



Anticoagulantes en Ginecología

El tratamiento anticoagulante es una indicación frecuente en la clínica, ya que se utiliza tanto en atención primaria, como en hospitalizados y perioperatorio. Y cada vez son más utilizados en los servicios de ginecología ya que estamos teniendo cada vez más usuarias de mayor edad y con mayor morbilidad. Por lo tanto, se hace necesario conocer el manejo de los anticoagulantes para disminuir los efectos secundarios de los mismos, que si bien, la técnica de administración de estos no es compleja, necesita un conocimiento adecuado para manejar los efectos adversos que pudiesen ocasionar una mala administración y al mismo tiempo conocer estos efectos.

Las pacientes que se benefician del empleo de agentes anticoagulantes son por lo general portadoras de patologías que predisponen a la formación de trombos o embolias, entre ellos:

- Trombosis venosa profunda y trombo embolismo pulmonar.
- Valvulopatía mitral.
- Fibrilación auricular sin patología valvular (crónica o paroxística).
- Fibrilación auricular y cardioversión eléctrica.
- Prótesis valvulares cardíacas.
- Infarto agudo al miocardio (IAM).
- Miocardiopatía dilatada.

- Trastornos de la homeostasis y trombofilias.
- Otras. ⁽¹⁾

Sin contar que los anestesiólogos suelen usar en ciertas ocasiones los anticoagulantes en el periodo perioperatorio en pacientes que no poseen patologías que necesiten el uso permanente de anticoagulantes.

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza química relacionados por su efecto biológico. Se pueden dividir en:

Anticoagulantes de acción directa: aquellos que son capaces de inhibir la cascada de la coagulación. Como los inhibidores directos de trombina (hirudina, argatroban).

Anticoagulantes de acción indirecta: Son los que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Ejemplos: heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o inhibidores de la síntesis de factores de coagulación como los derivados del dicumarol ⁽²⁾.

Los anticoagulantes también se clasifican de acuerdo a la vía de administración:

Vía parenteral (subcutánea o endovenosa) que se utiliza para inducir



un estado hipocoagulante en forma rápida. En ginecología se usa, habitualmente, por cortos períodos de tiempo como en el periodo perioperatorio o frente a pacientes que por estar hospitalizadas se decidió el cambio del anticoagulante oral a parenteral. Todo esto bajo indicación por especialista.

Vía oral se utiliza en los tratamientos de mantención, ya que el efecto es de lenta instalación.

Anticoagulantes orales

Los medicamentos anticoagulantes orales son fármacos en su mayoría derivados del dicumarol (acenocumarol y warfarina los más usados) que actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo el sistema enzimático encargado de su conversión a la forma activa, que actúa como cofactor en la gamma-carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores de coagulación II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad de ligar el calcio provocando su efecto anticoagulante. ⁽³⁾

Pero en los últimos años han aparecido nuevos anticoagulantes denominados anticoagulantes orales de acción directa o DOACs (Direct-Acting Oral AntiCoagulants). Estos comprenden al inhibidor directo de la trombina (factor IIa), Dabigatrán, y a los inhibidores directos del factor Xa, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán entre otros. Los DOACs han demostrado ser tan eficaces como los antagonistas de la vitamina K,

asociándose a un menor riesgo de sangrado mayor ⁽⁵⁾ y de un efecto medible en menor tiempo.

Los inhibidores de vitamina K tienen limitaciones. La principal es el estrecho rango terapéutico, requiriendo exámenes periódicos para ajustar su dosificación y monitorización del efecto anticoagulante. Para ello se utiliza el INR (International Normalized Ratio), considerándose apropiado en la mayoría de los casos un INR entre 2 y 3 ⁽⁴⁾.

Los pacientes con rangos de anticoagulación bajo el nivel terapéutico presentan riesgo de trombosis, mientras que con niveles superiores al normal, la probabilidad de presentar sangrado patológico puede llegar a más de 30% al año (INR mayor a 5) ⁽⁴⁾.

Por su parte la farmacocinética de los DOACs y su relación dosis-respuesta más predecible ha permitido simplificar los esquemas de dosificación y el manejo perioperatorio. En la actualidad, los DOACs son considerados el anticoagulante de elección por diversas guías clínicas a nivel internacional y su uso ha superado al de los antagonistas de la vitamina K. ⁽⁵⁾

Pero en general aún en nuestro país existen protocolos hospitalarios ^(1,6) en donde se utilizan antagonistas de la vitamina K en sus tratamientos, ya que su manejo es conocido ampliamente y a pesar de que los DOACs son globalmente más seguros que los antagonistas de la vitamina K, se ha reportado entre 2.1% y 3.6% de sangrados mayores en los estudios fase III ⁽⁵⁾.



Pero actualmente existen 2 reversores específicos los para los DOACs que han recibido aprobación de la FDA. **Idarucizumab** para revertir el efecto de Dabigatrán y **Andexanet** alfa para revertir el efecto de Rivaroxabán y Apixabán. Agentes hemostáticos inespecíficos como los concentrados de complejos protrombínicos también han sido usados como parte de las estrategias de reversión que se detallarán un poco más adelante.

Farmacología de los anticoagulantes orales

Warfarina (CAVAMED®): La Warfarina inhibe la síntesis hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), así como las proteínas anticoagulantes C y S. Por lo general la dosis es una pastilla de 5mg al día, pero eso depende del seguimiento del policlinico de TACO o del especialista y de los niveles de INR.

Los niveles de anticoagulación estable se alcanzan tras 5 vidas medias (8 días) siendo el factor X el último en alcanzar un nivel estable ⁽⁷⁾. Pero tiene un efecto terapéutico inicial a las 48 horas alcanzando el total a las 120 horas (4 a 5 días). Tiene una vida media de 20 a 60 horas. (Tabla 1)

La Warfarina está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en los casos que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Cirugía reciente o prevista o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas. Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario, respiratorio o del sistema nervioso central, amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia, punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable, hipersensibilidad a la warfarina, anestesia regional o de bloqueo lumbar e hipertensión maligna ⁽⁸⁾.

	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban
Dosis	Muy variable 1 vez al día	75 a 150 mg 2 veces al día	15 a 20 mg 1 vez al día	2.5 a 5 mg 2 veces al día
Biodisponibilidad	90%	6%	60 a 80%	66%
Tiempo hasta el efecto terapéutico	Inicio 48-72 hrs total 120 hrs	1 a 3 hrs	2 a 4 hrs	1 a 2 hrs
% unión proteínas plasmáticas	99%	35%	95%	87%
Vida media	20 a 60 hrs	12 a 17 hrs	7 a 13 hrs	8 a 15 hrs
Metabolismo	Hepático	80% renal 20% hepático	66% renal 33% hepático	25% renal 75% hepático
Interacciones	Múltiples	Inhibidores gp-P	Inhibidores CYP3A4 Inhibidores gp-P	Inhibidores CYP3A4 Inhibidores gp-P

Tabla 1. Características farmacológicas de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs)



También se puede usar el **acenocumarol (SINTROM®)** Uno de los anticoagulantes orales más usados en Chile. El cual su acción, ventajas y desventajas son similares a la warfarina, pero difiere de ésta por tener una vida media de 8 a 24 horas, lo que podría significar una mayor inestabilidad del rango terapéutico⁽⁴⁾.

Dabigatrán (PRADAXA®): Es un potente inhibidor selectivo de la trombina. Mediante la inhibición de la trombina, reduce la formación de fibrina, amortigua la retroalimentación positiva de la cascada de la coagulación, inhibe la activación plaquetaria mediada por la trombina y reduce la inhibición de la fibrinólisis⁽⁹⁾. Por lo general se administra en dosis de 75 a 150mg dos veces al día o según indicación médica. Dentro de sus ventajas es que alcanza el nivel terapéutico de las 1 a 3 horas a diferencia de la Warfarina que son 48 a 72 horas. El fármaco se elimina fundamentalmente por los riñones, mayormente sin alteraciones (Tabla 1).

Dentro de las contraindicaciones está la alergia al Dabigatrán, insuficiencia renal severa, manifestaciones hemorrágicas, lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico, dentro de los últimos 6 meses, tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol, reemplazo de válvula cardíaca protésica, insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar la supervivencia⁽¹⁰⁾.

Rivaroxabán (XARELTO®): Es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las

vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos, aunque no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas⁽¹¹⁾.

Las dosis más frecuentes son de 15 a 20 mg en dosis diarias, alcanza su efecto terapéutico dentro de 2 a 4 horas de ingerido el medicamento, teniendo una vida media de 7 a 13 horas. Su excreción es principalmente renal en un 66% y hepático el resto (Tabla 1).

Dentro de las contraindicaciones está la hipersensibilidad; hemorragia activa clínicamente significativa; úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores; tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias concretas; embarazo y lactancia entre otros⁽¹¹⁾.

Apixabán (ELIQUIS®): Inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. No tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria y previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos⁽¹²⁾. Sus dosis van de 2,5 a 5mg dos veces al día, teniendo un efecto terapéutico de 1 a 2 horas después de ingerida, Su eliminación es principalmente hepática⁽⁵⁾.

Dentro de sus contraindicaciones están la hipersensibilidad; sangrado activo clínicamente significativo; hemorragia



intracraneal, y las mismas que en el caso del Rivaroxabán.

También existe el **Edoxaban (Lisiana®)** que actúa en el Factor Xa el cual tiene su efecto peak entre 1 a 2 horas y una vida media de 10 a 14 horas. Su metabolización es 50% renal y 50% hepático/intestinal. Es uno de los anticoagulantes orales más nuevos y al tener eliminación renal debe ser reacomodado en sus dosis ⁽¹³⁾.

Manejo de la Hemorragia asociada

a Anticoagulantes orales de acción directa.

De acuerdo con la última publicación realizada en la Revista Chilena de Medicina Intensiva en su artículo "Reversión de los anticoagulantes orales de acción directa" del año 2019 se realizó un algoritmo de manejo de hemorragia asociada a DOACs en base a la evidencia disponible y las recomendaciones publicadas por guías clínicas relevantes que se muestran en la

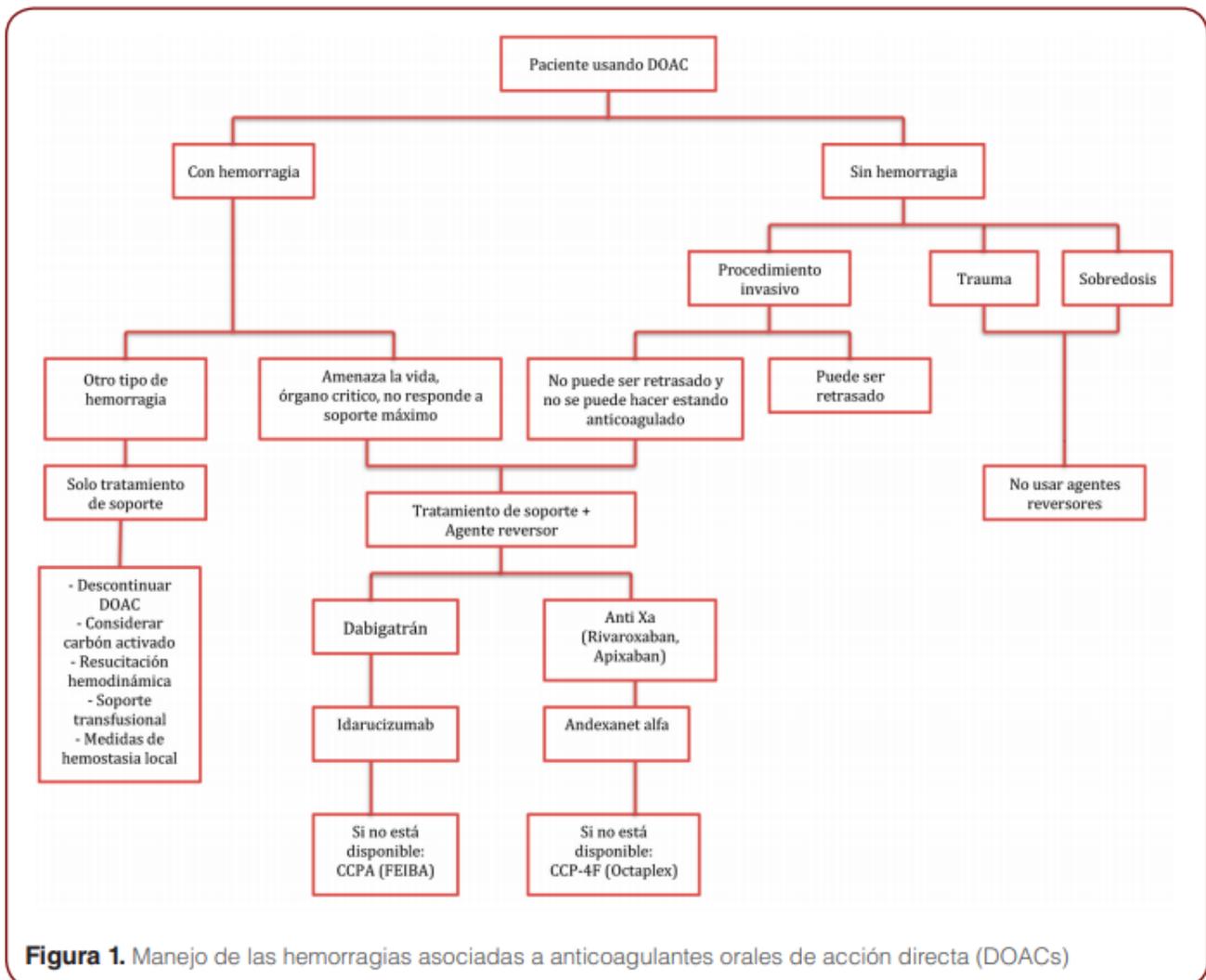


Figura 1. Manejo de las hemorragias asociadas a anticoagulantes orales de acción directa (DOACs)



Figura 1 ⁽⁵⁾. De acuerdo a ello la base del manejo consiste en la suspensión inmediata de la droga, el control del sitio de sangrado y el soporte hemodinámico.

A continuación, detallaremos algunos reversores que se pueden utilizar en caso de urgencias: Se han desarrollado tres antídotos específicos para revertir el efecto anticoagulante de los DOACs.

1.- Idarucizumab (Praxbind®): es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado específico contra Dabigatrán. Produce una reversión completa sin efectos adversos importantes. El Idarucizumab se administra en 2 bolos endovenosos de 2,5 grs completando un total de 5g en 5-10 minutos. El porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante a las 4 horas es del 100%, medido por tiempo de coagulación con Ecarina o tiempo de trombina diluida. El Idarucizumab está disponible en nuestro país ⁽⁵⁾.

2.- Andexanet alfa (Andexxa®): corresponde a un factor Xa recombinante modificado antagonista del factor Xa y de las heparinas. Es catalíticamente inactivo y no participa en la cascada de coagulación. Sin embargo, mantiene su capacidad de unir y por lo tanto de secuestrar a los inhibidores del factor Xa, impidiéndoles ejercer su efecto anticoagulante. En estudios se demostró revertir en forma rápida y dosis dependiente la actividad anti-Xa. Sin embargo, a los 15 minutos de terminado el bolo se observó un rebote, siendo necesaria una infusión de 2 horas para lograr la reversión sostenida del efecto anticoagulante. No se reportaron complicaciones trombóticas ni efectos adversos graves. También existen otros

esquemas de administración, pero en estos momentos, el Andexanet solo está disponible en Estados Unidos ⁽⁵⁾.

3.- Ciraparantag: es un antídoto de amplio espectro con la capacidad de revertir el efecto anticoagulante de Heparinas, Fondaparinaux, Dabigatrán y antagonistas del factor Xa, pero no se encuentra disponible para uso clínico aún ya que está en estudio ⁽⁵⁾.

Pero cuando no contamos con alguno de estos agentes podemos usar agentes hemostáticos inespecíficos que han sido estudiados, estos son los concentrados de complejos protrombínicos (CCP) y el factor VII activado recombinante (rFVIIa) ⁽⁵⁾.

1.- CCP: son complejos liofilizados de factores de coagulación dependientes de Vitamina K. Existen 2 productos disponibles en Chile ⁽⁵⁾:

1.- 4F-CCP (Octaplex®): contiene 4 factores inactivados (II, VII, IX y X). donde una dosis fija de 2000 UI es la única que sido estudiada prospectivamente, es más simple y menos costosa.

2.- CCPA (FEIBA®): que contiene una fracción de los factores en su forma activada. Los expertos recomiendan usar 50 UI/Kg de CCPA para revertir el efecto de Dabigatrán cuando no se cuente con Idarucizumab.

2.- rFVIIa (NovoSeven®): se une al factor tisular en sitios de daño vascular induciendo la generación de trombina. La evidencia que apoya su uso de todos modos es muy escasa y no se recomienda rutinariamente para revertir el efecto de los DOACs ⁽⁵⁾.



Anticoagulantes Parenterales

En ginecología se usa regularmente la Heparina, esta sea Heparina No Fraccionada o Heparina de bajo peso molecular. Estas pueden administrarse por vía subcutánea o endovenosa.

Heparina no fraccionada (Heparina Sódica®). Inhibe la coagulación potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina III sobre los factores IIa y Xa⁽¹⁴⁾. El uso de heparina aumenta significativamente el riesgo de los eventos trombóticos, en particular durante el momento crítico del traslape de heparina al tratamiento anticoagulante oral. Es importante no confundir la trombocitopenia benigna transitoria del inicio de la administración de heparina con la trombocitopenia inducida por heparina, que ocurre en un 3% de las pacientes. También ocurre que en la osteoporosis inducida por heparina se observa disminución del hueso esponjoso por medio del descenso de su formación y aumento de su reabsorción, ya que el tejido óseo absorbe la heparina⁽⁷⁾.

Esta está contraindicada en caso de Hipersensibilidad; hemorragia activa o incremento del riesgo hemorrágico; trombocitopenia inducida por heparina o antecedentes; lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, anestesia regional, cuando la heparina se usa como tratamiento⁽¹⁴⁾.

Heparinas de bajo peso molecular (Enoxaparina sódica, Clethane®). Son derivadas de la depolimerización química o enzimática de preparados de heparina

no fraccionada⁽⁷⁾. Inhibe la coagulación potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina III sobre los factores IIa y Xa. Posee elevada actividad anti-Xa y débil actividad anti-IIa⁽¹⁵⁾. Se administran de manera subcutánea, con una vida media de 4 a 5 horas. Se monitorizan mediante el examen que cuantifica los niveles de antifactor Xa⁽⁷⁾.

Dentro de las contraindicaciones esta la hipersensibilidad a la heparina o SUS derivados, antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina; sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia u otras como las contraindicadas en el Rivaroxabán o cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 h previas⁽¹⁵⁾.

Antiplaquetarios

El uso de ácido acetilsalicílico (Aspirina) en dosis de 75 a 162 mg /día. Se recomienda adicionar al régimen en pacientes con prótesis valvular de alto riesgo y en pacientes con síndrome antifosfolípidos⁽⁷⁾.

Manejo Matrona

Frecuentemente vamos a recibir usuarias en tratamiento TACO (Tratamiento anticoagulante oral en policlínico de especialidades). Que por lo general vendrán con las indicaciones ya reforzadas del policlínico, pero de todas maneras debemos reforzarlas.

Dentro de la labor que debemos realizar está:



- Registrar el anticoagulante que está en uso
- Vigilar solicitar, tomar y verificar exámenes de coagulación
- Solicitar evaluación médica en caso necesario.
- Vigilar y/o administrar medicación anticoagulante ya sea oral, subcutánea o intravenosa según indicación médica.
- Registrar procedimientos relacionados a los anticoagulantes ya sean orales o parenterales.
- Tomar acción frente a una emergencia

Quando cambiar de TACO a parenteral

Ya sabemos que los anticoagulantes orales son para tratamientos de mantención a largo plazo, pero existen ciertas situaciones hospitalarias en donde se debe cambiar de oral a parenteral por ejemplo en intervenciones quirúrgicas programadas que es en donde más las vamos a utilizar, embarazo, parto, lactancia o accidente cerebrovascular agudo. Cada hospital tiene su propio protocolo local o regional de tratamiento frente al cambio de oral a parenteral, pero se guían de acuerdo al siguiente esquema tipo.

En los casos de intervenciones quirúrgicas programadas existen dos situaciones en las cuales tendremos Usuaría con alto riesgo tromboembólico y Usuaría de bajo riesgo tromboembólico:

a) Pacientes con alto riesgo tromboembólico

Previo a la intervención quirúrgica: Suspender TACO al menos 3 días antes de la cirugía en caso de Acenocumarol o 5 días antes de la intervención en caso de Warfarina. Iniciar tratamiento con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis terapéutica, la cual será suspendida 12 horas previo al procedimiento. Previamente se comprobará que la Protrombinemia se encuentre >70% previo a la cirugía o el INR sea < 1.2. Esta situación deberá ser consensuada de manera especial para las intervenciones de alto riesgo de sangrado post operatorio.

Post intervención quirúrgica: Primer día post-intervención el paciente no recibirá TACO ni heparina y se registrará valor de INR medido. Si paciente tiene Bajo Riesgo de sangrado se sugiere reiniciar anticoagulante oral a las 24 horas en esquema TACO habitual, previa revisión de exámenes. Si paciente tiene Alto Riesgo de sangrado se sugiere reiniciar HBPM en dosis terapéutica, una vez estabilizado, asociar HBPM a TACO realizándose traslape entre ambos fármacos hasta lograr un INR en rango terapéutico óptimo.

b) Pacientes de bajo riesgo tromboembólico

Previo a la intervención quirúrgica: Proceder de la misma forma expresada para pacientes con alto riesgo tromboembólico.

Post intervención quirúrgica: Si paciente tiene Bajo Riesgo de sangrado se sugiere reiniciar anticoagulante oral a las 24 horas en esquema TACO habitual, previa revisión de exámenes. Si paciente tiene Alto Riesgo de sangrado se sugiere



reiniciar HBPM en dosis profiláctica a las 24 horas, una vez estabilizado, asociar HBPM a TACO realizándose traslape entre ambos fármacos hasta lograr un INR en rango terapéutico óptimo.

Conclusión

Como pudimos ver el uso de los anticoagulantes más que saber administrarlo, hay que saber cómo manejarlo, ya que su uso correcto necesita de una vigilancia constante de los factores de coagulación, del estado del paciente y del periodo en que se encuentra de su hospitalización. Ya que esto determinará si su postoperatorio cursa sin incidentes, o se transforma en una larga y traumática hospitalización.

Bibliografía

(1) Bellanides, A.; Galetovic, Beatriz; Pilquinao, Ana; Juineo, Jimena; "PROTOCOLO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL", Guía Clínica local, Servicio de Salud Magallanes, Hospital Clínico de Magallanes, Enero 2018, [citado 2020 Abr 24] Disponible en: <http://hospitalclinicomagallanes.cl/download/protocolo-tratamiento-anticoagulante-oral/>

(2) Trejo, Carlos. "Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos". Servicio de Medicina Interna, Hospital Base de Osorno. Artículo de Actualización. Cuad. Cir. 2004; 18: 83-90 [citado 2020 Abr 29] <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v18n1/art14.pdf>

(3) Durán Parrondo C., Rodríguez Moreno C., Tato Herrero F., Alonso Vence N., Lado Lado F. L.. Anticoagulación oral. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2003 jul [citado 2020 Abr 29]; 20(7): 49-56. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000700010&lng=es.

(4) Berkovits Alejandro, Aizman Andrés, Zúñiga Pamela, Pereira Jaime, Mezzano Diego. Nuevos anticoagulantes orales. Rev. méd. Chile [Internet]. 2011 oct [citado 2020 Abr 29]; 139(10): 1347-1355. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011001000016&lng=es.

<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011001000016>.

(5) Valenzuela A., Aizman A., (2020). Reversión de los anticoagulantes orales de acción directa. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*, 34(2). Recuperado de <https://www.medicina-intensiva.cl/revista/articulo.php?id=10>

(6) Pino, Roberto, "PROTOCOLO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN HRLBO", Guía Clínica local, Departamento de Calidad e IAAS Hospital Regional Libertador Bernardo O'Higgins, Enero 2018, [citado 2020 Abr 24] Disponible en: <file:///C:/Users/tiern/Downloads/GCL%201.13%20-%20Protocolo%20TACO%202018%20V1.pdf>

(7) Salinas P Hugo, Naranjo D Benjamín, Retamales M Beatriz, Aday E Arlette, Lara F Carolina. ANTICOAGULACIÓN Y



EMBARAZO. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2006 [citado 2020 Abr 24] 71(6): 432-436. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262006000600011&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000600011>.

(8) Pharma Investi, “Cavamed, anticoagulante oral” Pharma Investi, [Internet]. 2020 Oct [citado 2020 Abr 29] Disponible en: https://www.pharmainvestichile.cl/PHA_INVESTI/producto/pharma-investi/cardiovascular/cavamed/

(9) Fernández-Armenta, Juan; Brugada Josep. “Farmacología de dabigatrán y su manejo clínico” Revista española de Cardiología, Vol. 12. Núm. B. páginas 18-24 (Mayo 2012). [citado 2020 Abr 29]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-farmacologia-dabigatran-su-manejo-clinico-articulo-S113135871270047X>

(10) Vademecum.es “Dabigatrán etexilato” [citado 2020 Abr 29] Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-dabigatran+etexilato-B01AE07>

(11) Vademecum.es “Rivaroxabán” [citado 2020 Abr 29] Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-rivaroxaban-B01AF01>

(12) Vademecum.es “Apixaban” [citado 2020 Abr 29] Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-apixaban-B01AF02>

(13) Zamora, Maximiliano; Nazar, Claudio; Lema, Guillermo. “Nuevos anticoagulantes orales y antiagregantes

plaquetarios, en el período perioperatorio de cirugía no cardíaca. Parte 1: Nuevos anticoagulantes directos”. Revista Chilena de Anestesia. Año 2018, Artículo de Revisión, Número 4, Volumen 47. [citado 2020 Abr 29] Disponible en: <https://revistachilenadeanestesia.cl/nuevos-anticoagulantes-orales-y-antiagregantes-plaquetarios-en-el-periodo-perioperatorio-de-cirugia-no-cardiaca-parte-1-nuevos-anticoagulantes-directos/>

(14) Vademecum.es “Heparina sódica” [citado 2020 Abr 29] Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-heparina+sodica-B01AB01+M2>

(15) Vademecum.es “Enoxaparina” [citado 2020 Abr 29] Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-enoxaparina-B01AB05>