

Manejo de la anticoagulación y tromboprofilaxis en paciente con patología neuroquirúrgica

Consideration of anticoagulation and thromboprophylaxis in neuroanesthesia

Joel Marchant K.^{1*}, John Rijks P.², Mariana Maltes P.³, Sebastián Viguera A.⁴

¹ Anestesiólogo Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción. Profesor Asociado Anestesiología, Departamento de Cirugía, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

² Anestesiólogo Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile.

³ Anestesióloga Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción. Instructora Centro de Entrenamiento de Habilidades Clínicas Servicio de Salud Concepción. Concepción, Chile.

⁴ Neurocirujano Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

Fecha de recepción: 03 de agosto de 2022 / Fecha de aceptación: 10 de octubre de 2022

ABSTRACT

Anesthesiologists are being increasingly confronted to manage anticoagulated patients or those who are under the effect of thromboprophylaxis, they must take care of all aspects needed to ensure a secure perioperative outcome in neurosurgical pathologies.

Key words: Anticoagulants, platelet antiaggregants, thromboprophylaxis, neurosurgery.

RESUMEN

Cada vez es más frecuente que los anestesiólogos nos veamos enfrentados a pacientes que ingresan a pabellón por diversas patologías neuroquirúrgicas mientras se encuentran en tratamiento con terapia anticoagulante y/o tromboprofilaxis.

Palabras clave: Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, tromboprofilaxis, neurocirugía.

Introducción

En neuroanestesia a veces nos vemos enfrentados a pacientes que se encuentran en tratamiento con fármacos que alteran la coagulación, ya sea con fines terapéuticos como en el caso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios o como profilaxis de enfermedad tromboembólica.

El problema se presenta cuando estos pacientes requieren de cirugía electiva, de urgencia o de emergencia por la asociación entre estos tratamientos y el riesgo de sangramiento cerebral y del neuroeje, que ya está basalmente aumentado.

Es importante conocer las diferentes drogas en uso en nuestro país, su farmacocinética y farmacodinamia para tomar una decisión ya sea suspender medicamento y/o antagonizar su efecto si corresponde, con la finalidad de disminuir el riesgo de sangrado y/o trombosis.

Anticoagulantes

Paciente con patología de urgencia

La hemorragia intracraneal, que incluye hemorragia intracerebral, intraventricular, subaracnoidea, subdural y epidural, es una patología potencialmente devastadora cuando se presenta en pacientes que se encuentran utilizando anticoagulantes. La reversión en pacientes con hemorragia intracraneal asociada al uso de anticoagulantes es una emergencia médica, un manejo inadecuado puede determinar aumento en el volumen del hematoma, generando efecto de masa y por ende deterioro neurológico, mayor riesgo de muerte y discapacidad importante en comparación con la ausencia de anticoagulación[1],[2],[3].

Es importante realizar una evaluación clínica detallada de los antecedentes del paciente, el tipo de anticoagulante, hora

jomarcha@udec.cl

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5276-0066>

de ingesta, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, y presencia de patología renal o hepática que pudiese afectar la metabolización y excreción del fármaco. Se deben realizar exámenes que nos orienten a la actividad anticoagulante del fármaco, sin embargo, en caso de que la condición del paciente no lo permita es necesario proceder a la reversión de la anticoagulación basado en los datos sobre la hora y dosis de los fármacos. En todos los pacientes se debe obtener un TP con INR, TTPA, hemograma con recuento plaquetario. En pacientes que se encuentran utilizando fármacos inhibidores del factor II como el dabigatran o inhibidores del Xa como el rivaroxabán, es útil contar con una creatininemia que nos oriente sobre la función renal de nuestro paciente.

Las pruebas de coagulación como el TP e INR son útiles en aquellos pacientes que se encuentran tomando anticoagulantes antagonistas de vitamina K como el acenocumarol y warfarina, en este caso un INR > 1,4 indica actividad anticoagulante. El TTPK se prolonga en pacientes que se encuentran utilizando Heparina no fraccionada. Existen pruebas más específicas, pero no siempre disponibles como tiempo de trombina en caso del dabigatran y actividad anti-factor Xa en el caso de los fármacos que actúan a este nivel.

En relación a dabigatran el tiempo de trombina normal indica ausencia de efecto anticoagulante, mientras que un valor de actividad anti factor X mayor a 30 ngr/ml indica efecto anticoagulante.

Indicación de reversión de anticoagulación

La reversión urgente del anticoagulante está indicada para pacientes que presentan: hemorragia intracerebral aguda (HIC), intraventricular, subaracnoidea o subdural asociada con anticoagulación activa. La hemorragia cerebral independiente de su tipo, puede poner en peligro la vida del paciente, ya sea por extensión de la hemorragia visible en las imágenes cerebrales iniciales, sangrado continuo, aumento de volumen del hematoma, todos eventos que pueden determinar deterioro neurológico, elevación de la presión intracraneal y un resultado funcional deficiente o la muerte[3].

- Medidas generales

La primera medida es suspender el fármaco anticoagulante, además de otros fármacos antitrombóticos que pudiese estar usando el paciente, se debe realizar un control estricto de la PA con el objetivo de mantener PAS < 140-160 mmhg, para evitar un aumento de la hemorragia intracraneal. La transfusión de plaquetas está indicada en pacientes con recuento menor a 100.000 plaquetas[4],[5].

- Medidas específicas según tipo de anticoagulante

Antagonistas de vitamina K: Dentro de estos fármacos se encuentran la warfarina y el acenocumarol cuyo mecanismo es impedir la acción del cofactor de la vitamina K en la activación mediante carboxilación de los factores II, VII, IX y X. En situación de urgencia la indicación es la reposición rápida de vitamina K endovenosa y el uso de concentrado de complejo protrombínico de 4 factores (Octaplex®), en dosis de 1.500 a 2.000 unidades administradas a una velocidad de 100 unidades minuto. En caso de no disponer de este último la indicación puede ser la administración de plasma fresco congelado, el cual propor-

ciona una normalización más lenta del INR, representa mayor cantidad de volumen y tiene las complicaciones propias de las transfusiones[6],[7].

Nuevos anticoagulantes orales.

Dabigatran: Corresponde a un profármaco de bajo peso molecular, inhibidor potente, directo y reversible de la trombina. Su concentración plasmática *peak* se logra a las 2 h después de la administración oral y tiene una vida media de 14 h. Posee eliminación en 80% por vía renal. El mecanismo de acción es mediante la inhibición directa de la trombina por unión a su sitio activo. Si paciente requiere una cirugía urgente y tiene el antecedente de ingesta los últimos 3 a 5 días las alternativas de reversión corresponden por un lado a la administración del antagonista específico el idarucizumab[8],[9] si no se dispone de este último, la administración de concentrado de complejo protrombínico activado (aCCP) o concentrado de complejo protrombínico de 3 o 4 factores (CCP) se recomienda. En nuestro hospital contamos con Octaplex®. El plasma fresco congelado sería una opción en caso de no disponer ninguno de los anteriores.

La dosis de idarucizumab es de 5 g, se puede administrar como dos infusiones consecutivas de 2,5 g o en un bolo de 5 g. Generalmente, no se requiere la administración repetida, pero puede ser necesaria en casos seleccionados (sobredosis, ttpk alterado de forma persistente).

Si no se dispone de idarucizumab, sugerimos administrar aCCP en una dosis de 50 a 80 unidades/kg. El factor VII activado en este producto activa el factor X libre y puede ser suficiente para evitar el efecto del dabigatran y promover la coagulación.

Si no se dispone de aCCP, sería razonable un CCP de 4 o 3 factores a una dosis de 50 unidades/kg.

Otras medidas en caso de que la ingesta sea reciente (últimas dos horas) puede ser la administración de carbón activado.

También se menciona en la literatura, la hemodiálisis como alternativa[10].

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxabán: Estos fármacos ejercen su acción mediante la inhibición selectiva del factor Xa, todos ellos con eliminación renal en distintos porcentajes[11].

En caso de urgencias neuroquirúrgicas la primera alternativa corresponde a la administración del inhibidor selectivo de estos fármacos llamado Adexanet alfa[12],[13], si no se dispone de este, la alternativa es la administración de CCP de 4 factores[14]. Adexanet alfa es una forma recombinante catalíticamente inactiva del factor Xa que actúa como un «señuelo» para unirse y secuestrar el anticoagulante inhibidor del factor Xa. La dosificación depende tanto de la dosis como del tiempo que lleva actuando el inhibidor del factor Xa. La dosis denominada baja se administra como un bolo de 400 mg a 30 mg/min durante 30 minutos, seguido de una infusión de 480 mg administrada a 4 mg/min durante un máximo de 120 minutos. Se utiliza en pacientes que recibieron una dosis menor de inhibidor del factor Xa (rivaroxabán ≤ 10 mg, apixaban ≤ 5 mg) o si han transcurrido ocho horas o más desde la última dosis del inhibidor del factor Xa.

La dosis alta se administra como un bolo de 800 mg a 30 mg/min durante 30 minutos, seguido de una infusión de 960 mg administrada a 8 mg/min durante un máximo de 120 minutos. Esto se usa para aquellos que recibieron una dosis más alta

de inhibidor del factor Xa (rivaroxaban > 10 mg, apixaban > 5 mg) o una dosis desconocida dentro de las ocho horas anteriores.

Si no se dispone de Adexanet alfa, se administra CCP de 4 factores en dosis de 50 u/kg o dosis fija de 2.000 a 2.500 unidades[15]. Otras medidas podrían ser la administración de carbón activado por vía oral en caso de ingesta reciente del fármaco: apixaban seis horas, edoxabán dos horas y rivaroxabán entre seis y ocho horas.

Heparina no fraccionada: Corresponde a un anticoagulante de acción indirecta, el cual actúa uniéndose a la antitrombina y de esta forma produce su activación generando un cambio conformacional. La antitrombina activada acelera la inactivación de los factores IIa, IXa, Xa y XIIa. En casos de requerir su reversión de urgencia el fármaco indicado es la protamina en dosis de 1 mg por cada 100 unidades de heparina. Se debe considerar reducir la dosis de protamina dependiendo del horario en que fue administrada la heparina, algunos autores recomiendan dosis fija de 25 a 50 mg de protamina[16]. La administración se realiza en forma lenta para evitar sus efectos adversos.

Heparina de bajo peso molecular: Mecanismo de acción similar a la heparina no fraccionada, pero con mayor efecto sobre el factor Xa. La recomendación es como primera alternativa la administración de adexanet alfa[17] seguido de protamina, tomando en cuenta que esta última solo logra 60% de inhibición de su efecto a diferencia de la heparina no fraccionada.

Paciente con indicación de cirugía electiva

La cirugía electiva nos da tiempo para suspender el anticoagulante previo al procedimiento, según su comportamiento farmacológico. El acenocumarol tiene una vida media de 8 a 11 h, pero su efecto inhibitorio sobre la vitamina k persiste por 48-72 h, por lo que se debe suspender al menos 72 h previo a la cirugía. En el caso de la warfarina la duración de acción es de 48 a 96 h por lo que, se recomienda la suspensión 5 días previos a la cirugía. Algunos pacientes persisten con un INR > 1,5 previo a la cirugía por lo que pueden requerir suplementación de vitamina k previo a la cirugía teniendo en consideración que la corrección comienza a las 2 h y con efecto máximo a las 24 h[18],[19].

En la mayoría de los pacientes no es necesario realizar terapia puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular con excepción de aquellos que tienen un alto riesgo tromboembólico, dentro de este grupo se encuentran: trombofilia documentada, FA con historia de embolismo, FA con prótesis valvular mecánica, prótesis valvular mecánica hace menos de tres meses[20],[21],[22]. En el caso particular del paciente neuroquirúrgico no existe mucha evidencia al respecto acerca de la seguridad del traslape, pero se ha sugerido que la dosis profiláctica de HBPM posoperatoria administrada a las 12-24 de una craneotomía es segura[23]. En el caso de dosis terapéuticas de HBPM la última dosis debe ser administrada 24 h previo a la cirugía, se ha descrito mayor incidencia de hemorragias en los casos de pacientes en tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas[21], por lo que no parece segura su administración en un período cercano a la cirugía tanto intracraneal como espinal[24].

En el caso de los nuevos anticoagulantes orales, tanto el dabigatran como el grupo de los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) al tener una fracción importante que se elimina por vía renal es necesario considerar la función renal del paciente previo a la suspensión. En general, las cirugías intracraneales y neuroaxiales se consideran cirugías con un riesgo de sangrado alto, por lo que se recomienda la suspensión de estos anticoagulantes previamente. Se resume la pauta recomendada en Tablas 1 y 2[25],[26].

Tabla 1. Manejo de urgencias

Anticoagulante	Conducta
Antagonistas de Vit K	- Suspender anticoagulante - CCP 4 factores - PFC
Antagonistas del Factor Xa	- Adexanet alfa - CCP 4 factores - PFC
Antagonistas de trombina	- Idarucizumab - CCP 4 factores - PFC

Tabla 2

Anticoagulante	Función renal y dosis	Tiempo de suspensión
Dabigatran	Clearence creatinina > 50 mL/min Dosis de 150 mg dos veces al día	> 48 h
	Clearence creatinina 30 a 50 mL/min Dosis de 150 mg dos veces al día	> 96 h
Rivaroxabán	Clearence creatinina > 50 mL/min Dosis de 20 mg una vez al día	> 48 h
	Clearence creatinina 30 a 50 mL/min Dosis de 15 mg una vez al día	
Apixabán	Clearence creatinina > 50 mL/min Dosis de 5 mg dos veces al día	> 48 h
	Clearence creatinina 30 a 50 mL/min Dosis de 2,5 mg dos veces al día	
Edoxabán	Clearence creatinina > 50 mL/min Dosis de 60 mg una vez al día	> 48 h
	Clearence creatinina < 50 mL/min Dosis de 30 mg una vez al día	

Tromboprofilaxis

La enfermedad tromboembólica venosa que abarca tanto la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes hospitalizados que puede disminuirse con una adecuada profilaxis.

Los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos intracraneales tienen un riesgo moderado-alto de TVP y EP y está relacionado con su enfermedad de base, el tipo de procedimiento quirúrgico y el estado de salud previo. La incidencia de TVP en pacientes neuroquirúrgicos es elevada, cuando es diagnosticada mediante uso de Doppler de miembros inferiores, puede llegar a una incidencia del 50%, en pacientes con cirugía intracraneal puede ser sintomática en 31%[27],[28].

Los pacientes que tienen el riesgo más alto de enfermedad tromboembólica son los sometidos a craneotomías por lesiones tumorales[29],[30], y riesgo moderado para las craneotomías de otras causas[31]. Por otro lado, los pacientes con intervenciones quirúrgicas sobre la columna vertebral también tienen factores de riesgo derivados del propio procedimiento como la posición en prono con flexión de caderas y rodillas o la propia manipulación espinal.

Por lo tanto, vamos a tener factores de riesgo propios del paciente, donde la presencia de uno de ellos es indicación de

tromboprofilaxis (Tabla 3)[32],[33],[34],[35], o se va a indicar una pauta dependiendo de sus factores de riesgo independientemente del procedimiento (Tabla 4).

Con respecto al tipo de cirugía la craneotomía es indicación de tromboprofilaxis por sí sola. En el caso de cirugía espinal el riesgo de sangrado se estima inferior al 0,5%[36]. Una mención especial merece la cirugía cervical espinal mediante abordaje anterior. A pesar de que la incidencia de hematoma es baja (0,2%-1,9%)[37], es una complicación grave por el riesgo de compromiso de la vía aérea. Para los pacientes sometidos tanto a cirugía espinal sin factores de riesgo o con 1-2 factores de riesgo está indicada la administración de heparina de bajo peso molecular posoperatoria a las 12 h de la intervención a dosis profiláctica (grado 2C) o utilización óptima de compresión neumática intermitente (CNI) perioperatorio (grado 2C). Cuando están presentes tres o más factores de riesgo, está indicada la combinación de una profilaxis mecánica en forma de CNI más HBPM posoperatoria a las 12 h de la intervención, grado 2C. En este caso como alternativa a la CNI se pueden utilizar las medias elásticas de compresión gradual (MECG,) grado 2D. En el caso de cirugía espinal por abordaje anterior con complejidad en la técnica quirúrgica, es preferible el empleo óptimo de CNI sobre la tromboprofilaxis farmacológica[35].

Tipos de tromboprofilaxis

Tromboprofilaxis mecánica

Es el método más seguro para cirugía con alto riesgo de sangrado. Incluye:

Medias elásticas de compresión gradual (MECG): es el método más instaurado, sin embargo, su beneficio no está claramente demostrado y solo existen estudios débiles que avalan su uso[38].

Compresión Neumática Intermitente (CNI): previenen la trombosis venosa por un doble mecanismo. Uno mecánico al aumentar el flujo sanguíneo de las venas de los miembros inferiores, y otro tisular, al favorecer la fibrinólisis endógena debido a un aumento del activador tisular del plasminógeno, al disminuir los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1[39]. Además, también disminuyen la actividad plaquetaria. Reducen el riesgo de TVP en 64%[40]. El momento de inicio recomendable de la CNI es inmediatamente antes de la cirugía, y se debe continuar hasta que el paciente esté totalmente ambulatorio, siendo el período óptimo de utilización de la CNI en 18 h al día[41].

Constituye una buena terapia puente para el inicio de la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes neuroquirúrgicos de alto riesgo trombótico[39].

Tabla 3

F.R relacionados con el paciente

Edad > 40 años
Edad > 60 años (2 puntos)
Historia de TVP o EP
Trombofilia
Inmovilidad o paresia de EEII
IMC > 30
Historia familiar de trombofilia o TVP/TEP
Tabaquismo
Embarazo
Terapia estrogénica
Insuficiencia venosa crónica/várices
Insuficiencia cardíaca congestiva
Accidente cerebrovascular
Trauma mayor en EEII
Enfermedad mieloproliferativa
Cirugía reciente
Síndrome nefrótico
Vasculitis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Catéter venoso central
Arterioesclerosis
Cirugía > 4 h

Tabla 4

	Menos de 3 factores de riesgo	3 o más factores de riesgo
Cirugía espinal	HBPM postoperatoria 12 h o CNI	CNI + HBPM posoperatoria 12 h MECG (alternativa a CNI)
Craneotomía	CNI	CNI + HBPM posoperatoria 48 h MECG (alternativa a CNI)

Tromboprofilaxis farmacológica

A diferencia de la tromboprofilaxis mecánica, la profilaxis farmacológica de la TVP con heparina, especialmente con HBPM ha sido más estudiada. Se recomienda la HBPM en los casos de mayor riesgo de TVP como craneotomías por procesos tumorales que, por otra parte, son mayoría[35]. Respecto al uso posoperatorio de HBPM a las 24 h de la intervención, se considera segura[42],[43] si bien dado que el período crítico para el desarrollo de un hematoma intracraneal posoperatorio es de 2 días tras la craneotomía[44], parece razonable respetar este intervalo de seguridad.

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios de mayor uso en Chile son la aspirina (AAS) y las tienopiridinas, siendo el clopidogrel el fármaco más utilizado en este grupo. El enfrentamiento perioperatorio de estos fármacos está supeditado al riesgo trombotico individual de cada paciente y al riesgo hemorrágico de cada cirugía.

Cirugía electiva

En general las cirugías intracraneales y de columna donde existe invasión del canal medular se consideran alto riesgo de sangrado por lo que la conducta frente a cirugía electiva va a ser recomendar la suspensión de estos fármacos en los días previos[44],[45],[46]. Un caso problemático es el de los pacientes con instalación de *stent* coronario reciente donde el riesgo trombotico es muy alto al suspender los antiagregantes, en estos casos se debe discutir sobre la posibilidad de aplazar la cirugía, sin embargo, el riesgo hemorrágico es inaceptable. La recomendación para aspirina y clopidogrel (Tabla 5).

Los nuevos antiagregantes plaquetarios, el prasugrel y el ticagrelol, son más potentes, más rápidos y con un efecto más consistente que el clopidogrel. No hay estudios sobre su manejo perioperatorio en cirugía no cardíaca[47],[48].

En el caso del ticagrelol (inhibidor reversible del receptor P2Y₁₂) se sostiene que el manejo debe ser similar al del clopidogrel. En cambio, con el prasugrel al tratarse de un inhibidor irreversible de este mismo receptor, el margen de seguridad debe ampliarse hasta los 7 días[49].

Cirugía de urgencia

Un estudio retrospectivo sobre 626 pacientes con TEC demuestra que un recuento plaquetario < 100.000 se comporta como un factor de riesgo independiente de mortalidad (riesgo de mortalidad 9 veces mayor)[50]. La transfusión preoperatoria

de plaquetas ha sido evaluada sin que por el momento exista evidencia de que esta práctica influya en la morbimortalidad de pacientes antiagregados con TEC o controle el tamaño del hematoma cerebral[51]. Existe consenso de expertos para recomendar la transfusión de plaquetas en caso de sangrado, no de manera profiláctica, aunque no hay evidencia de que revierta el efecto del clopidogrel[52]. La administración de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, la desmopresina o el factor FVIIa (FVIIa) también pueden ser considerados.

En caso de sangrado atribuible a los antiagregantes plaquetarios se recomienda:

- Transfundir 1 unidad de plaquetas por cada 5-10 kg de peso del paciente, una vez eliminado el fármaco circulante del plasma (aspirina 20 min y clopidogrel 8 h).
- Evaluar la administración de algún fármaco prohemostático, como: desmopresina (0,3 µg·kg⁻¹ vía endovenosa durante 20-30 min).
- Ácido tranexámico (10 mg·kg⁻¹ en bolo, seguido de infusión endovenosa continua de 1 mg·kg⁻¹·h⁻¹).
- Factor VII activado recombinante 90 µg·kg⁻¹. Se puede repetir esta dosis en 2-3 h si persiste la hemorragia[53]. Sin embargo, hay que tener en consideración que el uso de factor VII activado recombinante aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, relacionados principalmente con la edad del paciente (≥ 65 años) y con el uso de dosis más altas de esta droga[53].

Conclusiones

El manejo de anticoagulantes y antiagregantes en el paciente neuroquirúrgico es una materia en desarrollo, en la actualidad faltan estudios que nos brinden evidencia de alto grado para hacer recomendaciones más certeras frente a la conducta a seguir en las diferentes situaciones tanto de cirugía de urgencia o cirugía electiva. En nuestra práctica clínica hemos aplicado las pautas existentes en la actualidad con buenos resultados.

Referencias

1. Mina AA, Bair HA, Howells GA, Bendick PJ. Complications of preinjury warfarin use in the trauma patient. *J Trauma*. 2003 May;54(5):842-7. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000063271.05829.15> PMID:12777897
2. Mina AA, Knipfer JF, Park DY, Bair HA, Howells GA, Bendick PJ. Intracranial complications of preinjury anticoagulation in trauma patients with head injury. *J Trauma*. 2002 Oct;53(4):668-72. <https://doi.org/10.1097/00005373-200210000-00008> PMID:12394864
3. Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, Atallah S, Groysman LI, Yu W. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Feb;50(2):529-36. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023840> PMID:30636573
4. Schnüriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2010 Apr;68(4):881-5. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181d3cc58> PMID:20386283
5. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, So-

Tabla 5

Prevención	AAS	Clopidogrel	AAS + Clopidogrel
1ª	Interrupción 7 días	Interrupción 7 días	No existe
2ª	Interrupción 2-5 días	Interrupción 3-5 días	Interrupción 3-5 días

- besky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015 Feb;313(8):824–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0846> PMID:25710659
6. Ageno 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 Feb;141(2 Suppl):e44S–88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292> PMID:22315269
 7. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018 Nov;2(22):3257–91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893> PMID:30482765
 8. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000> PMID:26095746
 9. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(5):431–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278> PMID:28693366
 10. Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Mar;61(3):487–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.047> PMID:23219111
 11. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*. 2014 Feb;123(8):1152–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-529784> PMID:24385535
 12. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec;70(24):3042–67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085> PMID:29203195
 13. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al.; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr;380(14):1326–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051> PMID:30730782
 14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528>
 15. Bourdin M, Perrotin D, Mathieu O, Herve T, Depasse F, Lu G, et al. Measuring residual anti-Xa activity of direct factor Xa inhibitors after reversal with andexanet alfa. *Int J Lab Hematol*. 2021 Aug;43(4):795–801. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13591> PMID:34092030
 16. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016 Feb;24(1):6–46. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0222-x> PMID:26714677
 17. Panos NG, Cook AM, John S, Jones GM, Kelly H, Choi RK, et al.; Neurocritical Care Society (NCS) Pharmacy Study Group. Factor Xa Inhibitor-Related Intracranial Hemorrhage: Results From a Multicenter, Observational Cohort Receiving Prothrombin Complex Concentrates. *Circulation*. 2020 May;141(21):1681–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045769> PMID:32264698
 18. Beshay JE, Morgan H, Madden C, Yu W, Sarode R. Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 2010 Feb;112(2):307–18. <https://doi.org/10.3171/2009.7.JNS0982> PMID:19663548
 19. Gordon JL, Fabian TC, Lee MD, Dugdale M. Anticoagulant and antiplatelet medications encountered in emergency surgery patients: a review of reversal strategies. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Sep;75(3):475–86. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182a07391> PMID:24089118
 20. Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L, et al.; Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation*. 2009 Jun;119(22):2920–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.823211> PMID:19470892
 21. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012 Sep;126(13):1630–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221> PMID:22912386
 22. Spyropoulos AC. Bridging therapy and oral anticoagulation: current and future prospects. *Curr Opin Hematol*. 2010 Sep;17(5):444–9. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e31832833c077b> PMID:20613508
 23. Niemi T, Silvasti-Lundell M, Armstrong E, Hernesniemi J. The Janus face of thromboprophylaxis in patients with high risk for both thrombosis and bleeding during intracranial surgery: report of five exemplary cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Oct;151(10):1289–94. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0419-x> PMID:19513580
 24. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Postoperative spinal epidural hematoma: a systematic review. *Spine*. 2010 May;35(10):E413–20. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181d9bb77> PMID:20431474
 25. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e24S.
 26. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018 Nov;2(22):3257–91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893> PMID:30482765
 27. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009 May;110(5):1010–4. <https://doi.org/10.3171/2008.9.JNS08107> PMID:19133755
 28. Dermody M, Alessi-Chinetti J, Iafrati MD, Estes JM. The utility of screening for deep venous thrombosis in asymptomatic, non-ambulatory neurosurgical patients. *J Vasc Surg*. 2011 May;53(5):1309–15. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.115> PMID:21215569
 29. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest*. 2008

- Aug;134(2):237–49. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0023> PMID:18641095
30. Scudday T, Brasel K, Webb T, Codner P, Somberg L, Weigelt J, et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *J Am Coll Surg.* 2011 Jul;213(1):148–53. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.027> PMID:21459632
 31. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar;160(6):809–15. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809> PMID:10737280
 32. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 Jun;162(11):1245–8. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1245> PMID:12038942
 33. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun;107(23 Suppl 1):I9–16. PMID:12814980
 34. Blann AD, Lip GY. Venous thromboembolism. *BMJ.* 2006 Jan;332(7535):215–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7535.215> PMID:16439400
 35. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S–77S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297> PMID:22315263
 36. Palumbo MA, Aidlen JP, Daniels AH, Thakur NA, Caiati J. Airway compromise due to wound hematoma following anterior cervical spine surgery. *Open Orthop J.* 2012;6(1):108–13. <https://doi.org/10.2174/1874325001206010108> PMID:22431955
 37. Samama CM, Godier A. Perioperative deep vein thrombosis prevention: what works, what does not work and does it improve outcome? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011 Apr;24(2):166–70. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328343cd4b> PMID:21252650
 38. Comerota AJ. Intermittent pneumatic compression: physiologic and clinical basis to improve management of venous leg ulcers. *J Vasc Surg.* 2011 Apr;53(4):1121–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.059> PMID:21050701
 39. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, Bagent C. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess.* 2005 Dec;9(49):iii-iv, ix-x, 1-78. <https://doi.org/10.3310/hta9490>.
 40. Sobieraj-Teague M, Hirsh J, Yip G, Gastaldo F, Stokes T, Sloane D, et al. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in high-risk neurosurgical patients. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb;10(2):229–35. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04598.x> PMID:22188037
 41. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation.* 2013 Aug;128(9):1003–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002690> PMID:23852609
 42. Raslan AM, Fields JD, Bhardwaj A. Prophylaxis for venous thromboembolism in neurocritical care: a critical appraisal. *Neurocrit Care.* 2010 Apr;12(2):297–309. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9316-7> PMID:20033354
 43. Patel PA, Lane B, Augoustides JG. Progress in platelet blockers: the target is the P2Y12 receptor. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Jun;27(3):620–4. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.01.008> PMID:23672863
 44. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al.; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec;48(12):2584–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.026> PMID:17174201
 45. Ferraris VA, Bernard AC, Hyde B, Kearney PA. The impact of antiplatelet drugs on trauma outcomes. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Aug;73(2):492–7. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31825b85f1> PMID:23019676
 46. Oprea AD, Popescu WM. ADP-receptor inhibitors in the perioperative period: the good, the bad, and the ugly. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Aug;27(4):779–95. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.11.014> PMID:23648080
 47. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg.* 2011 Feb;112(2):292–318. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318203f38d> PMID:21212258
 48. 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. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b> PMID:23656742
 49. Schnüriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* 2010 Apr;68(4):881–5. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181d3cc58> PMID:20386283
 50. Campbell PG, Sen A, Yadla S, Jabbour P, Jallo J. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg.* 2010;74(2-3):279–85. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.05.030> PMID:21492561
 51. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery 2007 Oct 23;116(17):e418-99
 52. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llaú JV; Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación) (versión corta). *Rev Esp Anestesiología y Reanimación.* 2011 Apr;58(4):243–50. [https://doi.org/10.1016/S0034-9356\(11\)70047-0](https://doi.org/10.1016/S0034-9356(11)70047-0) PMID:21608281
 53. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010 Nov;363(19):1791–800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006221> PMID:21047223