los previos sin la necesidad de regular o de monitorizar la función de la coagulación, y posiblemente un mejor perfil de seguridad al limitar los riesgos de sobretreatmento. Los NOACs están siendo utilizados como una alternativa a la warfarina en pacientes que son intolerantes a este fármaco, o en aquellos que tienen un mal control del INR. La vida media corta de estos fármacos también les confiere ventajas adicionales en que la interrupción temporal necesaria en la prevención de

complicaciones hemorrágicas (Cuadro VIII) o intervenciones quirúrgicas puede ser más fácil que con la warfarina⁽⁸⁾.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología⁽⁹⁾ recomiendan el uso de NOACs en la fibrilación auricular no valvular, con un nivel de clase IA. Sin embargo, las desventajas potenciales de los NOACs incluyen la falta de antídotos específicos para estos agentes y el hecho de que el estado de la coagulación no puede ser supervisada por INR. Esto hace que la reversión de sus efectos durante la cirugía de emergencia o hemorragia sea particularmente desafiante.

Además, la frecuencia de procedimientos quirúrgicos electivos en los pacientes anticoagulados se ha incrementado, incluyendo quienes reciben estos fármacos por vía oral. El manejo óptimo de estos pacientes depende de la razón de la anticoagulación y el tipo de cirugía que se llevará a cabo.

En las figuras 5 y 6 se describen los algoritmos para la toma de decisiones en pacientes anticoagulados con estos nuevos agentes.

CONCLUSIÓN

Ante el número creciente de nuevos agentes anticoagulantes/antiplaquetarios que se han desarrollado, es probable que un número cada vez mayor de los pacientes que toman estos fármacos ameriten algún procedimiento quirúrgico que requiera la adecuada valoración previa a dicho evento. El adecuado conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos y sus interacciones ayuda a mantener la seguridad óptima del paciente en el período perioperatorio. Además, es crucial para los anestesiólogos que se mantengan vigentes en las recomendaciones con respecto a la interrupción o la necesidad de continuar los nuevos anticoagulantes/antiplaquetarios. Se necesitan más estudios para el seguimiento de muchos de estos nuevos agentes y para identificar los antídotos.

REFERENCIAS

1. Atman R. Recomendaciones para la introducción de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2012;31:165-170.
2. Douketis J, Bakhsh E. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118:201-208.
3. Gayle J, Kaye AD, Kaye AM, Shah R. Anticoagulants: newer ones, mechanisms, and perioperative updates. *Anesthesiology Clin.* 2010;28:667-679.
4. Oprea A, Popescu W. Perioperative management of antiplatelet therapy. *British Journal of Anaesthesia.* 2013;111(S1):i3-i17.
5. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. Perioperative bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1109-1122.
6. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res.* 2002;108:3-13.
7. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997;336:1506-1511.
8. Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg.* 2014;101:742-749.
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14:1385-1413.