

Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico

Claudio Nazar J.¹, Antonia Cárdenas C.¹, Roberto Coloma D.², José Ignacio Contreras C.², Ian Molina², Pablo Miranda H.¹ y Ricardo Fuentes H.¹

¹División de Anestesiología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido el 27 de mayo de 2017, aceptado el 13 de junio de 2017.

Correspondencia a:
Ricardo Fuentes H.
rfuente@med.puc.cl

Perioperative management of patients with chronic anticoagulant therapy

Anticoagulant therapy is widely used in clinical practice, as prophylaxis in patients at risk of presenting thromboembolic phenomena or as treatment in those who have presented a thrombotic event. It is increasingly the number of patients on chronic anticoagulant therapy to undergo surgical procedures, so it is important and necessary to know the perioperative management of the different anticoagulant drugs to reduce the risks and complications associated with suspension or maintenance of these in the perioperative period. To achieve this goal, the risk of bleeding should be evaluated and balanced against the risk of thromboembolic events, considering the medical condition of each patient and the type of surgical procedure to which they have undergone. The recommendation for vitamin K antagonist oral anticoagulant drugs is to maintain them for surgeries at low risk of bleeding and to suspend them 5 days before surgical procedures with moderate and high bleeding risk, controlling 'International Normalized Ratio' the day before surgery. The new oral anticoagulants do not require routine monitoring, recommending suspending them 24-96 h prior to the surgical procedure, depending on the hemorrhagic risk of each surgery and renal function of patient. In relation to parenteral anticoagulants, unfractionated heparin in intravenous infusion is recommended to be discontinued 4-5 h prior to surgery, while the subcutaneous route, 12 h prior to surgery. Low-molecular-weight heparins in treatment doses should be suspended 24 h prior to surgery, while in prophylactic doses, only 12 h earlier.

Key words: Oral anticoagulants; Heparin; New oral anticoagulants; Perioperative management.

Resumen

La terapia anticoagulante es ampliamente utilizada en la práctica clínica, como profilaxis en pacientes con riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos o como tratamiento en aquellos que han presentado algún evento trombótico. Cada vez es más frecuente enfrentarse a pacientes en tratamiento anticoagulante crónico que serán intervenidos mediante procedimientos quirúrgicos, por lo que es importante y necesario conocer el manejo perioperatorio de los diferentes fármacos anticoagulantes, para disminuir los riesgos y complicaciones asociados a la suspensión o mantención de estos en el período perioperatorio. Para lograr este objetivo se debe evaluar y balancear el riesgo de sangrado *versus* el riesgo de eventos tromboembólicos, considerando la condición médica de cada paciente y el tipo de procedimiento quirúrgico que recibirá. La recomendación para fármacos anticoagulantes orales antagonistas de vitamina K es mantenerlos en cirugías con bajo riesgo de sangrado y suspenderlos 5 días antes de procedimientos quirúrgicos con riesgo hemorrágico moderado y alto, controlando el international normalized ratio el día previo a la cirugía. Los nuevos anticoagulantes orales no requieren monitorización de rutina, recomendándose suspenderlos a las 24-96 h previas al procedimiento quirúrgico, dependiendo del riesgo hemorrágico de cada cirugía y de la función renal. En relación con los anticoagulantes parenterales, la heparina no fraccionada en infusión intravenosa se recomienda suspenderla 4-5 h antes de la cirugía, mientras que la utilizada vía subcutánea, 12 h previas a la intervención quirúrgica. Las heparinas de bajo peso molecular en dosis de tratamiento se sugiere discontinuarlas 24 h previas a la cirugía, mientras que las usadas en dosis profilácticas, solo 12 h antes.

Palabras clave: Anticoagulantes orales; heparina; nuevos anticoagulantes orales; manejo perioperatorio.

Introducción

Actualmente, la terapia anticoagulante (TAC) es ampliamente usada en la práctica clínica, ya sea como profilaxis primaria en pacientes con riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos, o como tratamiento en pacientes que ya han presentado algún evento tromboembólico¹. La enfermedad tromboembólica venosa constituye la principal causa de morbilidad prevenible en pacientes hospitalizados, siendo la segunda causa de muerte en aquellos con cáncer². Además, la enfermedad tromboembólica arterial es la principal causa de muerte en Chile³. Dada la alta frecuencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, que son intervenidos cada vez más mediante procedimientos quirúrgicos, los cirujanos y anestesiólogos se enfrentarán con mayor frecuencia a pacientes que se encuentran en tratamiento con alguna de estas terapias.

Existen múltiples alternativas de TAC, destacando dos grandes grupos: terapia anticoagulante oral (TACO) y terapia anticoagulante parenteral (TACP). Dentro del primero, se encuentran los fármacos antagonistas de vitamina K (cumarínicos) y los nuevos anticoagulantes orales^{4,5}. En el segundo, existen principalmente dos fármacos: heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM). Cuando se decide usar o suspender TAC se debe balancear el riesgo de sangrado perioperatorio asociado a la terapia *versus* el riesgo tromboembólico relacionado con su suspensión⁶.

El especialista debe enfrentarse a pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas y que pueden estar en tratamiento con alguna de estas terapias. Por tanto, es fundamental que el tratante conozca cuáles fármacos anticoagulantes debe mantener o discontinuar frente a alguna cirugía; y al mismo tiempo cuándo y cómo hacerlo, de tal manera que no se eleve innecesariamente el riesgo hemorrágico o tromboembólico del paciente. El objetivo de esta revisión es entregar recomendaciones claras y precisas para el manejo perioperatorio de pacientes usuarios de TAC.

Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante oral

Antagonistas de vitamina K (cumarínicos)

La warfarina y acenocumarol (Neosintrom[®]) son antagonistas de vitamina K que alteran la coagulación impidiendo la síntesis de factores procoagulantes dependientes de dicha vitamina: II, VII, IX y X. La warfarina tiene una vida media de 36-42 h y el

acenocumarol, de 8-11 h¹. Su efecto anticoagulante se mide con los exámenes tiempo de protrombina (TP) e *international normalized ratio* (INR). Estos fármacos se indican con esquemas de dosis individualizados para cada paciente, realizándose un control semanal del INR, el cual se considera en rango terapéutico con valores entre 2-3⁷.

¿Cuándo suspender los antagonistas de vitamina K?

En procedimientos quirúrgicos con bajo potencial de sangrado, como cirugía de cataratas, algunas intervenciones endoscópicas y procedimientos dermatológicos menores, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomienda realizar las intervenciones sin suspender la TACO⁶.

En cirugías con moderado-alto riesgo de sangrado, se recomienda suspender la warfarina 5 días previos a la cirugía y el acenocumarol, 2-3 días antes. Sin embargo, previamente se debe evaluar el riesgo tromboembólico del paciente⁵.

En ciertos pacientes será necesario el uso de «terapia puente» cuando se suspenda dicho tratamiento. La terapia puente se refiere a la suspensión temporal de TACO, la cual es cambiada por anticoagulantes parenterales de corta acción, como HNF o HBPM. El ACCP divide a los pacientes en tres categorías según el riesgo de trombosis: alto (> 10%), moderado (5-10%) y bajo (< 5%), lo cual definirá la eventual necesidad de terapia puente⁶. En la Tabla 1 se especifica la estratificación del riesgo de trombosis según el ACCP y la eventual necesidad de terapia puente.

El ACCP recomienda considerar terapia puente en pacientes quirúrgicos de alto riesgo tromboembólico. En aquellos con riesgo tromboembólico moderado, se debe plantear el uso de terapia puente cuando el riesgo de sangrado quirúrgico es bajo, mientras que los pacientes de bajo riesgo tromboembólico no requieren de terapia puente⁶. En relación con esta, se prefiere el uso de HBPM. Attaya et al.⁹, evidenciaron una significativa mayor tasa de sangrado en pacientes con terapia puente con HNF *versus* HBPM (15,4% vs 5,4% respectivamente), sin diferencias significativas entre ambas en cuanto a complicaciones tromboembólicas.

Una vez suspendida la TACO según lo recomendado, se sugiere controlar el INR el día previo a la cirugía. Si el INR es < 1,5 se puede proceder con cirugías electivas o de urgencia/emergencia sin mayores intervenciones farmacológicas o de otro tipo. En cambio, si el INR es > 1,5 se debe revertir la acción del fármaco anticoagulante de la siguiente forma:

Cirugías electivas: se puede usar vitamina K oral o intravenosa, demorando 12-48 h en actuar, depen-

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 1. Estratificación del riesgo de trombosis según el ACCP y necesidad de terapia puente

Estrato riesgo	Válvula mecánica	Fibrilación auricular	Enfermedad tromboembólica (ETE)	Necesidad de terapia puente
Alto	Cualquier prótesis mitral Antiguas prótesis de válvula aórtica ACV o AIT hace < 6 meses	Puntuación CHADS2 de 5 o 6 ACV o AIT hace < 3 meses Enfermedad valvular reumática	ETE reciente (< 3 meses) Trombofilias graves	Sí
Moderado	Prótesis de válvula aórtica bivalva y uno de los siguientes: fibrilación auricular, ACV o AIT previo, HTA, DM, insuficiencia cardíaca congestiva y edad > 75 años	Puntuación de CHADS2 de 3 o 4	ETE en los últimos 3 a 12 meses Trombofilias no graves ETE recurrente Cáncer activo	Sí, solo en procedimientos quirúrgicos con riesgo de sangrado bajo
Bajo	Prótesis de válvula aórtica bivalva sin otros factores de riesgo	Puntuación de CHADS de 0 a 2, sin ACV ni AIT previo	ETE única hace > 12 meses y sin otros factores de riesgo	No

ACCP: American College of Chest Physicians; ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial. Score CHADS2 (total: 6 puntos); insuficiencia cardíaca congestiva (1 punto); hipertensión arterial (1 punto); age (edad) ≥ 75 años (1 punto); diabetes mellitus (1 punto); ACV o AIT previo (2 puntos). Fuente: Douketis et al.⁶

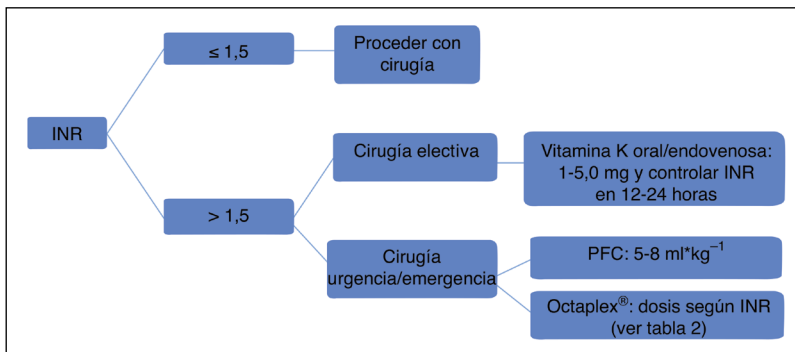


Figura 1. Manejo perioperatorio de cumarínicos según el INR. Fuente: Eichinger¹⁰.

Tabla 2. Dosis de Octaplex® (25 U/ml) según el INR

INR	1,6-2,5	2,5-3,0	3,0-3,5	> 3,5
Dosis recomendada (U*kg ⁻¹)	22,5-32,5	32,5-40	40-47,5	> 47,5

La dosis unitaria no debe exceder las 3.000 U (120 ml de Octaplex®). INR: *international normalized ratio*. Fuente: Eichinger¹⁰.

diendo de la vía de administración. Se debe preferir la vía intravenosa (Figura 1).

Cirugías de urgencia/emergencia o pacientes usuarios de TACO con sangrado masivo: se debe utilizar plasma fresco congelado (PFC) y/o complejo concentrado de protrombina (Octaplex®, Tabla 2). Se prefiere el uso de este último, dado que revierte

la acción de la TACO de forma más rápida y eficaz comparado con el PFC^{10,11} (Figura 1).

¿Cuándo reiniciar los antagonistas de vitamina K en el postoperatorio?

La warfarina se reinicia 12-24 h posteriores a procedimientos quirúrgicos con bajo riesgo de sangrado postoperatorio y asegurando una adecuada hemostasia postoperatoria. Una vez reiniciada la TACO, se demora entre 5-10 días en lograr un INR en rango terapéutico. Por tanto, en pacientes con alto riesgo tromboembólico se recomienda el uso de terapia puente postoperatoria asociada a warfarina, realizándose traslape entre ambos fármacos hasta lograr un INR en rango óptimo⁶.

Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes orales incluyen los inhibidores directos de trombina y los inhibidores del factor X activado (Xa). Actualmente, estos fármacos son ampliamente usados en clínica dado que no requieren monitorización rutinaria del efecto anticoagulante, presentan un efecto anticoagulante predecible y una eficacia similar a los anticoagulantes clásicos¹². Sólo requieren monitorización en situaciones clínicas determinadas, como hemorragia aguda, sospecha de sobredosis o cirugía de urgencia/emergencia¹³.

Inhibidores directos de trombina

Dabigatran. El dabigatran (Pradaxa®) actúa sobre trombina libre y ligada a fibrina, inhibiendo su acción de manera reversible^{13,14}. Alcanza su pico

plasmático de 1,25 a 2 h postadministración y tiene una vida media de 12-14 h¹⁵. Se elimina principalmente por vía renal, por lo que debe monitorizarse la función renal en usuarios de este fármaco, teniendo en cuenta el cambio de vida media según el aclaramiento de creatinina estimado (Tabla 3). Está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml*min⁻¹¹⁶. Su efecto anticoagulante se traduce en alteración no lineal del TP y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). Existen otros exámenes para monitorizar su efecto: tiempo de trombina, ecarina y Hemoclot thrombin inhibitors®, con poco uso en la práctica clínica¹⁵.

Inhibidores de factor X activado (Xa)

Rivaroxaban (Xarelto®) y apixaban (Eliquis®). Los inhibidores del factor Xa actúan como bloqueadores reversibles de la función enzimática de este factor, limitando la conversión de protrombina a trombina^{17,18}.

Rivaroxaban. Se indica en dosis de 20 mg diarios para profilaxis y 15 mg cada 12 h para tratamiento de trombosis. El pico plasmático ocurre 2-4 h postadministración y tiene una vida media de 9-12 h¹⁵. Tiene un metabolismo principalmente hepático con solo 1/3 de eliminación vía renal, por lo que se encuentra contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml*min⁻¹. No hay estándares para la monitorización de rivaroxaban, sin embargo, se sabe que prolonga el TP, INR y TTPA linealmente y dosis dependiente. En procedimientos quirúrgicos con alto riesgo de sangrado, se puede medir la actividad antifactor Xa para asegurar la ausencia de su efecto anticoagulante previo a la cirugía¹⁴. *Apixaban.* Se indica en dosis de 2,5 mg cada 12 h para profilaxis y de 5 mg cada 12 h para el tratamiento de la trombosis. Alcanza su pico plasmático a las 2-3 h postingesta, con una vida media de 8-15 h y se elimina principalmente por vía hepática. No requiere monitorización de rutina, sin embargo, en cirugías con muy alto riesgo de sangrado puede medirse la actividad antifactor Xa^{12,14}, al igual que el rivaroxabán.

La Tabla 4 resume la farmacocinética de los nuevos anticoagulantes orales.

¿Cuándo suspender los nuevos anticoagulantes orales en el preoperatorio?

El dabigatrán en procedimientos quirúrgicos con bajo riesgo de sangrado se suspende 24-48 h previas a la cirugía, y 48-96 h previas a intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico, dependiendo del aclaramiento de creatinina estimado de cada paciente en particular^{14,19}.

El rivaroxabán y el apixaban se discontinúan 24-36 h antes de procedimientos con bajo riesgo de sangrado y 48 h previas a cirugías con alto riesgo hemorrágico^{14,20}.

El uso de terapia puente preoperatoria se reserva para pacientes usuarios de nuevos anticoagulantes orales con muy alto riesgo tromboembólico.

La Tabla 5 resume el período de interrupción preoperatorio recomendado de los nuevos anticoagulantes orales, según la función renal y el riesgo de sangrado.

Tabla 3. Vida media de dabigatrán según la función renal

Función renal (ml*min ⁻¹)	Vida media promedio (horas)
> 80	13
50-80	15
30-50	18
< 30	27

Fuente: Eriksson et al.¹⁵ y Strangier et al.¹⁶.

Tabla 4. Farmacocinética de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Pico de concentración plasmática (h)	1,25-2	2-4	2-3
Vida media (rango en horas)	12-14	9-12	8-15
Eliminación renal	Sí	No	No

Fuente: Eriksson et al.¹⁵.

Tabla 5. Interrupción (en horas) sugerida para nuevos anticoagulantes orales según la función renal y el riesgo de sangrado

Aclaramiento creatinina (ml*min ⁻¹)	Riesgo de sangrado cirugía	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
≥ 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	No indicado
	Alto	≥ 48	≥ 48	No indicado
< 15	Contraindicados			

Fuente: Levy et al.¹², Lai et al.¹⁴ y Schulman et al.¹⁹.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 6. Reanudación (en horas) sugerida para los nuevos anticoagulantes orales según el riesgo de sangrado

Nuevos anticoagulantes	Riesgo de sangrado	Reanudación poscirugía (h)
Rivaroxabán	Bajo	24
	Alto	48-72
Apixabán	Bajo	24
	Alto	47-72
Dabigatrán	Bajo	24
	Alto	48-72

Fuente: Eriksson et al.¹⁵.**¿Cuándo reiniciar los nuevos anticoagulantes orales en el postoperatorio?**

En procedimientos quirúrgicos con bajo riesgo de sangrado los nuevos anticoagulantes orales se reinician 24 h después de la cirugía, y en aquellas intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico se reanudan 48-72 h posteriores al término de la cirugía (Tabla 6)¹⁴. El uso de terapia puente postoperatoria se reserva para pacientes con muy alto riesgo tromboembólico y/o con incapacidad de tomar fármacos por vía oral.

Reversión del efecto anticoagulante de los nuevos anticoagulantes orales

Frente a un sangrado masivo y/o cirugías de urgencia, es necesaria una reversión rápida y eficaz del efecto anticoagulante de estos fármacos. El PFC es poco útil en estos casos, dado que se requieren dosis muy altas de este hemoderivado ($30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) y más de 24 h para lograr revertir el efecto anticoagulante de estos fármacos.

Por lo anterior, están en pleno desarrollo antídotos específicos para revertir el efecto de los nuevos anticoagulantes orales. Actualmente, se dispone de dos agentes para la reversión del efecto de estos medicamentos:

- Idarucizumab: fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad por dabigatrán. En octubre de 2015 este fármaco fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como antídoto específico de este anticoagulante frente a hemorragias potencialmente mortales y/o cirugías de urgencia²¹.
- Andexanet alfa: derivado recombinante modificado del factor Xa, en desarrollo como agente de reversión directa de anticoagulantes inhibidores del factor Xa, como rivaroxaban y apixaban. En los estudios ANNEXA-A y ANNEXA-R este fármaco demostró una rápida y eficaz reversión del efecto anticoagulante de rivaroxaban y apixaban,

sin presentar asociación con eventos adversos relevantes ni fenómenos trombóticos^{22,23}.

Manejo perioperatorio de pacientes con heparina

La heparina es un anticoagulante parenteral indirecto, que actúa mediante la activación y potenciación de la antitrombina III (ATIII), la cual neutraliza la acción de la trombina (factor Ha) y el factor Xa. Específicamente, se une a sitios de lisina de ATIII, produciendo un cambio conformacional en esta molécula, transformándola de un inhibidor de trombina lento a uno de acción rápida^{24,25}. En clínica se utiliza para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica y el tratamiento de la patología tromboembólica aguda²⁴. Existen dos tipos de heparina: HNF y HBPM.

Heparina no fraccionada

La HNF es de mayor peso molecular. El complejo heparina-ATIII inhibe los factores Ha y Xa, siendo el primero 10 veces más sensible a la inhibición que el segundo. Tiene dos vías de administración: intravenosa y subcutánea. La primera tiene mayor biodisponibilidad y menor latencia, por lo que se utiliza en pacientes que necesitan un rápido efecto anticoagulante. La HNF subcutánea se reserva para trombo-profilaxis de pacientes hospitalizados que requieren reposo prolongado. Su excreción tiene dos vías de eliminación: una rápida y saturable, que depende de la unión a receptores endoteliales y macrófagos; y otra de eliminación renal, que es más lenta y corresponde al mayor porcentaje de excreción²⁶. En dosis habituales, su efecto anticoagulante no es lineal y varía según el tipo de enfermedad tromboembólica, por lo que cuando se administra en infusión continua, las dosis deben ajustarse según la monitorización del efecto anticoagulante²⁵. El consenso es monitorizar TTPA, el cual se controla aproximadamente 6 h después del primer bolo de HNF, para luego ajustar la dosis según el valor del examen. El rango anticoagulante terapéutico del TTPA es de 1,5-2,5 veces el control de laboratorio. La Tabla 7 presenta el nomograma de ajuste de dosis de HNF según valores de TTPA. Para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, la dosis de HNF es $80 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ en bolo y luego $18 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ en bomba de infusión continua (BIC). En caso de infarto agudo de miocardio, la dosis es $60 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ en bolo y luego $12 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ en BIC²⁴.

¿Cuándo suspender la heparina no fraccionada?

En pacientes usuarios de HNF en dosis terapéuti-

cas, la infusión intravenosa debe suspenderse 4-5 h previas al procedimiento quirúrgico⁶⁻²⁴. Por otro lado, en usuarios de HNF subcutánea en dosis profilácticas, usualmente utilizando 5.000 U cada 12 h, debe suspenderse 12 h antes de la cirugía²⁶.

¿Cuándo reiniciar la heparina no fraccionada en el postoperatorio?

En procedimientos quirúrgicos con bajo riesgo de sangrado se reinicia 24 h posteriores a la cirugía. En aquellas cirugías con alto riesgo hemorrágico, debe reanudarse 48-72 h posteriores al procedimiento quirúrgico⁶.

Heparina de bajo peso molecular

Las HBPM son fármacos generados por la despolimerización química de la heparina, que resulta en fragmentos de un tercio del tamaño de HNF. Las HBPM tienen mayor capacidad de inhibir al factor-Xa que al IIa, a diferencia de HNF. Con respecto a la farmacocinética, las HBPM tienen una vida media de 3-5 h y una relación dosis-respuesta más predecible que HNF²⁷. Su eliminación es principalmente renal, por lo que su vida media se prolonga en pacientes con insuficiencia renal, no recomendándose usarla en aquellos con aclaramiento de creatinina < 30 ml*min⁻¹. Se administra por vía subcutánea, en dosis ajustadas al peso del paciente en caso de

utilizarla como TACP; o en dosis estándar cuando se usa como tromboprolifaxis, con la única excepción de la tinzaparina en pacientes con alto riesgo trombótico, en la cual esta dosis profiláctica se ajusta por peso. No requiere monitorización de su efecto anticoagulante; sin embargo, algunos autores sugieren monitorizarlo en pacientes obesos, embarazadas y con falla renal²⁵, en los cuales se mide la actividad antifactor Xa.

Las HBPM más utilizadas en clínica, nombre comercial, peso molecular, dosis profiláctica y terapéutica recomendadas se resumen en la Tabla 8.

¿Cuándo suspender las heparinas de bajo peso molecular?

Las HBPM en dosis de TACP deben descontinuar 24 h antes del procedimiento quirúrgico. En aquellas HBPM utilizadas en 2 dosis diarias, debe omitirse la dosis de la noche previa a la cirugía; en cambio, en HBPM cuya administración es una vez al día, debe administrarse la mitad de la dosis de tratamiento 24 h antes del procedimiento quirúrgico.

Las HBPM usadas en dosis profilácticas deben suspenderse 12 h previas a la cirugía^{6,24,27}.

¿Cuándo reiniciar las heparinas de bajo peso molecular en el postoperatorio?

En cirugías de bajo riesgo de sangrado, las

Tabla 7. Protocolo de ajuste de dosis de heparina no fraccionada

TTPK (s)	Repetir dosis en bolo (U)	Detener infusión (min)	Cambiar velocidad de infusión (ml*h ⁻¹)	Control de TTPK
< 50	5.000	0	+3	6 h
50-59	0	0	+3	6 h
60-85	0	0	0	Mañana siguiente
86-95	0	0	-2	Mañana siguiente
96-120	0	30	Reiniciar con -2	6 h
> 120	0	60	Reiniciar con -4	6 h

Se diluyen 25.000 U de HNF en 250 ml de solución fisiológica, quedando una concentración de 100 U*ml⁻¹. HNF: heparina no fraccionada; TTPK: tiempo de tromboplastina parcial con kaolín. Fuente: Hirsh et al.²⁶.

Tabla 8. Tipos de heparina de bajo peso molecular, nombre comercial, peso molecular, dosis profiláctica y terapéutica recomendadas

Fármaco (HBPM)	Nombre comercial	Peso molecular (daltons)	Dosis de profilaxis para bajo riesgo trombótico	Dosis de profilaxis para alto riesgo trombótico	Dosis de tratamiento en ETE
Dalteparina	Fragmín®	5.819	2.500 U c/24 h	5.000 U c/24 h	200 U*kg ⁻¹ c/24 h
Enoxaparina	Clexane®	4.371	20 mg c/24 h	40 mg c/24 h	1 mg*kg ⁻¹ c/12 h
Tinzaparina	Logiparín®	5.866	3.500 U c/24 h	50 U*kg ⁻¹ c/24 h	175 U*kg ⁻¹ c/24 h

ETE: enfermedad tromboembólica; HBPM: heparina de bajo peso molecular. Fuente: Hirsh et al.²⁶.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

HBPM se reinician 24 h posteriores a la cirugía. En cirugías con alto riesgo hemorrágico, deben reanudarse 48-72 h después del procedimiento quirúrgico⁶.

El estudio PROSPECT demostró que el reinicio precoz de las HBPM en dosis terapéuticas, antes de las 24 h postoperatorias, se asocia a un incremento significativo del riesgo de sangrado postoperatorio 2-4 veces mayor, comparado con placebo o HBPM en dosis profilácticas^{23,29}. Por lo anterior, recomendamos reiniciar HBPM en dosis profilácticas para disminuir el riesgo de sangrado postoperatorio, para paulatinamente llegar a las dosis terapéuticas previas a la cirugía.

Reversión del efecto anticoagulante de las heparinas

El efecto de las heparinas se puede revertir con el uso de sulfato de protamina. Esta molécula tiene una vida media de 7 min y se une a la heparina plasmática formando una sal estable, neutralizando su efecto. La unión de heparina a protamina es dependiente de la longitud de la molécula de heparina, siendo mayor en aquellas heparinas de mayor longitud, por lo que la protamina tiene menor efecto en HBPM comparado con HNF.

En las HNF, la dosis de protamina es proporcional a la dosis total de heparina utilizada, lo cual es más fácil de calcular para el bolo único (1 mg de protamina por cada 100 U de HNF).

Para HNF en BIC, el cálculo de la dosis de protamina debe considerar el tiempo transcurrido desde el inicio de la BIC, ya que la vida media de la HNF en infusión es de entre 60-90 min. Una guía sugerida es la siguiente²⁴:

- < 30 min de BIC: 1-1,5 mg de protamina intravenosa por cada 100 U de HNF.
- 30-60 min de BIC: 0,5-0,75 mg de protamina intravenosa por cada 100 U de HNF.
- > 2 h de BIC: 0,25 mg de protamina intravenosa por cada 100 U de HNF.

La dosis recomendada de protamina en HBPM es la siguiente:

- Enoxaparina: 1 mg de protamina intravenosa por cada 1 mg de enoxaparina.
- Dalteparina o tinzaparina: 1 mg de protamina intravenosa por cada 100 U de dalteparina o tinzaparina.

El uso de protamina se reserva para casos en que se necesita reversión urgente del efecto anticoagulante, como cirugías de urgencia o una

hemorragia importante. El riesgo de presentar reacciones adversas severas, como hipotensión arterial y bradicardia significativas, puede minimizarse administrando este fármaco lentamente por vía intravenosa²⁴.

Conclusiones

La alta prevalencia de fenómenos tromboembólicos y eventos cardiovasculares en la población general ha masificado el uso de fármacos anticoagulantes, por lo que el equipo quirúrgico se verá enfrentado cada vez con mayor frecuencia a pacientes que serán intervenidos mediante algún tipo de cirugía y que estén en tratamiento con alguno de estos fármacos. Existen diversas opciones de TAC, como también procedimientos quirúrgicos de toda índole y diferente riesgo de sangrado, por lo que las decisiones en relación con el manejo perioperatorio de estos fármacos deben ser adaptadas a cada paciente en particular y siguiendo las recomendaciones expuestas en esta revisión, teniendo siempre en cuenta el riesgo-beneficio de suspender o no la TAC durante el período perioperatorio.

Esta revisión tuvo como objetivo definir el manejo perioperatorio de pacientes que están en tratamiento con fármacos anticoagulantes orales y/o parenterales, para establecer, según la mejor evidencia disponible en la literatura médica, guías actualizadas y resumidas, destinadas a cirujanos y anestesiólogos tratantes para tomar decisiones informadas al momento de planificar el manejo perioperatorio de una cirugía electiva o de urgencia/emergencia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gleason L, Firedman S. Preoperative management of anticoagulation and antiplatelet agent. *Clin Geriatr Med*. 2014;30:219-27.
- Berkovits A, Aizman A, Zuftiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. *Rev Med Chile*. 2011;139:1347-55 [consultado 14 Feb 2017]. Disponible en: .
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton L J3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-15.
- Manolopoulos VG, Ragia G, Tavridou A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. *Pharmacogenomics*. 2010;11:493-6.
- Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010;104:49-60.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl. 2:e326S-50S.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl. 2:e44S-88S.
- Keeling D, Baglina T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154:311-24.
- Attaya H, Shah ND, Wysokinski WE, van Houten HK, Heit JA, McBane RD 2nd. Outcomes and total costs of outpatient vs inpatient peri procedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valve patients. *Int J Cardiol*. 2013;168:5311-5.
- Eichinger S. Reversing vitamin K antagonists: Making the old new again. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;1:605-11.
- Johansen M, Wikkels A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A. Concentrado de complejo de protrombina para la reversión del tratamiento con antagonistas de vitamina K en pacientes con y sin hemorragia. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet], 2013 [consultado 23 Feb 2017], Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010555/epdf>
- Levy J, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative an intensive care unit setting. *Anesthesiology*. 2013;118:1466-74.
- García D, Libby E, Crowther M. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15-20.
- Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg*. 2014;101:742-9.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
- Strangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259-68.
- Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2012;121:1523-32.
- Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: Implications in the perioperative setting. *Anesthesiology*. 2010;113:726-45.
- Schulman S, Carrier M, Lee AY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, et al. Perioperative management of dabigatran: A prospective cohort study. *Circulation*. 2015;132:167-73.
- SieP, Samama CM, Godier A, Rosencher N, SteibA, Llau JV, et al. Surgery an invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669-76.
- Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomized study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-51.
- Lu G, de Guzmán FR, Hollenback SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulant on by direct and indirect inhibitors factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446-51.
- 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;373:2413-24.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl.:141S-59S.
- Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editores. *Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. p. 837-60.
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V, American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018.
- De Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood*. 1982;60:1251-8.
- Douketis JD, Woods K, Foster GA, Crowther MA. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. *Thromb Haemost*. 2005;94:528-31.
- Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: The Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb and Haemost*. 2007;5:2211-8.