revistachilenadeanestesia.cl

Rev Chil Anest 2018; 47: 224-232

DOI:10.25237/revchilanestv47n04.03

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nuevos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios, en el período perioperatorio de cirugía no cardíaca. Parte 1: Nuevos anticoagulantes directos

Novel oral anticoagulants and new platelet antiaggregants, in the perioperative period of non cardiac surgery. Part 1: New direct oral anticoagulants

Maximiliano Zamora H.[1], Claudio Nazar J.[3], Guillermo Lema F.[1,2]

ABSTRACT

Due to the high frequency of patients with atrial fibrillation, thromboembolic disease, users of mechanical prosthetic valves, among other pathologies, in addition to their established use and advantages over vitamin K inhibitors, the use of novel oral anticoagulants (NOAC) is becoming more frequent in the perioperative period. The anesthesiologist must consider the thromboembolic risk of the patient, risk of bleeding, the half-life of the NOAC in used, in addition to the patients renal and hepatic function. Rivaroxaban and Apixaban should be suspended according to the risk of surgical bleeding, 24 to 36 hours before a surgery with a low risk of bleeding and 48 hours for high. In the case of Dabigatran, these times should be extended. These drugs are safe in the perioperative period and in most cases, it is not necessary to do a bridging therapy with he-

Key words:
Anticoagulants,
Perioperative period,
Direct oral anticoagulants (DOACs),
Bleeding risk

[1] Anestesiólogo, Residente de Anestesiología Cardiovascular División de Anestesiología.
[2] Jefe de Unidad de Farmacología y Toxicología.
[3] Profesor Asociado.
Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Fuente de financiamiento: Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.
Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fecha de recepción: 12 de julio de 2018
Fecha de aceptación: 31 de julio de 2018

ORCID
https://orcid.org/0000-0003-4895-7349

Correspondencia:
Maximiliano Zamora H.
Marcoleta 377, 4° piso, Dpto. Anestesiología
Hospital Clínico UC, Santiago, Chile.
Teléfono: +56-2-2354-3270
E-mail: mszamora@uc.cl

parin. The reversal of this type of drugs is also of special interest, currently available with specific methods for dabigatrán. Antidotes for other drugs are being studied. The decision of using a neuraxial block should be evaluated according to the time in which the patient discontinued the drugs and their renal function, specially in the case of Dabigatran.

RESUMEN

Por la alta frecuencia de pacientes con fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica, usuarios de válvulas protésicas mecánicas, entre otras patologías, además, de su establecido uso y ventajas con respecto a los inhibidores de vitamina K, cada vez es más frecuente el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en el perioperatorio. Su manejo tiene características especiales. Debemos considerar el riesgo tromboembólico del paciente, de sangrado, la vida media del NACO utilizado, además de las funciones depurativas del organismo. Rivaroxaban y apixaban deben ser suspendidos según el riesgo de sangrado quirúrgico, 24 a 36 horas previo a una cirugía de bajo riesgo de sangrado y 48 horas para una de alto riesgo. En el caso del Dabigatrán y por la importancia de la función renal en su eliminación, estos tiempos deben extenderse. Estos fármacos son seguros en el perioperatorio y en la mayor parte de los casos no es necesario hacer terapia puente con heparina. La reversión es también de especial interés. Actualmente, se dispone con métodos específicos para dabigatrán y potenciales antídotos para los otros fármacos. La posibilidad de realizar un bloqueo neuroaxial debe ser evaluado según el tiempo en que el paciente suspendió los medicamentos y su función renal en caso de Dabigatrán.

Palabras clave:
Anticoagulantes,
Período perioperatorio,
Anticoagulantes orales directos,
riesgo de sangrado

Introducción

Con el envejecimiento de la población, nos vemos enfrentados cada vez y con mayor frecuencia a pacientes con múltiples patologías, entre las que destacan la fibrilación auricular (FA), enfermedad tromboembólica (ETE), enfermedad coronaria, pacientes portadores de válvulas mecánicas cardíacas y otras[1]. La FA es la arritmia sostenida más frecuente en clínica y su prevalencia ha aumentado mucho en los últimos años con el aumento en la expectativa de vida. Afecta al 1 a 2% de la población general y su prevalencia aumenta con la edad. En Chile no hay información exacta de esta patología, pero se piensa que sería similar a los estudios internacionales[2]. El tromboembolismo pulmonar es una de las causa de muerte prevenible más frecuente en pacientes hospitalizados por procedimientos quirúrgicos[3], por lo que el manejo de los anticoagulantes en este tipo de pacientes, también es relevante.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina, y más utilizado en nuestro país, el acenocumarol, constituyeron durante muchos años el principal recurso como tratamiento anticoagulante. Si bien tienen demostrada efectividad, su manejo es complejo y hay frecuentes interacciones con otros fármacos y alimentos. Existe un estrecho rango terapéutico del INR (*international normalized ratio*), se logra en menos del 50% de los pacientes[4]. Estas limitaciones de los AVK han llevado a la búsqueda de otras alternativas terapéuticas. Es así es como nacen los nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes directos.

Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) ofrecen bastantes ventajas con respecto a los antagonistas de vitamina K clásicos, entre los que destacan: ser administrado en dosis fija, no requerir monitorización por INR, menor interacción con otros medicamentos, lo que determina una farmacocinética más predecible. Alcanzan un efecto terapéutico mucho más rápido, entre dos a cuatro horas luego de su ingesta y, además, tienen una vida media más corta. El número de pacientes recibiendo este tipo de fármacos va en aumento, ya que las investigaciones actuales han demostrado de forma consistente una "*no inferioridad*" en la prevención y tratamiento de eventos tromboem-

bólicos, al compararlos con los AVK[5]. Otro problema específico de los clásicos AVK es que se necesitan varios días para que su efecto anticoagulante llegue a cero, y lo mismo ocurre al volver a iniciar el tratamiento, por lo que muchas veces es necesario realizar terapias "puente" con agentes de vidas medias más cortas, como la heparina. Los NACO tienen vidas medias más cortas, lo que los hacen más fáciles de descontinuar y resumir de forma más rápida en el periodo perioperatorio, sin necesidad de terapia puente. Al momento en que estas drogas fueron introducidas al mercado, no existían agentes específicos para su reversión. La evidencia con respecto a su utilización segura en el período perioperatorio es aún reducida, y las recomendaciones se basan fundamentalmente en su vida media[6]. La ventaja de no ser necesaria su monitorización, pudiese ser una desventaja en el perioperatorio, ya que los estudios de coagulación son pobres para predecir la reversión de sus efectos anticoagulantes.

Sabemos que cada año, alrededor del 10% de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes, requerirá algún tipo de cirugía, o procedimiento invasivo[7]. El manejo del tratamiento anticoagulante en este contexto es desafiante, ya que su interrupción puede producir como consecuencia un aumento del riesgo de tromboembolismo, al mismo tiempo, estos pacientes tienen mayor riesgo de sangrado en el perioperatorio, por lo que el balance entre estos dos riesgos potenciales debe evaluarse cuidadosamente en cada paciente.

En la presente revisión, presentamos los distintos NACO disponibles, su farmacología, formas disponibles para medir y revertir sus efectos, en el contexto del perioperatorio no cardíaco.

Farmacología de los NACO

Los NACO incluye a los inhibidores directos de la trombina, que es el caso del dabigatrán (Pradaxa®) y los inhibidores directos del factor Xa, rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) y edoxaban (Lixiana®).

Inhibidores directos de la trombina: Dabigatrán

La trombina es la responsable de convertir el fibrinógeno en fibrina por lo que es crítica en cuanto a la formación del coágulo. Actualmente, el único inhibidor directo de la trombina (factor IIa) en el mercado es el dabigatrán. Se ha aprobado para la prevención de accidente vascular encefálico en la FA no valvular, tratamiento de tromboembolismo venosos agudos y prevención de TVP luego de cirugía de artroplastia total de cadera. Se comercializa como una pro-droga oral (dabigatrán etexilato). Es un inhibidor directo y competitivo (reversible), que alcanza su *peak* plasmático a las dos horas luego de ser ingerido. La vida media de eliminación es de 12 a 17 horas en adultos sanos. Tiene una biodisponibilidad del 3 a 7%. Es excretado en un 80% por vía renal, inalterado, y en pacientes con enfermedad renal crónica, su vida media puede aumentar hasta 28 horas[10]. Por lo tanto, se debe ajustar su dosis según función renal. En pacientes con *clearence* menores a 30 ml/min su uso está contraindicado[8]. Las características farmacocinéticas del dabigatrán y el resto de los NACO se resumen en la Tabla 1[5]. No requiere ajuste ante alteraciones hepáticas ya que no presenta metabolismo hepático significativo. Tiene un efecto anticoagulante predecible y consistente, bajo riesgo de interacción con drogas y no requiere monitorización de la coagulación cuando se utiliza de forma crónica. Para este fármaco no existe un test de laboratorio específico para ver el estado anticoagulante del paciente, pero en general los test clásicos (TP, TTPK) se encuentran aumentados. Se ha investigado el manejo del dabigatrán en el período perioperatorio en distintos estudios[9]-[11]. Un subgrupo del estudio RE-LY[9] donde se comparaban los resultados de un grupo de pacientes en tratamiento con warfarina contra dabigatrán, luego de que ambos se suspendiera previo a distintos tipos de procedimientos, identificó un mayor riesgo de sangrado con dosis más altas de dabigatrán (150 mg), sin diferencias en los eventos tromboembólicos en ambos grupos. Otros estudios como el de Shulman y cols.[10] han demostrado menores incidencias de sangrado, sin embargo, un metaanálisis reciente ha concluido la misma tendencia, a pesar de que los NACO en general no aumentarían el riesgo de sangrado, el dabigatrán en particular sí podría hacerlo. En estos estudios, y a modo de recomendación general, la descontinuación del dabigatrán varía entre 1 a 6 días luego de la cirugía, según el riesgo de sangrado estimado y la función renal del paciente.

Inhibidores de factor Xa

El factor X activado (Xa) es extremadamente importante a lo largo de la cascada de la coagulación. Los utilizados son rivaroxaban, apixaban y edoxaban, los cuales inhiben al factor Xa y presentan actividad protrombinasa, lo cual resulta en una inhibición de la conversión de protrombina a trombina.

Tabla 1. Farmacocinética de los principales NACO [6]

	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Sitio de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Pro droga	Si	No	No	No
Tiempo para *peak* (horas)	1 - 3	2 - 4	3 - 4	1 - 2
Vida media (horas)	12 - 17	5 - 9 Sanos 11 - 13 Ancianos	8 - 15	10 - 14
Metabolitos activos	Si	No	No	Si (menor al 15%)
Eliminación	80% renal 20% biliar	33% inalterada por la orina 66% metabolizada en hígado, luego eliminado 50% renal y 50% a nivel colónico	27% renal 73% hepático	50% renal 50% metabolisado y eliminado a nivel hepático / intestinal

Rivaroxaban

Inhibidor directo, específico, competitivo del factor Xa. Fue el primero en estar disponible. Tiene un tiempo de inicio de acción rápido, con un *peak* plasmático que ocurre entre 2 a 4 horas luego de su ingesta oral. Vida media de 5 a 9 horas, pudiendo prolongarse de 11 a 13 horas en los ancianos. Tiene metabolismo hepático importante, metabolitos en su mayor parte inactivos, por lo que su uso se encuentra contraindicado en pacientes con alteraciones hepáticas severas. En cuanto a su excreción, 66% se excreta por vía renal y 28% por las heces. También está contraindicado en pacientes con *clearence* de creatinina menor a 30 ml/min. Se administra vía oral, dosis única diaria, sin necesidad de monitorización de la anticoagulación. Un estudio reciente, ha evaluado el efecto de la descontinuación perioperatoria del rivaroxaban[12] comparándola con warfarina. No encontró diferencias significativas en sangrado o eventos tromboembólicos. A pesar de lo anterior, este estudio utilizó tiempos de suspensión mayores que los estudios de dabigatrán, suspendiendo el rivaroxaban al menos 3 días previo a la cirugía, a pesar de que este fármaco tiene una vida media menor al dabigatrán, por lo que las nuevas recomendaciones utilizan tiempos menores[1],[5].

Apixaban

Este es otro fármaco oral que actúa como inhibidor directo y específico del factor Xa. Efecto rápido, con *peak* en concentración plasmática 3 a 4 horas después de la dosis oral. Tiene 50% biodisponibilidad y la mayor parte de la droga se une a proteínas plasmáticas. Su vida media es de 12 horas y de manera similar a los fármacos ya descritos, esta aumenta en los pacientes con enfermedad renal. Tiene metabolismo hepático y su excreción es 27% renal, con el restante porcentaje siendo eliminado por el sistema biliar. Existe un estudio que ha investigado la suspensión perioperatoria del apixaban[13] comparándola con warfarina, donde se suspendió 2 a 5 días previo a la cirugía, nuevamente mayor tiempo a lo que determinan los estudios farmacocinéticos y las recomendaciones actuales, donde tampoco hubo diferencias significativas.

Edoxaban

Es uno de los más nuevos de la familia de los inhibidores del factor Xa. Se absorbe de forma rápida, con *peak* plasmático de 1 a 2 horas, tienen una vida media de 10 a 14 horas, metabolismo hepático y su excreción es en un 62% por el tracto gastrointestinal y 35% renal[14]. Una disminución de la función renal puede alargar la vida media de este fármaco, por lo que podría requerir ajuste de dosis en esta población. Existe mucha menos evidencia con respecto de este fármaco, pero debido a similares características farmacocinéticas cuando se le compara con rivaroxaban y apixaban, las recomendaciones del manejo perioperatorio son extrapolables.

Medición y monitorización del efecto anticoagulante de los NACO

El hecho de que su inicio de acción y a la vez, el fin de su efecto sea más rápido y más predecible, elimina

la necesidad de evaluar su efecto terapéutico en el día a día (como si se hace en el caso de los AVK y el INR). Sin embargo, puede ser deseable medir su efecto en distintas situaciones clínicas, como en el periodo perioperatorio. Si bien todos los NACO afectan los test convencionales de la coagulación, ninguno lo hace de forma tal que permita predecir o cuantificar el efecto anticoagulante. En el caso del **dabigatrán**, ésta prolonga el TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado), TP (tiempo de protrombina) y TT (tiempo de trombina). Si bien se recomienda evaluar el TTPa para ver la presencia de efecto anticoagulante, no hay cortes claros para definir estos efectos, ni posibles niveles plasmáticos. **Rivaroxaban** y **apixaban** afectan el TCA (tiempo de coagulación activado) y el ensayo anti factor Xa. El TP también se puede utilizar, pero es mucho menos sensible, un TP normal no descarta efecto anticoagulante de estos fármacos, ya que solo aumenta durante el *peak* plasmático, y mínimamente prolongado cuando la droga se encuentra en equilibrio. TTPa también es insensible para estos fármacos. La actividad antifactor Xa podría cuantificar los efectos y de manera importante, una actividad anti Xa indetectable posiblemente excluye concentraciones relevantes. **Edoxaban** también aumenta el TP luego de su administración, pero tanto el INR como el TTPa serían insensibles para monitorizar su efecto anticoagulante, en estos casos, los niveles anti Xa también serían considerados como el mejor examen para cuantificar la anticoagulación. Se han estudiado también el uso de las pruebas visco elásticas (TEG o ROTEM) como técnicas para monitorizar[15]. Si bien podrían ser efectivas, estas son costosas, poco disponibles en la práctica rutinaria y poco estudiadas en este contexto. Muchas veces no son lo suficientemente sensibles para excluir concentraciones clínicamente significativas de los NACO. A pesar de ello, se sabe que en la mayor parte de las situaciones clínicas, el tiempo de ingesta de la última dosis y un *clearence* de creatinina normal, son suficientes para hacerse una idea del efecto anticoagulante y con ello tomar decisiones clínicas.

Manejo periprocedimiento de pacientes en tratamiento con NACO

Publicaciones recientes recomiendan que en cada institución se desarrollen guías con respecto al manejo de estos fármacos en el perioperatorio[5]. A modo general, se sabe que la suspensión preoperatoria de los NACO es segura, con eventos tromboembólicos en 0,4% de los pacientes y sangrado mayor en 1,8% a los 30 días de la cirugía[16]. Son múltiples los aspectos que tenemos que tener en consideración en el preoperatorio, entre los que destacan: el riesgo tromboembólico del paciente, el riesgo de sangrado, la vida media del NACO y la función depurativa del paciente (función renal y hepática). En la Tabla 2[5],[17], se resumen las recomendaciones relacionadas a la suspensión de estos fármacos.

En cuanto al riesgo tromboembólico (TE) del paciente, este merece una explicación especial. En el caso de los pacientes usuarios de AVK, usualmente se evalúa el riesgo TE del paciente, con el fin de detectar a los que se beneficiarían de usar terapia puente con heparina, siendo los con riesgo TE alto los más beneficiados. En las recomendaciones de la Sociedad Europea de Anestesiología[18], del año 2013, se sugiere el uso de terapia puente con heparina en el caso de los NACO, cuando los pacientes tienen una suspensión del fármaco de 5 o más días previo al procedimiento y un riesgo TE alto, definido como pacientes con FA y score CHADS 2 mayor a 2. Con posterioridad a estas recomendaciones, numerosos estudios no han logrado demostrar el beneficio de la terapia puente con heparina en la reducción del riesgo TE en pacientes que suspenden su tratamiento con NACO preoperatorio. Es más, varios han demostrado la seguridad de no utilizar terapia puente con heparina[10]. Como los NACO tienen una vida media más corta, al compararlos con los AVK, la terapia puente no tendría beneficio clínico en periodos de interrupción corta, lo cual podría ser distinto con interrupciones mayores a 72 - 96 horas. En pacientes en que se prevea una suspensión más larga de NACO, sumado a un riesgo TE alto, debe evaluarse caso a caso por un equipo multidisciplinario, para ver los pacientes que realmente puedan llegar a beneficiarse de terapia puente.

Por otro lado, debemos evaluar de forma acuciosa el riesgo de sangrado del paciente. Se han utilizado diferentes *scores* para esta evaluación, estos no han sido validados en el perioperatorio. La cirugía se debe clasificar como de alto o bajo riesgo de sangrado, se recomienda que cada institución tenga una lista propia de sus procedimientos en cada una de estas clasificaciones. En la Tabla 3 se dan algunos ejemplos de estas estratificaciones según distintos tipos de cirugías. Como ya habíamos mencionado, el riesgo de sangrado también determina el período previo que debemos suspender los NACO. Por otro lado, existe cierta evidencia de que algunos procedimientos menores se pueden realizar en pacientes suspensión de NACO[19], sin embargo, en el resto se recomienda suspensión y con distintas horas según el riesgo de sangrado, como se mostró en la Tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones con respecto a suspensión de NACO [26]		
***Clearence* de Creatinina (ml/min)**	**Bajo riesgo sangrado**	**Alto riesgo de sangrado**
Dabigatrán		
Sobre 80	24 horas	48 horas
51 - 80	24 horas	48 - 72 horas
31 - 50	48 horas	96 horas
Menor o igual a 30	48 - 96 horas	120 -144 horas
Rivaroxaban		
Sobre 80	≥ 24 horas	≥ 48 horas
51 - 80	≥ 24 horas	≥ 48 horas
31 - 50	≥ 24 horas	≥ 48 horas
Menor o igual a 30	≥ 36 horas	≥ 48 horas
Apixaban		
Sobre 80	≥ 24 horas	≥ 48 horas
51 - 80	≥ 24 horas	≥ 48 horas
31 - 50	≥ 24 horas	≥ 48 horas
Menor o igual a 30	≥ 36 horas	≥ 48 horas

Tabla 3. Ejemplos de estratificación de riesgo de sangrado para distintos tipos de procedimiento [6]		
Riesgo mínimo*	**Riesgo bajo de sangrado**	**Riesgo alto de sangrado**
Extracción dental	Endoscopía con biopsia	Anestesia neuroaxial
Endoscopía sin biopsia	Biopsia prostática o vesical	Cirugía intracraneal
Inserción doble J	Angiografía coronaria	Cirugía cardio - torácica
Cirugía superficial	Hernia abdominal simple	Cirugía compleja abdominal o ginecológica
Cirugía dermatológica pequeña	Histerectomía total laparoscópica	Cirugía ortopédica mayor
	Artroscopia	Biopsia renal o hepática
	Implantación marcapasos	RTU próstata o vesical
		Cirugía robótica

Procedimientos con riesgo mínimo* podría realizarse sin suspensión de NACO.

En cuanto al tiempo necesario para suspender estos fármacos, dependerá sobre todo de sus vidas medias y la función renal y hepática del individuo, y del uso concomitante de otros medicamentos. Se debe evaluar el *clearence* de creatinina de cada individuo usuario de dabigatrán, ya que es eliminado en un 80% a este nivel, en consecuencia, *clearence* disminuidos determinarán una eliminación más lenta del fármaco. Pacientes con *clearence* menor a 30 también podrían verse afectado. En cuanto a la función hepática, una disfunción severa podría aumentar la concentración plasmática de rivaroxaban. Una característica especial a ser señalada con respecto al rivaroxaban es su posible interacción con algunos anti fúngicos y antivirales.

La decisión de reiniciar los NACO en el periodo perioperatorio requiere ser evaluada caso a caso, ya que, por su rápido inicio de acción, su efecto anticoagulante es casi inmediato. La mayor parte de los estudios que lo evalúan, lo hacen con una dosis menor en la tarde del procedimiento (75 mg en el caso de Dabigatrán) o la dosis habitual al otro día[9]. En

general, en procedimientos que se clasificaban como bajo riesgo de sangrado se reinician a las 24 horas. En los de alto riesgo de sangrado, con bajo riesgo de TE reinician 48 a 72 horas luego de la cirugía y en los con alto riesgo de TE puede evaluarse dar dosis reducidas para el primer día, para retomar la dosis completa al siguiente.

Reversión del efecto de los NACO

Este es uno de los puntos más relevantes con respecto al uso de estos fármacos. Al ser inhibidores directos de ciertos factores de la coagulación, su reversión no se puede realizar de la misma forma en que se revierten los AVK, lo que los hace menos favorables en una situación de emergencia. El manejo habitual para la reversión de los efectos anticoagulantes de los AVK en una cirugía electiva es suspender estos fármacos y luego contar con un control posterior de INR. En caso de faltar reversión o en una cirugía de urgencia se utiliza vitamina K oral o intravenosa, asociado muchas veces a plasma fresco congelado (PFC) y/o complejo de concentrado protrombínico (CCP)[20]. Si bien los CPP tienen algo de evidencia que respalda su uso en los pacientes usuarios de NACO, actualmente, no hay un consenso claro a cerca del cómo actuar frente a estas situaciones. La *American Heart Association* (AHA) [1] recomienda que cada centro hospitalario adopte protocolos específicos para la reversión del efecto anticoagulante de estos fármacos, teniendo siempre en cuenta, las medidas generales necesarias para un eventual sangrado significativo (compresión mecánica, accesos intravenosos adecuados, disponibilidad de expansores de volumen y productos sanguíneos, entre otros).

El caso del **dabigatrán** es único, ya que, actualmente, existe el *Idarucizumab*, anticuerpo monoclonal específico para su reversión. Actualmente, se encuentra en investigación. Estos han demostrado que sería una herramienta efectiva, para revertir de forma completa el efecto anticoagulante de dabigatrán, en minutos[21]. El uso de PFC, CCP y otros hemoderivados tienen resultados variados. También habría cierta evidencia con respecto al uso de hemodiálisis y carbón activado 1 a 2 horas luego de la dosis oral, sobre todo luego de ingestión mayor del fármaco.

En el caso de **rivaroxaban** y **apixaban**, y al igual que en el caso del dabigatrán, el carbón activado podría disminuir si se administra 1 a 2 horas luego de su ingestión. Lamentablemente, la diálisis no sería efectiva, ya que se unen en un porcentaje mucho mayor a proteínas plasmáticas comparándolos con el dabigatrán. Andexanet alfa[22] es una proteína que se desarrolló para actuar como antídoto del efecto anticoagulante de los inhibidores del factor Xa. Los trabajos que lo han evaluado, mostrarían que sería beneficioso para estos efectos, sin embargo, esta droga aun no ha sido aprobada, por lo que al momento de esta revisión sigue siendo experimental. En cuanto al uso de PFC, CCP y factor VII recombinante, reportes de casos han demostrado mejoría en las pruebas de coagulación de los pacientes, sin embargo, no hay evidencia de que el uso de estos disminuya el sangrado para los pacientes[23]. En cuanto al **edoxaban,** tampoco es depurado por hemodiálisis, por lo que pacientes no requieren ajuste de dosis, ni tampoco esta es una medida para revertir su efecto. Los CPP podrían revertir su efecto y disminuir el sangrado asociado a esto.

Anestesia neuroaxial

La decisión de implementar un bloqueo neuroaxial, ya sea como técnica única anestésica o como parte de una anestesia mixta, debe ser secundaria al manejo descrito y como primer objetivo siempre debemos recordar que este tipo de anestesias solo se deben agregar cuando no exista una contraindicación formal, siendo la coagulopatía significativa una de estas. El uso de anticoagulantes es uno de los principales factores de riesgo para complicaciones hemorrágicas luego de la anestesia neuroaxial[24]. El hematoma espinal o peridural, es la temida complicación de la anestesia neuroaxial, cuando esta se implementa en un paciente con coagulopatía[3],[25]. Los AVK, como la warfarina, han sido estudiados en extenso con respecto a su riesgo y, además, sabemos que cuentan con exámenes de laboratorio altamente sensibles para detectar su actividad (INR), por lo que la decisión de aplicar una técnica regional suele ser más fácil. No existe evidencia sustancial que nos ayude a definir cuándo es el tiempo óptimo de suspender los NACO para evitar estas complicaciones, sin embargo, la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) tiene recomendaciones[26], basadas principalmente en las vidas medias de eliminación de estas drogas, siendo necesarias de 2 a 3 vidas medias para poder aplicar una técnica regional. Rivaroxaban debería ser suspendido 72 horas previo al bloqueo neuroaxial, lo mismo con apixaban y edoxaban. Estos fármacos deberían retomarse 24 horas luego de la punción. En el caso del dabigatrán, al ser este muy dependiente de su excreción renal, se sugiere un tiempo de suspensión dependiente del *clearence* del paciente. En general, la recomendación

es suspender dabigatrán 120 horas (1 a 5 días) previo al bloqueo neuroaxial, tiempo que podría disminuir si el paciente tiene una función renal óptima, a 72 horas con un *clearence* mayor a 80 m ml/min, 96 horas con un *clearence* entre 50 a 79 ml/min y, finalmente, 120 horas con un *clearence* entre 30 a 49 ml/min. A la vez, se sugiere no realizar bloqueos neuroaxiales en pacientes utilizando dabigatrán, que tengan un *clearence* menor a 30 ml/min. Debido a la falta de estudios que demuestren la seguridad de este tipo de técnicas en pacientes que utilizan los NACO, el anestesiólogo a cargo siempre debe evaluar los riesgos y beneficios de cada técnica en particular. Además, debemos recordar que las recomendaciones abarcan a pacientes que están en tratamiento con drogas únicas. No hay claridad del riesgo de pacientes que se encuentran en tratamiento con múltiples fármacos (anticoagulantes más antiagregantes plaquetarios, por ejemplo), por lo que la implementación de una técnica neuroaxial en este tipo de pacientes debería restringirse.

Conclusiones

El número cada día más elevado de pacientes que utilizan algún medicamento anticoagulante y en específico, el aumento de uso de los NACO, ponen al clínico en nuevas situaciones merecedoras de atención. Son múltiples las diferencias farmacocinéticas de estos fármacos, que determinan un manejo distinto en el perioperatorio. Al evaluar a los pacientes en este tipo de fármacos debemos considerar su riesgo tromboembólico, de sangrado, la vida media del NACO utilizado, además, de las funciones renal y hepáticas. Como recomendación general podemos resumir lo siguiente: estos fármacos son seguros en el perioperatorio y en la mayor parte de los casos no es necesario hacer terapia puente con heparina. Rivaroxaban y apixaban deben ser suspendidos según el riesgo de sangrado quirúrgico, 24 horas previo a una cirugía de bajo riesgo de sangrado y 48 horas para una de alto riesgo. Su cinética en general no se ve afectada por la insuficiencia renal, salvo en los casos con *clearence* de creatinina bajo 30 ml/min, donde se recomienda una suspensión de al menos 36 horas para procedimiento de bajo riesgo de sangrado y las mismas 48 horas para una de alto riesgo. El caso del Dabigatrán es más complejo por la importancia de la función renal en su eliminación, las recomendaciones son similares cuando tenemos a un paciente con función renal conservada, pero con *clearence* más bajos se deben aplicar suspensiones de hasta 4 a 5 días según riesgo de sangrado. Existen ciertos procedimientos con riesgo mínimo de sangrado que eventualmente, se podría realizar sin suspensión de estos fármacos, pero eso debe evaluar caso a caso. Si bien, tradicionalmente se menciona que este tipo de fármacos no tienen reversión específica, actualmente se dispone con métodos de reversión para dabigatrán y se encuentran en estudio antídotos para los otros fármacos. El uso de anestesia neuroaxial debe ser evaluado caso a caso, y existen recomendaciones internacionales claras con respecto a su segura implementación.

Referencias

1. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Díaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al.; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar;135(10):e604-33.
2. Castro C, Bustos L, Ocampo R, Molina E, Cabrero P, Vergara R, et al. Efectividad y seguridad del tratamiento anticoagulante con acenocumarol en fibrilación auricular no valvular. Rev Med Chil. 2017 Oct;145(10):1243-51.
3. Espinoza A. Tromboprofilaxis en el paciente quirúrgico. Revista Chilena de Anestesia. 2008;37(1):9-20.
4. Lanas Zanetti F. [Atrial fibrillation and the direct anticoagulants]. Rev Med Chil. 2016 Sep;144(9):1101-2.
5. Dubois V, Dincq AS, Douxfils J, Ickx B, Samama CM, Dogné JM, et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. Thromb J. 2017 May;15(1):14.
6. Lemay A, Kaye AD, Urman RD. Novel Anticoagulant Agents in the Perioperative Setting. Anesthesiol Clin. 2017 Jun;35(2):305-13.
7. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombo-

tic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):299S-339S.
8. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. J Thromb Thrombolysis. 2010 Feb;29(2):182-91.
9. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al.; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. Circulation. 2012 Jul;126(3):343-8.
10. Schulman S, Carrier M, Lee AY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, et al.; Periop Dabigatran Study Group. Perioperative Management of Dabigatran: A Prospective Cohort Study. Circulation. 2015 Jul;132(3):167-73.
11. He H, Ke B, Li Y, Han F, Li X, Zeng Y. Novel oral anticoagulants in the preoperative period: a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2018 Apr;45(3):386-96.
12. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al.; ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014 May;129(18):1850-9.
13. García D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. Blood. 2014 Dec;124(25):3692-8.
14. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. Drug Metab Dispos. 2012 Dec;40(12):2250-5.
15. Weitz JI, Eikelboom JW. Urgent Need to Measure Effects of Direct Oral Anticoagulants. Circulation. 2016 Jul;134(3):186-8.
16. Shaw JR, Woodfine JD, Douketis J, Schulman S, Carrier M; R. SJ. Perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2018 Feb;2(2):282-90.
17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467-507.
18. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2013 Jun;30(6):270-382.
19. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Nov;122(5):e146-55.
20. Eichinger S. Reversing vitamin K antagonists: making the old new again. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2016 Dec;2016(1):605-11.
21. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015 Aug;373(6):511-20.
22. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med. 2015 Dec;373(25):2413-24.
23. Lehmann T, Hofer KE, Baumann M, Hasler K, Ceschi A, Kupferschmidt H, et al. Massive human rivaroxaban overdose. Thromb Haemost. 2014 Oct;112(4):834-6.
24. Lee LA, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Cheney FW. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. Anesthesiology. 2004 Jul;101(1):143-52.
25. Espinoza A. Anestesia Neuroaxial y Tromboprofilaxis. Revista Chilena de Anestesia. 2006;35:7-16.
26. Horlocker TT, Vandermeuelen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. Regional Anesthesia and Pain Medicine [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018 Apr;43(3):263-309.