



Nuevos Anticoagulantes en el Paciente Neuroquirúrgico

New Anticoagulants in the Neurosurgical Patient

¹Octavio Mejía-Arguelles, ¹Médico Neuroanestesiólogo en Grupo de Neurociencias San Luis Potosí. SLP.

²Carmen María Chávez-Piña, Médica Neuroanestesióloga adscrita al servicio de Neuroanestesia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr Manuel Velasco Suárez". San Luis Potosí. SLP.

Anestesia en México 2020; 32(3):

Fecha de recepción marzo 2020

Fecha de aceptación abril 2020

Fecha de publicación septiembre 2020

droctaviomejia@gmail.com

Resumen

La anticoagulación se utiliza principalmente para evitar eventos tromboticos venosos y arteriales, con indicaciones múltiples. El paciente neuroquirúrgico es considerado de alto riesgo de sangrado. En todo el mundo hay cada año 13.8 millones de nuevos casos neuroquirúrgicos. La FDA en U.S.A ha aprobado un inhibidor directo de trombina y dos inhibidores del factor Xa específicamente para prevención de eventos vasculares cerebrales. Estos nuevos anticoagulantes tienen la ventaja de administrarse a dosis fijas, menos interacciones farmacológicas, inicio de acción y no requerir monitoreo con pruebas de laboratorio. Los tiempos de coagulación (TTP y TP) están diseñados para evaluar deficiencias de factores de coagulación y reflejan el tiempo hasta la generación inicial de trombina, pero no reflejan toda la actividad subsecuente

de la coagulación. Las pruebas viscoelásticas son métodos de evaluación global de la coagulación que permiten evaluar rápidamente todas las fases de la hemostasia.

En situación de urgencia, se debe revertir la anticoagulación.

En el postoperatorio, debe hacerse un balance entre el riesgo de sangrado y el riesgo de trombosis previo a reiniciar terapia de anticoagulación.

Palabras clave: anticoagulantes, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, neurocirugía.

Abstract

Long-term anticoagulation is mainly used to prevent venous and arterial thrombotic events, with multiple indications. Neurosurgical patients are considered at



high bleeding risk, and every year there are 13.8 million new neurosurgical cases worldwide.

FDA has approved a direct thrombin inhibitor (Dabigatran) and two factor Xa inhibitors (Rivaroxaban and Apixaban) specifically for the prevention of stroke. These new anticoagulants have the advantage of being administered at fixed doses, less pharmacological interactions compared to warfarin, short onset time, and they do not require periodically monitoring.

Standard coagulation tests (PTT and PT) were designed to assess coagulation factor deficiencies from the start to initial thrombin generation, but they do not reflect all subsequent coagulation activity. Viscoelastic assays are methods of global evaluation of coagulation biology that allow rapid evaluation of all phases of hemostasis.

In an urgent situation, anticoagulation should be reversed. *Idarucizumab*, a monoclonal antibody fragment that binds to dabigatran was approved in 2015 by the FDA. Andexanet alfa is a factor Xa analogue approved by the FDA in 2018 as an antidote for factor Xa inhibitors.

In the postoperative period, we must assess the risk of bleeding and the risk of thrombotic events prior to restarting anticoagulation therapy.

Keywords: anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, neurosurgery

Introducción

La anticoagulación a largo plazo se utiliza para evitar la propagación de trombos y evitar el desarrollo de condiciones mórbidas, asociadas como isquemia cerebral, embolismo pulmonar, enfermedad isquémica cardíaca o compromiso de extremidades. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente y representa un problema de salud pública debido al riesgo que representa para muerte, falla cardíaca y eventos tromboembólicos (1). En el 2010, se estimó que existían 33.5 millones de personas con FA y representaba el 1% del presupuesto en salud. En los Estados Unidos, la prevalencia de FA en 2005 fue de 3.03 millones, con un

incremento proyectado para 2050 de 7.56 millones (2). El Estudio *Framingham* estima el riesgo de desarrollar FA durante la vida en 26% para varones y 23% para mujeres en edad de 40 a 95 años (3). El manejo de esta entidad se basa en evitar secuelas secundarias a tromboembolismo por medio de anticoagulación (1). Los pacientes con FA tienen un riesgo de cinco veces más que la población general de "stroke", y los anticoagulantes orales lo disminuyen por dos tercios (4). La trombosis venosa profunda (TVP) y Tromboembolia Pulmonar (TEP) son otra causa importante de anticoagulación, ya que son la principal causa de muerte intrahospitalaria prevenible, representando hasta el 10% de todas las muertes hospitalarias. Los pacientes hospitalizados son otro grupo en riesgo, ya que existe evidencia de que persisten con riesgo incrementado de alteraciones trombóticas hasta por 30 días posteriores a su alta (5).

Además de la FA y los eventos trombóticos venosos, existen otros factores de riesgo de tromboembolismo descritos en la escala de *CHA₂DS₂-VASc* como: Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad mayor a 75 años, diabetes mellitus, enfermedad vascular cerebral ó ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica y sexo femenino. La evidencia sugiere iniciar anticoagulación con puntajes de dos ó más (1).

Paciente neuroquirúrgico

Un estudio publicado en Japón con pacientes sometidos a cirugía de columna entre 2004 y 2015 con un total de 45,831 cirugías encontró un incremento de 1.9 veces en el número de cirugías en 12 años, además de aumento en la edad de los pacientes de 54.6 años en 2004 a 63.7 años en 2015 ($p < 0.05$) (6). Otro estudio por *Thirukumaran* que incluyó 47,132 cirugías de columna lumbar a lo largo de 14 años encontró un incremento en cirugías de fusión lumbar de 4.33 veces a lo largo del estudio (7). *Imajo* describió un incremento del 79.7% en enfermedad degenerativa espinal(8). Grotle y colaboradores describieron incremento del 54%, de 78 a



120 por 100,000 habitantes de 1999 a 2013. Además de que la cirugía entre pacientes mayores de 75 años aumentó por un factor de cinco veces en el periodo de 15 años que abarcó el estudio (9).

Cada año hay 13.8 millones de nuevos casos neuroquirúrgicos en todo el mundo. El traumatismo craneoencefálico, tumores, hidrocefalia y accidente cerebrovascular constituyen la mayoría del volumen neuroquirúrgico a nivel mundial (10).

Fisiología de la Coagulación.

La hemostasia es un proceso celular altamente regulado por la expresión diferente de los factores procoagulantes y anticoagulantes en las células endoteliales a lo largo de la vasculatura. El cerebro exhibe mecanismos únicos de regulación hemostática que favorecen una mayor actividad de la vía del factor tisular para proteger contra la hemorragia a expensas de un mayor riesgo trombotico. Aunque el modelo clásico de “*cascada*” (**fig. 1**) es útil para interpretar tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de protrombina (TP), ninguno de estos estudios refleja adecuadamente la complejidad de la hemostasia in vivo (11). Este modelo fue descrito en 1964 y describe dos vías, sin tomar en cuenta las vías anticoagulantes que intervienen en la formación de trombina (11), por lo que sólo se utilizará para esquematizar el sitio de acción de los anticoagulantes orales directos (**AODs**).

La respuesta hemostática se divide en dos etapas concomitantes e interdependientes, denominadas hemostasia primaria y secundaria. La primera es iniciada por lesión vascular que lleva a vasoconstricción y exposición de la matriz subendotelial. Las plaquetas rápidamente se adhieren al sitio de lesión, donde se activan y se agregan para formar un coágulo temporal. La hemostasia secundaria involucra la activación de la cascada de coagulación para facilitar la producción de trombina en cantidad suficiente para adherir fibrinógeno

y estabilizar el tapón plaquetario. Adicionalmente la trombina dispara sistemas anticoagulantes y fibrinolíticos que limitan la respuesta hemostática, simultáneamente al mantenimiento de la integridad del coágulo por suficiente tiempo para asegurar la reparación de la lesión (11). Estos factores incluyen a la proteína C con función anticoagulante, además de los factores VIII y V que aceleran la formación de trombina. El coágulo se forma y se rompe simultáneamente en un proceso dinámico (12).

El modelo más aceptado de la coagulación es el modelo celular, un proceso en el cual se expresan diferentes receptores y proteínas procoagulantes y anticoagulantes en tres diferentes etapas que se sobreponen constantemente: iniciación, amplificación y propagación. El TP evalúa los factores involucrados en la iniciación, mientras el TTPa evalúa los factores de la etapa de propagación (11).

De acuerdo a la visión más actual de la coagulación, la trombina (FIIa) es la enzima clave para catalizar la formación de fibrina directamente, la activación plaquetaria y el refuerzo de trombina necesario para la amplificación de la cascada de coagulación (Fig. 2) (13). La inhibición de la trombina ó el FXa resulta en inhibición importante de la coagulación, debido a su papel central en la fisiopatología de la hemostasia (13).

Figura 1: Cascada de coagulación: Modificado de (29)

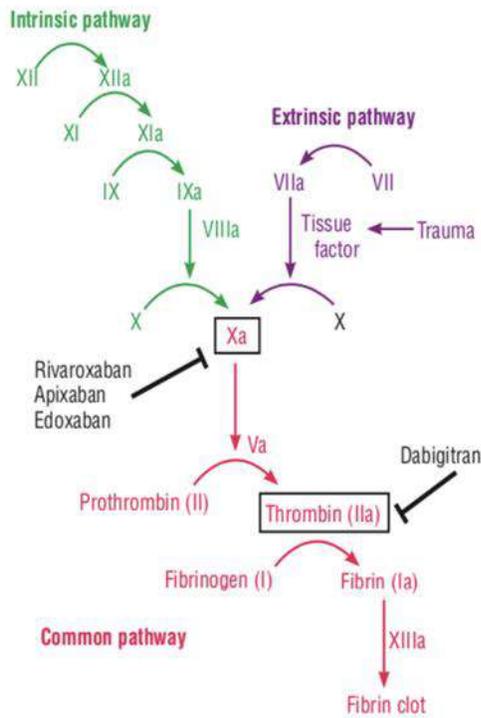
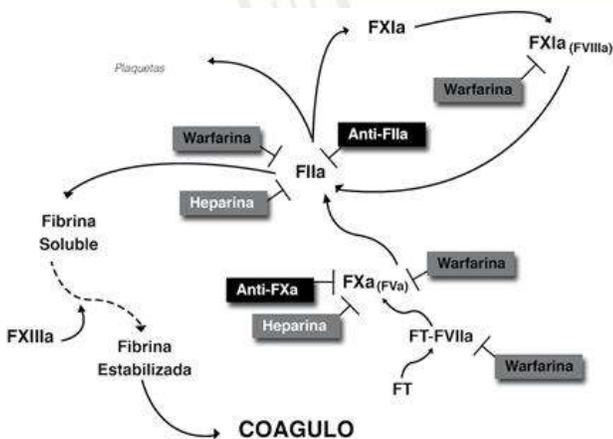


Figura 2: Amplificación de la cascada de coagulación: Modificado de (13).



La warfarina, un fármaco que reduce el epóxido de Vitamina K, paso clave en la formación de factores de coagulación, fue aprobada por primera vez para su uso en 1954. Su mecanismo de acción inhibe de manera competitiva la síntesis de factores K-dependientes de coagulación (II, VII, XI y X, así como proteínas C y S)(4). Se toma por vía oral y tienen efecto anticoagulante prolongado, pero se requieren entre dos y cinco días para lograr el efecto esperado (13).

Por décadas fue la única opción de anticoagulación, entre 1980 y 1990 demostró reducir el riesgo de eventos isquémicos asociados a FA hasta en un 62%. Sin embargo, entre 2007 y 2009 se encontró que estaba implicada en una tercera parte de las hospitalizaciones a urgencias por efectos adversos a fármacos (4). El riesgo de hemorragia asociada a warfarina correlaciona con el nivel de anticoagulación medido por el INR (*International Normalized Ratio*, por sus cifras en inglés), aumentando 1.43 veces por cada incremento de 0.5 unidades de INR (4).

En el 2011, continuaba dentro de los 25 fármacos más prescritos en los Estados Unidos. La dificultad para lograr dosis terapéuticas y los riesgos de hemorragia, aunados a la amplia gama de interacciones farmacológicas, llevaron al desarrollo de nuevos anticoagulantes con perfiles más eficaces y seguros (4,13).

Los inconvenientes más comunes para el uso de warfarina incluyen su lento inicio de acción, ventana terapéutica estrecha, efecto impredecible, necesidad de monitoreo con INR, precauciones dietéticas por interacciones y la necesidad de puenteo con Heparina de bajo peso molecular previo a procedimientos invasivos (14).

Uno de cada tres pacientes utilizando warfarina, también toman estatinas. Debido a su metabolismo por CYP3A4 y CYP2C9 alteran el metabolismo de la warfarina, incrementando TP e INR, especialmente atorvastatina y simvastatina (15).

Warfarina



Nuevos Anticoagulantes

La agencia de administración de medicamentos y alimentos (**FDA**) ha aprobado un inhibidor directo de trombina (dabigatrán) e inhibidores del factor Xa como **Rivaroxaban** y **Apixaban** específicamente para prevención de eventos vasculares cerebrales (1).

Estudios multicéntricos como “**The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)**”, **Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)**, y **Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)** demostraron incremento en prevención de eventos cerebrales embólicos ó no inferioridad comparado con warfarina, además de disminución de riesgo para eventos de sangrado. Los tres agentes demostraron tasas estadísticamente significativas menores de hemorragia comparados con warfarina (1). **El dabigatrán** en dosis de 110 mg/12 horas es equivalente a la warfarina respecto a la eficacia y superior en cuanto a la seguridad. A dosis de 150 mg/12 horas es más eficaz que la warfarina para la prevención de tromboembolia, con seguridad similar a la de la warfarina. *El ARISTOTLE* proporciona evidencia de la seguridad y eficacia del **apixaban** en pacientes dentro de un amplio rango de peso (desde ≤ 60 kg a >120 kg). La superioridad en eficacia y seguridad de apixaban vs warfarina persiste en todos los grupos de peso, con reducciones aún mayores en el sangrado en pacientes con FA. Por lo tanto, **apixaban** parece ser apropiado para pacientes con FA, independientemente del peso corporal. *El ROCKET-AF* demostró que **Rivaroxaban** representa una alternativa eficaz a la **warfarina** en pacientes con alto riesgo embólico con FA, sin embargo requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia

renal moderada (16–18). Una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2014 por *Ruff y colaboradores*, combinó los resultados de los cuatro anticoagulantes orales directos (**AOD**) en 71 683 pacientes de tres estudios multicéntricos. Evaluaron ictus y eventos embólicos, evento vascular cerebral (EVC) isquémico y hemorrágico, mortalidad por todas las causas, infarto agudo del miocardio (IAM), sangrado mayor, hemorragia intracraneal y gastrointestinal. Encontraron reducción de eventos embólicos del 19% comparado con warfarina (RR 0.81, 95% CI 0.73–0.91; $p < 0.0001$), y de eventos vasculares cerebrales hemorrágicos (0.49, 0.38–0.64; $p < 0.0001$). Se redujo significativamente la mortalidad por todas las causas (0.90, 0.85–0.95; $p = 0.0003$) y la hemorragia intracraneal (0.48, 0.39–0.59; $p < 0.0001$), pero incrementó el sangrado gastrointestinal (1.25, 1.01–1.55; $p = 0.04$). Los regímenes de AOD a dosis bajas demostraron eventos embólicos similares a los de warfarina (1.03, 0.84–1.27; $p = 0.74$), así como un perfil de sangrado más favorable (0.65, 0.43–1.00; $p = 0.05$), pero un incremento en EVC isquémico (1.28, 1.02–1.60; $p = 0.045$)(19).

Diferentes estudios han comparado dabigatran, **rivaroxaban ó apixaban** con **warfarina** para prevención de EVC en pacientes con FA. El riesgo de sangrado mayor es significativamente menor con apixaban comparado con warfarina, y no hay diferencia significativa con los demás AODs (20).

Como grupo, tienen la ventaja de administrarse a dosis fijas, inicio de acción corto (1-3 horas posterior a su ingesta) y que no se requiere monitoreo con pruebas de laboratorio. Además tienen menos interacciones farmacológicas: Warfarina > Rivaroxaban > Apixaban > Dabigatrán (13). En la (Tabla 1) se resumen sus principales características farmacocinéticas, comparadas con heparinas de bajo peso molecular y warfarina. En la (Tabla 2) sus cambios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 1: Características de AODs comparados con Warfarina y Heparinas



Característica	Oral					Parenteral			
	Warfarina	Dabigatrán	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Heparina No Fraccionada (S.C./I.V.)	Heparina de Bajo Peso Molecular (S.C.)	Fondaparinux (S.C.)	
Mecanismo de acción	Antagonista Vitamina K	Inhibición Directa de IIa	Inhibición directa de Xa	Inhibición directa de Xa	Inhibición directa de Xa	Inhibición directa de Xa=IIa	Inhibición directa de Xa>IIa	Inhibición directa de Xa	
Biodisponibilidad (%)	80	6	66	62	80	30	90	100	
Vida media en plasma	20-60 h	12-14 h	8-15 h	10-14 h	7-10 h	1 h	4 h	17 h	
Duración de acción	48-96 h	48 h	24 h	24 h	24 h	Dosis dependiente	Dosis dependiente	48-96 h	
Tiempo a concentración pico	Variable	2 h	2.5-4 h	1-2 h	1-3 h	4h (s.c.)	3 h	2 h	
Eliminación	Metabolismo hepático	80% renal	25% renal	50% renal	50% renal, 50% hepático	Sistema retículo endotelial	Metabolismo hepático, excreción renal 10%	Renal	
Interacción	CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2	Inhibidores de Glucoproteína-P	CYP3A4, Inhibidores de Glucoproteína-P	Inhibidores de Glucoproteína-P	Inhibidores de CYP3A4 o inductores de Inhibidores de Glucoproteína-P				

Tabla 2: Cambios farmacocinéticos en Insuficiencia Renal de AODs

Característica	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Eliminación renal de fármaco sin cambios (%)	80	36	27
Vida media, por edad (horas)			
Adultos jóvenes y sanos	12-14	5-9	8-15
Adultos mayores	12-14	11-13	*
Vida media, por Función Renal (horas)			
Cl _{cr} > 80 mL/min	14	8	15
Cl _{cr} 50-79 mL/min	17	9	15
Cl _{cr} 30-49 mL/min	19	9	18
Cl _{cr} < 30 mL/min	28	10	17
Dializable	Si	Improbable	improbable

modificada de (20) * sin datos disponibles.



Perioperatorio:

El manejo perioperatorio de los pacientes con AODs debe incluir una evaluación del riesgo de eventos tromboticos al suspender los AODs, comparado con el riesgo relativo de sangrado si se continúa el fármaco (21). Se consideran en alto riesgo trombotico pacientes con válvula mitral protésica, ataque isquémico transitorio ó evento vascular cerebral isquémico en los últimos seis meses, escala CHA₂DS₂-VASc de más de seis, tromboembolismo venoso en los últimos tres meses ó trombofilia severa (21).

A diferencia de los antagonistas de vitamina K, el manejo perioperatorio de los AODs no incluye terapia de puenteo para cubrir el periodo de suspensión del AOD. Se recomienda que se suspenda por dos vidas medias (que quede menos del 25% de la concentración en plasma), ajustado a comorbilidades del paciente, especialmente la función renal (22). A diferencia de lo previamente reportado, en el estudio de Croci et. al. en el que se incluyeron 2777 pacientes operados de columna, 82 de ellos tratados con nuevos anticoagulantes, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en eventos hemorrágicos o anemia postoperatoria entre los pacientes que suspendían la anticoagulación 24 ó 48 horas previo a la cirugía (23). La (Tabla 3) muestra el tiempo de suspensión de los AODs previo a procedimientos invasivos, adaptado a la función renal.

La polifarmacia es un reto común en el paciente neuroquirúrgico. Los fármacos antiepilépticos que se utilizan para tratar dolor neuropático, migraña, patología psiquiátrica y epilepsia, (Carbamacepina, oxcarbacepina, fenitoína, fenobarbital y topiramato) pueden disminuir el efecto de los AODs por inducción de CYP3A4(24).

Manejo de Sangrado:

El riesgo es mayor en pacientes mayores de 75 años, consumidores de aspirina, diabetes mellitus, menos de 50 kg de peso, o niveles plasmáticos elevados de anticoagulante. En procedimientos neuroquirúrgicos de urgencia, considerados de alto riesgo de hemorragia se sugiere, de ser posible, retrasar el procedimiento al menos 24 horas desde la última dosis de AOD administrada (22).

Aproximadamente 4-6% de los pacientes tratados con anticoagulación oral, presentarán hemorragia mayor ó requerirán de cirugía urgente con reversión de la coagulación (25). Se ha observado que en pacientes anticoagulados, la hemorragia intracraneal se presenta entre 0.2-0.4% por año (1). En estos casos se recomienda administrar carbón activado (50 gramos) si se ingirió el anticoagulante hasta dos horas antes, así como la hemodiálisis para eliminar dabigatran debido a su baja unión a proteínas(26).

En 2018 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 17 estudios aleatorizados controlados con 116,618 pacientes tomando AODs y warfarina evaluando el riesgo más temido en pacientes anticoagulados, la hemorragia intracraneal. Se concluyó que los AODs como grupo representan menos riesgo que la warfarina para hemorragia intracraneal, independientemente de la localización (subaracnoidea, intraparenquimatoso ó sudural). De los AODs, el dabigatran es el más seguro seguido de *edoxaban*, *apixaban* y *rivaroxaban* respectivamente (27).

Se estima que hasta el 50% de los pacientes intervenidos en procedimientos neuroquirúrgicos y en uso de AODs que presentan sangrado intracraneal postoperatorio, mueren (28). De esto deriva la importancia de conocer las estrategias para revertir los efectos de los AODs.



Tromboelastograma/ Tiempos de Coagulación

Los AODs fueron diseñados para no necesitar monitoreo de rutina, sin embargo pueden alterar tiempos de coagulación (29).

Las pruebas de coagulación tradicionales (TTP y TP) reflejan la hemostasia in vitro, de acuerdo con el modelo de cascada de la coagulación. Están diseñados para evaluar deficiencias de factores de coagulación y reflejan el tiempo hasta la generación inicial de trombina, pero no reflejan toda la actividad subsecuente de la coagulación. Además, es común que se encuentren TP, TTP, dímero D, fibrinogeno y cuenta plaquetaria normales y existan cambios significativos en la función de la coagulación (12).

En cambio, las pruebas viscoelásticas; tanto la tromboelastografía (TEG), descrita en

Alemania en 1948, como la tromboelastometría rotacional (ROTEM) son métodos de evaluación global de la coagulación, basadas en propiedades físicas y cinéticas de la formación del coágulo. Estas permiten evaluar rápidamente todas las fases de la hemostasia, desde la formación inicial de fibrina a la lisis del coágulo en tiempo real (12,30).

Ambas pruebas analizan el tiempo de coagulación o lo que tarda en alcanzar 2mm la máxima firmeza del coágulo. También miden la cinética del coágulo, representada por el tiempo que tarda en crecer de 2mm a 20mm, este parámetro está incrementado en hipofibrinogenemia. El ángulo α es homólogo en ambas pruebas y representa la pendiente entre el tiempo de coagulación y la cinética del coágulo, se encuentra disminuida en hipofibrinogenemia o disfunción plaquetaria. La fuerza del coágulo se representa por la amplitud y en *ROTEM* se designa duración en tiempo. La máxima fuerza del coágulo es la máxima amplitud del trazo (MA ó máxima firmeza del coágulo). La fibrinólisis se evalúa por la lisis del coágulo a los 30 minutos y por porcentaje estimado (30).

El sistema *ROTEM* proporciona información adicional de varios aspectos de hemostasia. Esto incluye el EXTEM, que evalúa la vía extrínseca, similar al tiempo de protrombina. INTEM evalúa la vía intrínseca, similar al TTP. FIBTEM evalúa el fibrinogeno y su contribución a la formación del coágulo. Toda esta evaluación puede llevarse a cabo en 10-20 minutos (5 minutos la prueba rápida), mientras que las pruebas habituales de laboratorio pueden tardar hasta 45-60 minutos (30).

En pacientes con necesidad de reversión inmediata de anticoagulación, como los neuroquirúrgicos, es posible que haya poco tiempo para evaluar datos de laboratorio o que no haya pruebas viscoelásticas disponibles, por lo que se deben conocer las opciones factibles (29).

La complicación postquirúrgica más frecuente en neurocirugía craneal o espinal es el sangrado que requiere transfusión sanguínea, seguido de reintervención y falla a la extubación.

Un estudio prospectivo de 92 pacientes con TCE severo, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea o tumor intracraneal sometidos a cirugía de urgencia concluyó que *ROTEM* es superior a las pruebas estándar de coagulación para identificar pacientes con coagulopatía aguda y predice requerimientos de transfusión sanguínea intraoperatoria (31).

Antídotos/Reversión:

Existen varias opciones, no específicas para disminuir el efecto anticoagulante.

El carbón activado se utiliza para disminuir la absorción en las dos horas posteriores a la ingesta de apixaban o dabigatran en dosis de 50 g por vía oral o por sonda nasogástrica, siendo de utilidad hasta 6 horas posterior a la ingesta de apixaban. El rivaroxaban se absorbe rápidamente, por lo que no hay tiempo establecido para utilizar carbón activado de manera confiable (29).



La hemodiálisis intermitente ha demostrado eliminar hasta el 77% de dabigatran, sin embargo la evidencia es limitada (29).

A pesar de que la transfusión de concentrados plaquetarios y plasma fresco congelado pueda ser requerida como parte de la estrategia en transfusión masiva, estos hemoderivados no revierten el efecto de los AODs. Los hemoderivados de uso más común para revertir AODs, son el CPP4 (Complejo Concentrado de Protrombina de 4 factores) y el CPPa (Complejo Concentrado de Protrombina activado)(29). En la (Tabla 4) se resumen los principales hemoderivados y su contenido, mientras la (Tabla 5) resume las estrategias para administrar hemoderivados, de acuerdo con la urgencia del procedimiento.

Para reversión dirigida de dabigatrán, en octubre de 2015 *Idarucizumab* fue aprobado por la FDA al. Es un fragmento de anticuerpo monoclonal, que se une a dabigatran, con afinidad 350 veces mayor por éste que la trombina. Su efecto máximo se observa entre 1.5-2.5 horas posteriores a su administración. Desde su aprobación, se han documentado varios reportes en pacientes con hemorragia intracraneal (HIC), pero son necesarios estudios a gran escala. Al contrario de los CPPs, no se han identificado indicadores protrombóticos. Se administra a dosis de 5 gramos (2 viales de 2.5 g/50 mL), con diferencia de 15 minutos entre la primera y la segunda dosis. Arai reportó menor sangrado intraoperatorio en pacientes con HIC a los 5 minutos de la administración de *Idarucizumab*. Se ha observado que los niveles de tiempo de trombina y TTPa se normalizan a las dos horas y se mantienen normales al menos por 24 horas. El precio de la dosis de 5 g se estima en \$3,482.50 dolares, además de que aproximadamente el 60% de los pacientes requerirán hemoderivados adicionales durante el manejo de hemorragia intracraneal secundaria a Dabigatrán (29,32).

Andexanet alfa es un análogo de factor Xa aprobado por la FDA en 2018 como antídoto para los inhibidores de

factor Xa. Se une de manera competitiva a los AODs, lo que permite que se libere factor Xa endógeno y participe en hemostasia. Se han descrito los siguientes esquemas de administración: dosis alta de 800 mg i.v en bolo seguido de infusión de 8 mg/min por 120 minutos o dosis baja de 400 mg IV en bolo, seguido de infusión de 4 mg/minuto por 120 minutos. Los costos para estos esquemas son de \$59,400 y \$29,700 dolares respectivamente (29,33). Datos del *ANNEXA-4* arrojaron excelente actividad hemostática en el 82% de los pacientes hasta 12 horas posteriores a la infusión (34).

Las opciones que existen en nuestro medio son los agentes procoagulantes. Las dosis de concentrado de protrombina van de 25-50 U/kg, complejo de trombina activada 50-100 U/kg. El factor VIIa recombinante puede ser utilizado como medida de rescate, pero incrementa el riesgo de tromboembolismo (22).

El uso de CCP4 para revertir elevación de INR por antagonistas de vitamina K ha demostrado ser mejor que el Plasma Fresco Congelado y con menor riesgo de trombosis, con efectividad comparable a Andexanet alfa, pero económicamente más accesible (22,29).

Reinicio de anticoagulación:

Reinstalar la anticoagulación después de neurocirugía puede ser un proceso complejo, pero existen escalas para valorar el riesgo/beneficio. La mayor parte de los pacientes neuroquirúrgicos están en riesgo de moderado a alto de presentar tromboembolismo venoso postoperatorio (35). Sin embargo, no existen recomendaciones claras de manejo en cuanto a cuando iniciar AODs posterior a hemorragia intracraneal ó procedimientos neuroquirúrgicos. La experiencia y manejo de los médicos tratantes influye en gran medida la decisión del reinicio de AODs (36) . Debe evaluarse individualmente al paciente y encontrar el balance entre la prevención de trombosis venosa, embolismo pulmonar, evento vascular cerebral isquémico y el



desarrollo de un hematoma postoperatorio en el lecho quirúrgico (35).

En un estudio con 2,777 pacientes sometidos a cirugía de columna en el Hospital Universitario de Basilea, Suiza. se identificaron 82 pacientes bajo anticoagulación por AODs, encontrando 4 casos (4.9%) de complicaciones tromboembólicas postoperatorias. En el 100% de estos casos se reinició la anticoagulación > 72 horas después de la cirugía (23).

En pacientes con hematomas subdurales, se ha sugerido reiniciar la coagulación a las 72 horas post-evacuación, ya que ese es el pico máximo de complicaciones trombóticas (35).

Osawa y cols publicaron un estudio con 65 pacientes anticoagulados, con hemorragia intracraneal. Determinaron que el tiempo de reinicio debe ser determinado de acuerdo con el riesgo de complicaciones embólicas y hemorrágicas. Las escalas como *CHA₂D₂-VASc* Y *HAS-BLED* no predijeron complicaciones de este tipo en la fase aguda (37).

Conclusiones

Debido al incremento de la esperanza de vida, procedimientos neuroquirúrgicos y el desarrollo de los

AODs, cada vez será más frecuente enfrentarnos a pacientes neuroquirúrgicos con hemorragia activa o necesidad de reversión.

Los tiempos de coagulación habituales no reflejan adecuadamente la complejidad de la hemostasia, por lo que podrían obviarse, ya que aún siendo anormales no reflejan la concentración de anticoagulante. Lo ideal sería contar con pruebas viscoelásticas de manera rutinaria para evaluar la cascada de coagulación completa en poco tiempo.

Se estima que el 50% de los pacientes intervenidos en procedimientos neuroquirúrgicos anticoagulados con AODs que presentan sangrado intracraneal postoperatorio mueren.

En esto radica la importancia de conocer el mecanismo de los anticoagulantes y sus antídotos específicos. Desafortunadamente los elevados costos y la poca disponibilidad en nuestro medio, nos obliga a conocer todas las técnicas posibles y aplicar los hemoderivados correctos.

Se ha sugerido reiniciar anticoagulación postquirúrgica a las 72 horas. Sin embargo, son necesarios más estudios para obtener recomendaciones claras, ya que por el momento la evidencia no es concluyente.

Tabla 3: Suspensión de AODs previo a cirugía o procedimientos invasivos

Fármaco y Función Renal	Tiempo desde Ultima dosis Procedimiento Menor	Tiempo desde Ultima dosis Cirugía Mayor
Dabigatran		
Cl _{cr} > 50 mL/min	1 día (24 horas)	2 días
Cl _{cr} 30-50 mL/min	2 días	4 días
Cl _{cr} < 30 mL/min	4 días	6 días
Rivaroxaban o Apixaban		
Cl _{cr} > 50 mL/min	1 día	2 días
Cl _{cr} 30-50 mL/min	1-2 días	3-4 días
Cl _{cr} < 30 mL/min	2 días	4 días

modificada de (20)



Tabla 4: Dosis recomendadas de hemoderivados para reversión de AODs

Dosis para reversión de anticoagulantes específicos				
Hemoderivado	Factores de coagulación incluidos	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban
CCP3	II, IX y X (inactivos)	25-50 unidades/kg	**	50 unidades/kg
CCP4	II, VII, IX y X (inactivos)	25-50 unidades/kg	25-50 unidades/kg	25-50 unidades/kg
rFVIIa	VII (activado)	177-53.4 mcg/kg	20-120 mcg/kg	20-120 mcg/kg
CCPa	II, IX, X (inactivos) y VII (activado)	500 unidades para INR < 5 y 1000 unidades para INR > 5	**	**

Modificada de (20). ** no hay datos disponibles

CCP3= Complejo Concentrado de Protrombina de 3 factores, CCP4= Complejo Concentrado de Protrombina de 4 factores, rFVIIa= factor VII recombinante activado, CCPa= Complejo Concentrado de Protrombina activado, INR= International Normalized Ratio.

Tabla 5: Intervenciones terapéuticas para reversión de anticoagulación dependiendo de urgencia

Nivel de Urgencia	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban o Apixaban
Puede esperar (> 24 horas)	Suspender Warfarina y considerar Fitomenadiona vía oral, dosis basada en INR	Suspender Dabigatran y monitorear estado clínico y laboratorios pertinentes	Suspender fármaco y monitorear estado clínico y laboratorios pertinentes
No puede esperar (1-24 horas)	Suspender warfarina y administrar 1-5mg Fitomenadiona vía oral ó 0.25-5 mg I.V. Basar dosis en INR basal y repetir en 24 horas	Suspender dabigatran y administrar carbon activado si la última dosis fue hace 2 horas ó menos	Suspender fármaco y administrar carbon activado si la última dosis fue hace 2 horas ó menos; repetir 6 horas después de la última dosis
Emergencia < 1 hora	Suspender fármaco, considerar fitomenadiona I.V. dosis altas y considerar hemoderivados (en orden de preferencia): <ul style="list-style-type: none"> • CPP4 • CPPa • CPP3 • rFVIIa • PFC 	Suspender dabigatran y administrar carbon activado si la última dosis fue hace 2 horas ó menos, hemodialisis prolongada (> 2 horas) y considerar hemoderivados (en orden de preferencia): <ul style="list-style-type: none"> • CPPa • CPP4 	Suspender fármaco y administrar carbon activado si la última dosis fue hace 2 horas ó menos; repetir 6 horas después de la última dosis y considerar hemoderivados (en orden de preferencia): <ul style="list-style-type: none"> • CPP4 • CPPa •

Modificada de (20)

CCP3= Complejo Concentrado de Protrombina de 3 factores, CCP4= Complejo Concentrado de Protrombina de 4 factores, rFVIIa= factor VII recombinante activado, CCPa= Complejo Concentrado de Protrombina activado, INR= International Normalized Ratio, I.V.= Intravenoso, PFC= Plasma fresco congelado.



Tabla 6: Comparación de variables de TEG y ROTEM

Medida	Parámetro TEG	Parámetro ROTEM	Descripción
Tiempo de coagulación: iniciación a 2-mm A			
	Tiempo R	TC	Anormal: sugiere deficiencia de factores de coagulación
	PD		Tiempo de inicio a tiempo de primera resistencia detectable de coágulo
	Δ		Medida de hipo/hipercoagulabilidad
Cinética de coágulo: tiempo de 2-20mm A			
	K	TFC	Mide factores enzimáticos, anticoagulantes, fibrinógeno y plaquetas
	α	α	Pendiente entre tiempo R y K ó TC y TFC; mide fibrinógeno cinética de coágulo y plaquetas
Fuerza de coágulo (mm)			
	A	A	A en estándares de tiempo: 10, 30 ó 60 mins (A10, A30)
	MA	MFC	Mide máxima fuerza de coágulo, estudia concentración de fibrinógeno, cuenta y función plaquetaria, factores VIII y XIII
	G		Medida de fuerza total del coágulo, tomada de MA
Lisis de coágulo			
	LY30, EPL	CL30	Mide enzimas fibrinolíticas, inhibidores de fibrinólisis, factor XIII a 30 minutos
	MRTG, TMRTG		Estima generación de trombina
Contribución de fibrinógeno	FF	FIBTEM	Estudio cualitativo de niveles de fibrinógeno
Efecto de heparina	Tiempo R	HEPTEM	Detecta heparina
Vía extrínseca		EXTEM	Medida de vía extrínseca
Vía intrínseca		INTEM	Medida de vía intrínseca
Efecto de aprotinina		APTEM	Detecta fibrinólisis
Efecto de ecarina		ECATEM	Evaluación de inhibidores directos de trombina
Efecto de HBPM	Tiempo R		Evalúa efecto de HBPM
Efecto antiplaquetario			
	MA-AA		Función plaquetaria
	MA-ADP		Función plaquetaria (ADP, glicoproteína IIb/IIIa)

Modificada de (30)

A= amplitud, CL30= lisis de coágulo a 30 minutos, TC= tiempo de coagulación, TFC= tiempo de formación del coágulo, ECATEM= efecto de ecarina, K= cinética, PD= punto de división, MA= máxima amplitud, MFC= máxima formación de coágulo, HBPM= heparina de bajo peso molecular

Referencias

- Perez AJ, Grant GA. Common Conditions Requiring Long-Term Anticoagulation in Neurosurgical Patients. *Neurosurg Clin N Am.* 2018;29(4):529–35.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129(8):837–47.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation.* 2004;110(9):1042–6.
- McBeth PB, Weinberg JA, Sarani B, Yeung LYY, May AK. A surgeon's guide to anticoagulant and antiplatelet medications part one: Warfarin and new direct oral anticoagulant medications. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2016;1(1):1–5.
- Hart BM, Ferrell SM, Motejunas MW, Bonneval LA, Cornett EM, Urman RD, et al. New anticoagulants, reversal



- agents, and clinical considerations for perioperative practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(2):165–78.
6. Kobayashi K, Ando K, Nishida Y, Ishiguro N, Imagama S. Epidemiological trends in spine surgery over 10 years in a multicenter database. *Eur Spine J.* 2018;27(8):1698–703.
 7. Thirukumar CP, Raudenbush B, Li Y, Molinari R, Rubery P, Mesfin A. National trends in the surgical management of adult lumbar isthmic spondylolisthesis: 1998 to 2011. *Spine.* 2016;41(6):490–501.
 8. Imajo Y, Taguchi T, Yone K, Okawa A, Otani K, Ogata T, et al. Japanese 2011 nationwide survey on complications from spine surgery. *J Orthop Sci.* 2015;20(1):38–54.
 9. Grotle M, Småstuen MC, Fjeld O, Grøvle L, Helgeland J, Storheim K, et al. Lumbar spine surgery across 15 years: trends, complications and reoperations in a longitudinal observational study from Norway. *BMJ Open.* 2019;9(8):e028743.
 10. Dewan MC, Rattani A, Fieggen G, Arraez MA, Servadei F, Boop FA, et al. Global neurosurgery: The current capacity and deficit in the provision of essential neurosurgical care. Executive summary of the global neurosurgery initiative at the program in global surgery and social change. *J Neurosurg.* 2019;130(4):1055–64.
 11. Fager AM, Hoffman M. Biology of Coagulation and Coagulopathy in Neurologic Surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2018;29(4):475–83.
 12. Kreitzer NP, Bonomo J, Kanter D, Zammit C. Review of Thromboelastography in Neurocritical Care. *Neurocrit Care.* 2015;23(3):427–33.
 13. Lippi G, Gosselin R, Favaloro EJ. Current and Emerging Direct Oral Anticoagulants: State-of-the-Art. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(5):490–501.
 14. Scaglione F. New oral anticoagulants: Comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(2):69–82.
 15. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31(4):193–203.
 16. Martínez-Rubio A, Guillaumet Gasa E, Casanovas Marbà N, Orús F, Guillamón Torán L. Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolia por fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(SUPPL.2):25–30.
 17. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation.* 2019;139(20):2292–300.
 18. Shah R, Patel MR. Primary and key secondary results from the ROCKET AF trial, and their implications on clinical practice. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(3):105–20.
 19. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
 20. Nutescu EA, Dager WE, Kalus JS, Lewin JJ, Cipolle MD. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: Clinical practice considerations. *Am J Heal Pharm.* 2013;70(21):1914–29.
 21. Sunkara T, Ofori E, Zarubin V, Caughey ME, Gaduputi V, Reddy M. Perioperative Management of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): A Systemic Review. *Heal Serv Insights.* 2016;9s1:HSI.S40701.
 22. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth [Internet].* 2016;117:ii74–84.
 23. Croci DM, Dalolio M, Guzman R, Mariani L, Schaeren S, Kamenova M, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg.* 2019;125:e1034–41.
 24. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2016;126(2016):98–101.
 25. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res.* 2018;162(August 2017):22–31.
 26. Robba C, Bertuetti R, Rasulo F, Bertuccio A, Matta B. Coagulation management in patients undergoing



- neurosurgical procedures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(5):527–33.
27. Wolfe Z, Khan SU, Nasir F, Raghu Subramanian C, Lash B. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1296–306.
28. Croci DM, Kamenova M, Guzman R, Mariani L, Soleman J. Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Cranial Surgery. *World Neurosurg.* 2017;105:841–8.
29. Nestor MA, Boling B. Reversing direct oral anticoagulants in acute intracranial Hemorrhage. *Crit Care Nurse.* 2019;39(3):e1–8.
30. Kvint S, Schuster J, Kumar MA. Neurosurgical applications of viscoelastic hemostatic assays. *Neurosurg Focus.* 2017;43(5).
31. Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, Diaper J, Pavlovic G, Licker M. Assessment of Haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational Elastometry and standard coagulation tests: A prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):1–11.
32. Lu VM, Phan K, Rao PJ, Sharma S V., Kasper EM. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: A systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;181(April):76–81.
33. Grottke O, Schulman S. Four-factor Prothrombin Complex Concentrate for the Management of Patients Receiving Direct Oral Activated Factor X Inhibitors. *Anesthesiology.* 2019;131(5):1153–65.
34. Reyes R, Viswanathan M, Aiyagari V. An update on neurocritical care for intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(6):557–78.
35. Passer JZ, Loftus CM. Postoperative Anticoagulation After Neurologic Surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2018;29(4):575–83.
36. Sembill JA, Wieser CY, Sprügel MI, Gerner ST, Giede-Jeppe A, Reindl C, et al. Initiating anticoagulant therapy after ICH is associated with patient characteristics and treatment recommendations. *J Neurol.* 2018;265(10):2404–14.
37. Osawa S, Shimizu T, Kano T, Shintoku R, Fujimaki H, Asakura K. Risk Factors for Hemorrhagic and Cardioembolic Complications of Intracerebral Hemorrhage Associated with Anticoagulants. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(2):325–9.