



**UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO DE ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN**

**“Consideraciones en el uso de anestesia neuroaxial en pacientes adultos con
terapia de anticoagulación”**

**Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la
Especialidad en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de
Especialista en Anestesiología y Recuperación**

Diego Marín Rodríguez

2023

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado **en Anestesiología y Recuperación** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **en Anestesiología y Recuperación**”.

Henry Araya Rauda
Médico Asistente Especialista en Anestesiología y Recuperación
Tutor/Profesor Guía

Himani Khanna Jimenez
Médico Asistente Especialista en Anestesiología y Recuperación
Lector 1

Alan Borges Bolaños
Médico Asistente Especialista en Anestesiología y Recuperación
Coordinador del Programa de Posgrado en la Especialidad en Anestesiología y Recuperación

Diego Ignacio Marín Rodríguez
Médico Residente en Anestesiología y Recuperación
Sustentante



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Diego Ignacio Marín Rodríguez, con cédula de identidad 116140925, en mi condición de autor del TFG titulado Consideraciones en el uso de anestesia neuroaxial en pacientes adultos con terapia de anticoagulación.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Diego Ignacio Marín Rodríguez

Número de Carné: C09602 Número de cédula: 116140925

Correo Electrónico: marin_210@hotmail.com

Fecha: 19/10/23 Número de teléfono: 8889-0222

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Henry Araya Rauda

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Resumen

Las técnicas neuroaxiales son algunos de los procedimientos que más caracterizan a los anestesiólogos y que se realizan de forma diaria. Su versatilidad y beneficios que hoy en día se siguen describiendo las vuelven una excelente opción como técnica anestésica y analgésica. Con el avance de la medicina y la tecnología, la prevalencia de enfermedades crónicas del sistema cardiovascular y otras enfermedades han aumentado la necesidad de utilizar fármacos anticoagulantes y antiagregantes con el objetivo de disminuir complicaciones tromboticas para mejorar la sobrevivencia de las personas.

Para demostrar la seguridad de estas técnicas, según la evidencia actual, se realizó una revisión acerca de las ventajas del uso de las técnicas neuroaxiales, sus indicaciones y contraindicaciones. Al mismo tiempo, se abordará el concepto del hematoma espinal epidural, cómo realizar el diagnóstico y su manejo adecuado. Por otra parte, se describirá la estratificación de riesgo, esquemas de trombopprofilaxis más comunes en diferentes grupos poblacionales y la farmacodinamia de la terapia antitrombótica más utilizada.

Finalmente, se estudiaron las guías y recomendaciones más actuales en cuanto al manejo perioperatorio de los fármacos antitrombóticos, la realización de técnicas regionales y posibles reversiones en estados de anticoagulación. Por otra parte, se creó una propuesta de algoritmo para el manejo en estos escenarios con el fin de ampliar las opciones terapéuticas en estos pacientes y brindar a este grupo poblacional todas las ventajas descritas y mejorar su atención durante la estancia hospitalaria.

Palabras clave: Neuroaxiales, Hematoma espinal epidural, Anticoagulantes, Trombopprofilaxis, Antitrombótico

Abstract

Neuraxial techniques are some of the procedures that most characterize anesthesiologists and that are performed daily. Their versatility and benefits that are still being described today make them an excellent option as either an anesthetic or an analgesic technique. With the advancement of medicine and technology, the prevalence of chronic diseases of the cardiovascular system and other diseases have increased the need to use anticoagulant and antiplatelet drugs in order to reduce thrombotic complications to improve people's survival.

To demonstrate the safety of these techniques, based on current evidence, a review was carried out on the advantages of using neuraxial techniques, their indications, and contraindications. At the same time, the concept of spinal epidural hematoma, how to make the diagnosis and its proper management will be addressed. On the other hand, risk stratification, the most common thromboprophylaxis regimens in different population groups, and the pharmacodynamics of the most widely used antithrombotic therapy will be described.

Finally, the most current guidelines and recommendations regarding the perioperative management of antithrombotic drugs, the performance of regional techniques and possible reversals in anticoagulation states were studied. On the other hand, an algorithm proposal was created for the management in these scenarios to expand the therapeutic options in these patients and provide this population group with all the advantages described and improve their care during the hospital stay.

Keywords: Neuroaxial, Spinal epidural hematoma, Anticoagulants, Thromboprophylaxis, Antithrombotic

Índice de Contenidos

RESUMEN	II
ABSTRACT	V
JUSTIFICACIÓN:	IX
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	XI
OBJETIVO GENERAL:.....	XI
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	XI
1. CAPÍTULO 1: ANESTESIA NEUROAXIAL Y HEMATOMA ESPINAL EPIDURAL	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.1.1 Antecedentes históricos	1
1.1.2 Indicaciones	3
1.1.3 Contraindicaciones	3
1.1.4 Ventajas	4
1.2 ANATOMÍA DE LA COLUMNA	6
1.3 HEMATOMA ESPINAL EPIDURAL	9
1.3.1 Epidemiología	9
1.3.2 Fisiopatología	10
1.3.3 Presentación clínica	10
1.3.4 Diagnóstico	11
1.3.5 Tratamiento	12
2. CAPÍTULO 2: TERAPIA DE ANTITROMBÓTICA	14
2.1 GENERALIDADES.....	14
2.1.1 Epidemiología de la trombosis venosa profunda	14
2.2 FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN.....	15
2.2.1 Generalidades de la hemostasia	15
2.2.2 Función de las plaquetas	16
2.2.3 Coagulación	16
2.2.4 Fibrinólisis	17
2.3 FARMACOLOGÍA DE LOS ANTICOAGULANTES.....	17
2.3.1 Antiplaquetarios	18
2.3.2 Anticoagulantes	18
2.3.3 Trombolíticos	19
2.4 INDICACIONES DE TROMBOPROFILAXIS	20
2.4.1 Estratificación de pacientes	20
2.5 ESQUEMAS DE TROMBOPROFILAXIS ORALES E INTRAVENOSOS	24
2.5.1 Pacientes obstétricas	25
2.5.2 Pacientes con fibrilación atrial	27
2.5.3 Pacientes ortopédicos	30
2.5.4 Pacientes con tromboembolismo pulmonar	32

2.5.5 Pacientes con enfermedad arterial coronaria	35
2.6 MONITORIZACIÓN DEL ESTADO DE ANTICOAGULACIÓN	38
2.6.1 Monitorización de la heparina no fraccionada	38
2.6.2 Monitorización de heparinas de bajo peso molecular	39
2.6.3 Monitorización de la Warfarina.....	40
2.6.4 Monitorización de los DOAC.....	40
2.7 REVERSIÓN O ANTÍDOTOS.....	41
2.7.1 Reversión de la Warfarina	42
2.7.2 Reversión de las heparinas	44
2.7.3 Reversión de los DOACs.....	44
2.7.4 Reversión de antiplaquetarios	45
3. CAPÍTULO 3: PROCEDIMIENTOS ESPINALES EN PACIENTES ANTICOAGULADOS	47
3.1 Manejo perioperatorio de medicamento antitrombóticos	47
3.2 Anestesia neuroaxial en pacientes anticoagulados.....	52
4. CAPÍTULO 4: PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA ANESTESIA NEUROAXIAL EN PACIENTE ANTICOAGULADO.	59
5. CONCLUSIONES	60
6. DISCUSIÓN	61
ANEXOS	62
ANEXO 1. FICHA TÉCNICA “MANEJO DE ANESTESIA NEUROAXIAL EN PACIENTE ANTICOAGULADO”	63
ANEXO 2. FICHA TÉCNICA “DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE HEE”	64
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

Índice de tablas

Tabla 1. Puntaje de Padua.....	22
Tabla 2. Puntaje de Caprini	22
Tabla 3. Dosis usual de terapia antitrombótica en pacientes obstétricas.	27
Tabla 4. Esquemas de tromboprofilaxis en pacientes con fibrilación atrial	29
Tabla 5. Dosis usual de terapia antitrombótica en pacientes de ortopedia.....	31
Tabla 6. Factores de riesgo quirúrgicos y no quirúrgicos para TVP.	33
Tabla 7. Estrategias de anticoagulación para la TVP y TEP.	36
Tabla 8. Estratificación de riesgo según el procedimiento a realizar.....	53

Índice de figuras

Figura 1. James Leonard Corning 1855-1923.....	2
Figura 2. Secciones de la columna vertebral.	7
Figura 3. Meninges y anatomía vertebral.	8
Figura 4. Espacio epidural y sistema venoso espinal	9
Figura 5. Resonancia magnética ponderada en T2 (A) y T1 (B) de un HEE a nivel de C6-C7.	12

Lista de abreviaturas

A

AAS:	Ácido Acetil Salicílico
ACCP:	American College of Chest Physicians
ADP:	Adenosina Difosfato
AINES:	Antiinflamatorios no Esteroideos

B

BID:	Dos veces al día
------	------------------

C

COX-1:	Ciclooxigenasa-1
--------	------------------

D

DAPT:	Terapia Antiplaquetaria Dual
DOAC:	Direct Oral Anticoagulant

E

EAC:	Enfermedad Arterial Coronaria
EAP:	Enfermedad Arterial Periférica
ECV:	Evento Cerebrovascular

F

FA:	Fibrilación Atrial
-----	--------------------

G

GBD:	Global Burden of Diseases
------	---------------------------

H

HBPM:	Heparinas de Bajo Peso Molecular
HEE:	Hematoma Espinal Epidural
HIT:	Trombocitopenia Inducida por Heparina
HNF:	Heparina no Fraccionada

I

IL: Interleukina

INR: International Normalized Ratio

N

NCHS:	National Center for Health Statistics
NOAC:	New Oral Anticoagulants

P

PCI:	Intervención Coronaria Percutánea
PFC:	Plasma Fresco Congelado

Q

QD:	Cada día
-----	----------

R

RM:	Resonancia Magnética
RTC:	Reemplazo Total de Cadera
RTR:	Reemplazo Total de Rodilla

S

SC:	Subcutáneo
SCA:	Síndrome Coronario Agudo
SNC:	Sistema Nervioso Central

T

TAC:	Tomografía Axial Computarizada
TEP:	Tromboembolismo Pulmonar
TNF- α :	Factor de Necrosis Tumoral-alfa
t-PA:	Activador Tisular de Plasminógeno
TTPa:	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado
TVP:	Trombosis Venosa Profunda

V

VO:	Vía Oral
-----	----------

Justificación:

El actual incremento en la expectativa de vida a nivel global y el crecimiento de la población mundial cada vez presentan más retos en el área de la salud. Según datos de la NCHS (*National Center for Health Statistics*), la expectativa de vida en el año 2020 fue de 77 años en los Estados Unidos de América, con una población promedio de 74.1 años del género masculino y de 79.9 en el género femenino (Murphy et al., 2021).

Según el estudio de GBD (*Global Burden of Diseases*), un estudio sistemático desde 1990 hasta el 2019, el cual incluye estadísticas de 204 diferentes países refiere que en el año 2019 hubo aproximadamente 59.7 millones de personas con el diagnóstico de flutter o fibrilación atrial (FA); 101 millones de personas con evento cerebrovascular (ECV); 197 millones de casos de cardiopatía isquémica y 113 millones de casos de enfermedad arterial periférica (EAP). Colectivamente, estas tres enfermedades provocaron más de 16 millones de muertes en el año 2019 (Vos et al., 2020).

Es claro que la prevalencia de dichas enfermedades expone a encontrar cada vez más pacientes con terapia de anticoagulación para mitigar la posible mortalidad y complicaciones asociadas a estas patologías. En la actualidad, la terapia de anticoagulación se utiliza con el fin de prevenir, tratar o reducir la recurrencia de la trombosis venosa o arterial. Para esto hay una gran variedad la cual comprende desde anticoagulantes novedosos como los inhibidores directos del factor Xa, hasta otros con un mayor tiempo en el mercado como la Warfarina.

Al contar con terapias de diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas se ha generado un punto controversial en cuanto al manejo por parte de los profesionales en el área de la anestesiología. A pesar de contar con estudios como el PAUSE publicado en el 2019 en donde se evidencia que la suspensión de anticoagulantes inhibidores directos del factor Xa con 2 días de anticipación se asocia a menor riesgo de sangrado y menor tasa de trombosis arterial para cirugías electivas, aún no hay estudios en cuanto al uso de estos medicamentos y los posibles riesgos de la anestesia neuroaxial (Douketis et al., 2020).

Diversas organizaciones y sociedades han realizado numerosas publicaciones respecto a esta creciente preocupación. Sin embargo, los estudios en los que se basan dichas publicaciones son de validez limitada o estudios realizados en animales (Horlocker et al., 2018).

La anestesia epidural es el resultado del bloqueo simpático, sensorial o motor. Esto va a depender de la dosis, volumen y concentración del anestésico local utilizado. A diferencia de la anestesia espinal, la anestesia epidural progresa de forma más lenta y alcanza niveles sistémicos más elevados que la técnica espinal. El bloqueo del neuroeje tiene múltiples aplicaciones clínicas, y forma parte del plan anestésico en diversos procedimientos quirúrgicos y para el manejo de dolor tanto postoperatorio como crónico. La evidencia demuestra que la analgesia epidural reduce la morbilidad y mortalidad en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugías abdominales mayores o cirugías torácicas mayores (Miller's Anesthesia, 2019, p. 1413).

Si se logra demostrar la seguridad en el abordaje del neuroeje en la población descrita, se generaría un importante impacto en cuanto a la reducción de la morbilidad, la mortalidad, la disminución en estancia hospitalaria, un mejor manejo del dolor postoperatorio, acortar el tiempo para inicio de rehabilitación y una menor incidencia de efectos adversos asociados al uso de opioides como rescate analgésico. Además, se podrán dar recomendaciones actualizadas en cuanto al manejo de complicaciones de tipo hemorrágico en este tipo de procedimientos.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las recomendaciones actuales para el uso de técnicas neuroaxiales en pacientes anticoagulados y cuál es el manejo de las posibles complicaciones hemorrágicas en pacientes adultos?

Objetivo General:

Proponer un protocolo para el manejo de los pacientes adultos anticoagulados y el manejo de complicaciones hemorrágicas según la evidencia y recomendaciones actuales.

Objetivos Específicos:

1. Describir los esquemas de tromboprofilaxis más utilizados en el medio y la ventana de seguridad para suspenderlos y realizar estas técnicas.
2. Establecer los parámetros para monitorizar el estado de anticoagulación y los posibles antídotos o reversiones.
3. Definir el diagnóstico y el manejo recomendado para el hematoma espinal epidural según la evidencia actual.

1. Capítulo 1: Anestesia neuroaxial y hematoma espinal epidural

1.1 Introducción

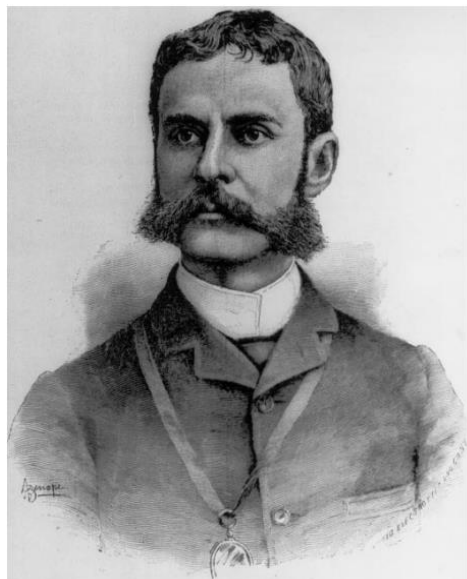
La anestesia espinal es una técnica catalogada como una forma de anestesia regional vital en la práctica de todo anestesiólogo. Desde sus inicios es considerada más segura que el resultado obtenido con el uso del éter, pues ha disminuido la mortalidad y complicaciones asociadas. Sin embargo, estas ventajas se acompañan de nuevas complicaciones, como la cefalea pospunción, el riesgo de lesión neurológica y el riesgo de sangrado. (De La Cuadra F. et al., 2021)

1.1.1 Antecedentes históricos

La primera publicación que menciona la anestesia espinal data del año de 1885, cuando el neurólogo J. Leonard Corning expone su escrito titulado “Anestesia espinal y la medicación local del cordón medular” en donde estudia los efectos vasoconstrictores y las propiedades anestésicas de la cocaína en el sistema nervioso periférico, cuando esta es inyectada de forma subcutánea. En este documento, Corning sostiene la hipótesis de que el uso de la cocaína en la región interespinosa de los cuerpos vertebrales lumbares podría lograr una pérdida de la función motora y sensitiva. Le llamó a esto una “sección medular química temporal” (Ver figura 1). (Mandabach, 2002)

Fue hasta abril del año 1899 que el cirujano August Bier publicó su primer estudio en la anestesia espinal en donde reporta el uso de anestesia espinal para procedimientos quirúrgicos en seis pacientes. Se utilizaron dosis de cinco a quince miligramos de cocaína al 0.5% o 1%. En su publicación se logra describir el lapso necesario para lograr cambios en la sensibilidad y fuerza motora, además de diferentes manifestaciones clínicas que hoy es posible suponer se asocian a cambios hemodinámicos no comprendidos durante la época (Mandabach, 2002).

Figura 1. *James Leonard Corning 1855-1923.*



Fuente: J.L Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* 58 (p.453), por Douglas J. Lanska, 2002, AAN Enterprises Inc.

La anestesia epidural es la técnica que involucra la colocación de anestésicos en el espacio alrededor de la duramadre. El espacio epidural se considera un espacio continuo donde se consiguen diferentes niveles de anestesia dependiendo del nivel en que se coloque y del volumen de medicamento utilizado. Se describen dos periodos en la historia del uso de la anestesia epidural. El primero, incluye desde los inicios del siglo XX hasta la década de 1920 en donde el único acceso a esta vía era a través del hiato sacro (Franco & Diz, 2000).

El segundo periodo inició con el abordaje epidural a nivel torácico y lumbar. Descrito por primera vez por el cirujano español Fidel Pagés en el año de 1921, en el artículo titulado “Anestesia metamérica” en donde expone su experiencia con cuarenta y tres pacientes y realiza una descripción detallada de la técnica que hoy en día se conoce como anestesia epidural. Sin embargo, no es hasta diez años después que el profesor de cirugía Achille Mario Dogliotti populariza la técnica con su publicación “Anestesia espinal peridural segmentaria” en una revista norteamericana. (Álvarez et al., 2021)

1.1.2 Indicaciones

Las diferentes indicaciones y ventajas de realizar una anestesia neuroaxial sobre una anestesia general son muy extensas. En la forma más básica, se puede utilizar siempre y cuando el nivel sensitivo de anestesia permita que el procedimiento quirúrgico se realice sin incomodidad del paciente y que los efectos fisiológicos no sean nocivos para el usuario. Se pueden realizar utilizando una unidosis o “*single shot*” o en forma continua por medio de un catéter para infusión de anestésicos.

Es importante tomar en cuenta la duración, el tipo de procedimiento quirúrgico, la posición quirúrgica, las comorbilidades del paciente y la dificultad técnica de realizar la punción. Las indicaciones más comunes incluyen cirugías de duración corta a moderada en miembros inferiores, pelvis, periné o área abdominal baja. Reportes de casos, como el realizado por Wei-Chun Hung et al. en 2015 y por Ömer Karaca en 2017 describen cirugías laparoscópicas para bypass gástrico o manga gástrica en pacientes obesos y colocación de gastrostomía laparoscópica en un paciente con compromiso pulmonar severo. Ambas publicaciones describen el uso de la técnica epidural con paciente despierto, esto demuestra ser es una técnica muy versátil. (Hung et al., 2015; Karaca et al., 2018)

Es una técnica ideal para pacientes que desean permanecer conscientes durante el procedimiento quirúrgico, en aquellos que presenten alguna contraindicación para recibir una sedación, pacientes con predictores de vía aérea difícil o en pacientes que sufran enfermedades que comprometan su función pulmonar y el procedimiento quirúrgico no amerite ventilación mecánica.

1.1.3 Contraindicaciones

Sus contraindicaciones absolutas y relativas son pocas pero es sumamente importante conocerlas. Entre las absolutas se incluye pacientes que se nieguen al procedimiento, infección local en el sitio de punción, alergia a los medicamentos a utilizar, pacientes con sospecha de hipertensión intracraneal y pacientes con estenosis aórtica severa. Dentro

de las contraindicaciones relativas se menciona la estenosis espinal, el antecedente de cirugía de columna, la espina bífida, la presencia de estenosis aórtica leve o moderada, la hipovolemia, coagulopatía y el uso de fármacos trombotoprolícticos (Miller's Anesthesia, 2019. P.1420).

1.1.4 Ventajas

Hallazgos como los que se describen en las revisiones de Cochrane en el 2014, por Guay y colaboradores, demuestran que el uso de técnicas neuroaxiales se asocia a una disminución en la mortalidad a 30 días y en la incidencia de neumonía posquirúrgica. Otras de las ventajas de esta técnica son el tiempo significativamente más corto de hospitalización, una menor tasa de isquemia miocárdica y una menor tasa de falla ventilatoria, demostrado en el metaanálisis realizado por Julia Van Waesberghe et al. en 2017 (Guay et al., 2014) (Waesberghe et al., 2017).

Estudios como el publicado por Xiaohu Han et al. en el 2020 revelan que hay una mejoría en la calidad de vida de los pacientes adultos mayores sometidos a esofagectomías toracoscópicas con analgesia epidural versus pacientes que recibieron únicamente anestesia general. Por medio de cuestionarios se demostró que los puntajes en las áreas de bienestar emocional, social y general fueron mayores en el grupo de analgesia epidural, además de disminuir los síntomas como estreñimiento, la calidad de sueño, disfagia, reflujo y dolor.

También, se mostró un aumento en los niveles plasmáticos de S100B en los que no recibieron analgesia epidural. La S100B es una proteína utilizada como un marcador de inflamación a nivel del SNC y se piensa que puede estar asociada a la alteración del estado cognitivo, aunque en los diferentes cuestionarios del estudio no hubo diferencia en este parámetro. (Han et al., 2021)

No solo parece haber una mejoría subjetiva en cuanto a la valoración de dolor por los pacientes, sino que también parece existir un beneficio al disminuir el estrés quirúrgico como descrito en la publicación por Shuigen Zhong y colaboradores, en el 2018 donde

se estudiaron mujeres con el diagnóstico de cáncer de ovario, de diferentes estadios sometidas a histerectomías con linfadenectomías extensas. Se aleatorizaron en dos grupos, uno sometido a anestesia general con analgesia epidural versus un grupo de únicamente anestesia general.

Se extrajeron muestras sanguíneas 2 horas prequirúrgicas y 24 horas posquirúrgicas, siempre a la misma hora y se realizaron mediciones del nivel de cortisol y proteína C reactiva. Se encontró que ambos grupos presentaron una elevación de ambos marcadores, pero en el grupo que recibió analgesia epidural hubo una menor elevación en estos marcadores (Zhong et al., 2019).

Al igual que este estudio, en 2020, Yang Su et al. revisaron la influencia de la analgesia epidural en un grupo de 100 pacientes con cáncer de hígado sometidos a hepatectomía y fueron aleatorizados en dos grupos de 50 pacientes. El primer grupo recibió analgesia epidural mientras que el segundo representó el grupo control. Se realizaron mediciones de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, cuestionarios de función cognitiva y las mediciones séricas de marcadores inflamatorios como: IL-6, IL-1, TNF- α y marcadores de estrés oxidativo como la superóxido dismutasa, la catalasa y el malondialdehído. En el grupo experimental se encontró menos variación en la presión arterial y frecuencia cardíaca y un mejor puntaje en los cuestionarios de función cognitiva. Además, se observaron menores niveles en todos los marcadores inflamatorios y una disminución en los marcadores de estrés oxidativo a nivel sérico, concluyendo que el adicionar analgesia epidural a este tipo de cirugías se asocia con una mejoría dramática en las condiciones posquirúrgicas. (Su et al., 2020)

Parece que los beneficios de las técnicas neuroaxiales se siguen describiendo a más de 100 años de su descubrimiento y conforme haya mejores herramientas para medir sus beneficios de forma objetiva, sus ventajas seguirán siendo un área de constante investigación para los anestesiólogos.

1.2 Anatomía de la columna

El término anestesia neuroaxial se refiere a la colocación de fármacos en del sistema nervioso central o alrededor de él. La anestesia espinal o intratecal hace referencia a la técnica en donde se coloca anestésico directamente en el espacio subaracnoideo. Este espacio subaracnoideo es el que alberga el líquido cefalorraquídeo, formado en los plexos coroideos en los ventrículos cerebrales que recubre el Sistema Nervioso Central (SNC) (Richardson & Groen, 2005).

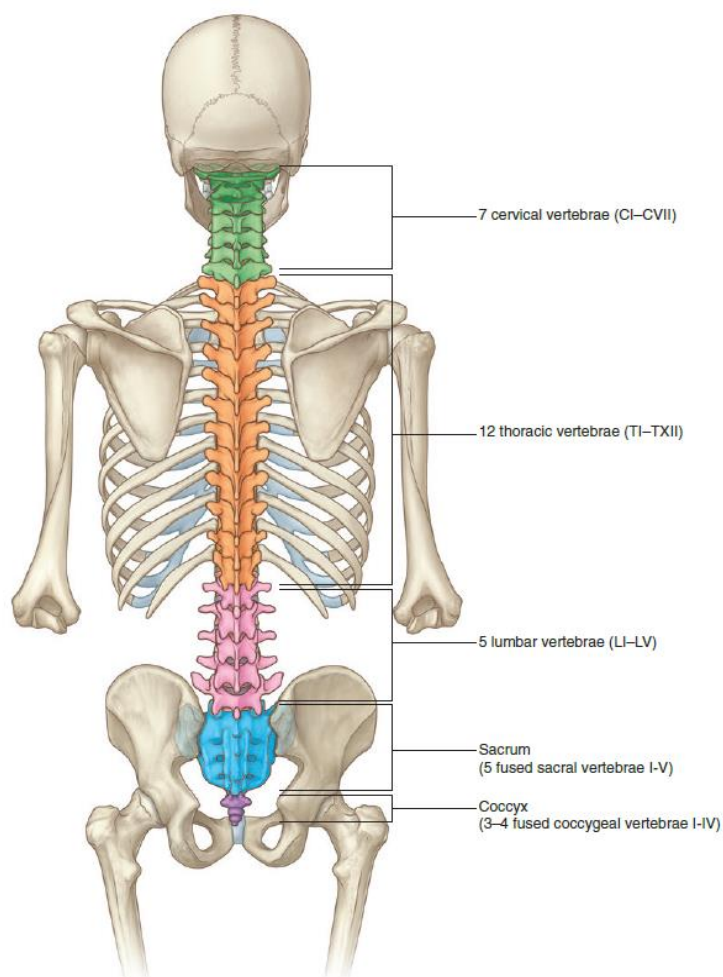
Por otro lado, el esqueleto óseo de la columna está compuesto por huesos vertebrales que se pueden dividir en diferentes secciones como lo son: cervicales, torácicas, lumbares y sacras. En su totalidad son veinticuatro diferentes cuerpos vertebrales, y cada una recibe su nombre por sus diferentes características anatómicas y su localización relativa en la columna (Ver figura 2).

Las vértebras se encuentran apiladas una encima de la otra y se unen por diferentes articulaciones y ligamentos. Anteriormente, se unen por articulaciones fibrocartilaginosas que contienen el núcleo pulposo y posteriormente por las articulaciones facetarias o cigapofisarias. En su interior recorre un conducto el cual es llamado canal espinal.

Este último contiene la médula espinal la cual es una continuación del tallo cerebral y se extiende distalmente hasta terminar en el *filum terminale* (su terminación fibrosa) y la cauda equina (su terminación nerviosa). La terminación distal va a variar entre personas y dependiendo de la edad del sujeto, estando en L3 en infantes y en el borde inferior de L1 en personas adultas (Miller's Anesthesia, 2019. p.1414).

Rodeando la médula espinal, al igual que en el encéfalo, van a haber tres capas de tejido conectivo llamadas meninges, las cuales están divididas en: duramadre, aracnoides y piamadre. La piamadre es una capa ricamente vascularizada que recubre el sistema nervioso central. La aracnoides es una capa no vascularizada que funciona como una barrera para diferentes tipos de drogas y sustancias. Por último, se encuentra la duramadre, la capa más externa que se encarga de dar rigidez y estructura al sistema nervioso central, además de ser ricamente vascularizada por lo que se encarga también de nutrir al sistema (Ver figura 3) (Westbrook, 2012).

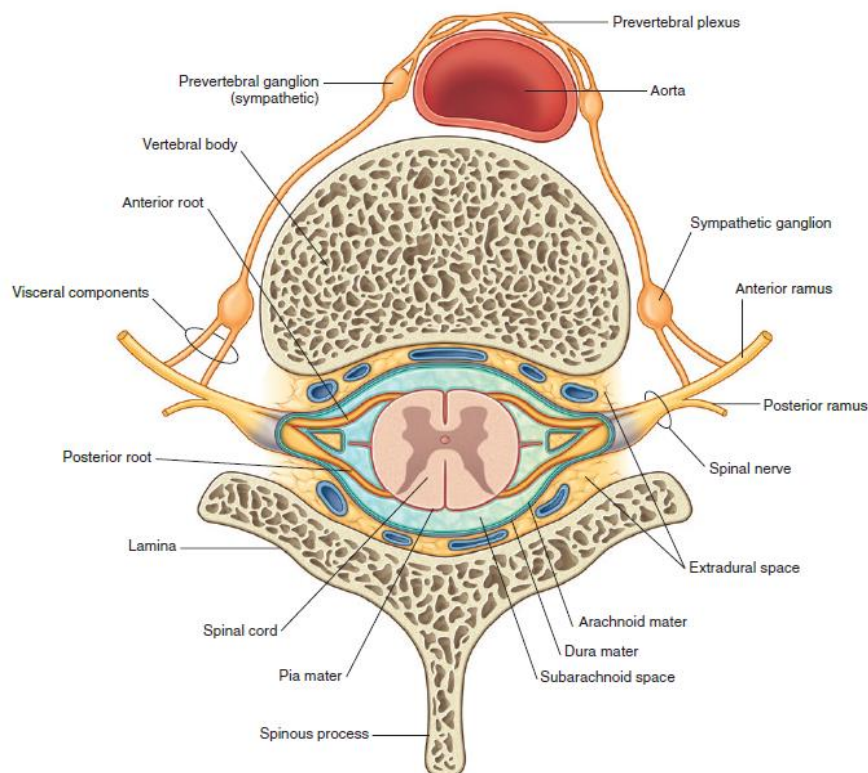
Figura 2. Secciones de la columna vertebral.



Fuente: Gray's anatomy for students (p.54), R. Drake, 2020, Elsevier Inc.

Rodeando la duramadre está un espacio ricamente vascularizado llamado el espacio epidural el cual se extiende desde el foramen magno hasta el hiato sacro, rodeando la duramadre espinal en su totalidad. Los límites del espacio epidural son: anteriormente el ligamento longitudinal posterior, lateralmente por los pedículos y forámenes intervertebrales y posteriormente por el ligamento amarillo. El contenido del espacio epidural incluye: raíces nerviosas, tejido adiposo en diferentes proporciones, tejido conectivo, vasos sanguíneos y vasos linfáticos (Miller's Anesthesia, 2019. p.1415).

Figura 3. Meninges y anatomía vertebral.

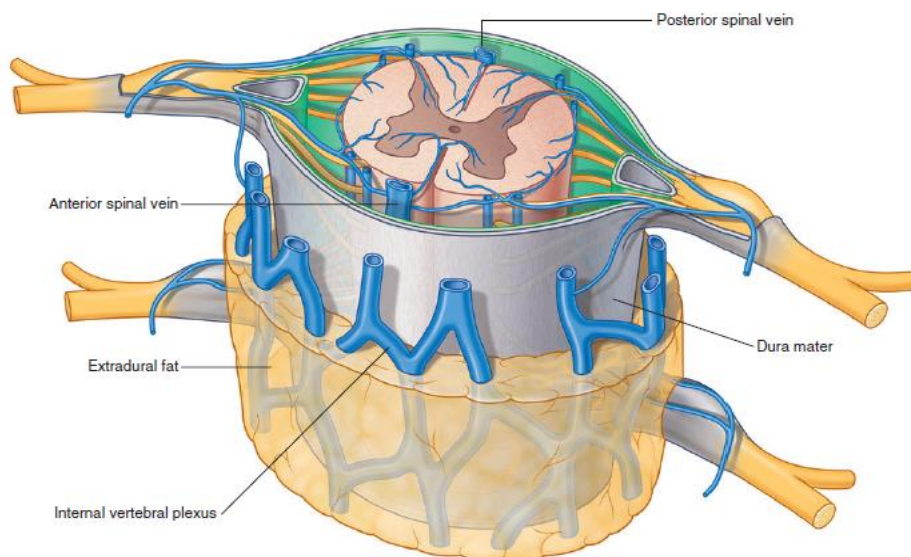


Fuente: Gray's anatomy for students (p.58), R. Drake, 2020, Elsevier Inc.

El aporte sanguíneo para la médula espinal proviene de una arteria espinal anterior, con origen en las arterias vertebrales, dos arterias espinales posteriores originadas de la arteria cerebelar inferior y de las arterias segmentarias originadas de las arterias intercostales y lumbares. Las arterias espinales entran al canal espinal en los forámenes intervertebrales y dan ramas a las raíces nerviosas y a la médula propiamente.

Una de las mayores ramas es la arteria de Adamkiewicz, entra al canal medular de forma variable en T7 o hasta en L4. Esta se encarga de perfundir la región torácica inferior y lumbar alta. Si se secciona la médula transversalmente, los dos tercios anteriores están irrigados por las ramas anteriores, y el tercio posterior por las ramas posteriores. El drenaje venoso sigue una distribución similar al sistema arterial. Hay tres venas longitudinales anteriores y tres longitudinales posteriores que drenan las venas radicales y finalmente en el plexo vertebral interno en localizado en el espacio epidural (Ver figura 4) (Miller's Anesthesia, 2019. p.1415).

Figura 4. *Espacio epidural y sistema venoso espinal*



Fuente: Gray's anatomy for students (p.104), R. Drake, 2020, Elsevier Inc.

1.3 Hematoma espinal epidural

1.3.1 Epidemiología

Una de las complicaciones de mayor cuidado al realizar una anestesia con abordaje neuroaxial es la formación de un hematoma espinal epidural (HEE). La formación de un hematoma expansivo puede llevar a isquemia permanente de la médula espinal y a paraplejía. La incidencia de esta complicación es muy rara, pero de gran severidad, variando mucho su reporte en los estudios existentes. La estadística reportada en los diferentes estudios aproxima un caso en cada 220.000 anestésias espinales y uno en cada 150.000 anestésias epidurales en pacientes que no reciben terapia antitrombótica (Figueroa & DeVine, 2017).

La primera descripción de una hemorragia espinal meníngea fue en 1869 por Jackson, quien lo llamó apoplejía espinal y en 1897 su primer abordaje quirúrgico por Bain. Los avances en tecnología y en las herramientas diagnósticas y terapéuticas han llevado a abordajes más rápidos, certeros y una resolución quirúrgica más pronta (Thiele et al., 2008).

1.3.2 Fisiopatología

Múltiples causas han sido descritas para esta patología, entre ellas: coagulopatía, trauma, complicaciones quirúrgicas, lesiones vasculares, punciones lumbares, manipulación vertebral y malformaciones arteriovenosas. La fisiopatología aún no es comprendida del todo, pero parecen haber tres posibles mecanismos que explican la fisiopatología: ruptura de las venas epidurales, ruptura de las arterias epidurales o hemorragia por anomalías vasculares (Figueroa & DeVine, 2017). La teoría prevalente es la de ruptura de venas epidurales ya que coincide con que el hallazgo de la mayoría de HEE son encontrados en la cara dorsal del plexo de Batson.

Además, las venas a nivel de este plexo no cuentan con válvulas, por lo que cambios de presión como tos, vómitos, maniobra de Valsalva e inclusive el coito pueden llevar a un aumento súbito en la presión y posteriormente a su ruptura (Tamburrelli et al., 2018). Para el objetivo de este trabajo es de importancia mencionar la formación de HEE asociados a procedimientos en la columna como lo son las técnicas neuroaxiales como la anestesia espinal, anestesia epidural o la anestesia espinal epidural combinada. Para este mecanismo se describen dos factores de riesgo principales: la inserción traumática y alteraciones en el estado de coagulación (Al-Mutair & Bednar, 2010).

1.3.3 Presentación clínica

Los HEE suelen presentarse como un dolor agudo, severo y localizado en el sitio del hematoma que irradia a las extremidades. En un lapso de horas se observa déficit motor y sensitivo. Suele encontrarse además hiporreflexia, parálisis flácida y retención urinaria. Se ha descrito que tarda aproximadamente 3 horas desde el inicio de dolor severo hasta tener un cuadro clínico completo, pero en algunos casos se ha reportado que puede tardar hasta días en desarrollar todos los signos y síntomas. Es importante tener en cuenta posibles diagnósticos diferenciales pues un HEE puede parecer un evento isquémico a nivel de SNC y la imagen de una tomografía axial computarizada (TAC) puede resultar engañosa ya que no se van a encontrar cambios que sean congruentes con el cuadro clínico (Inatomi et al., 2020).

1.3.4 Diagnóstico

1.3.4.1 Clínica

La herramienta más importante para realizar un diagnóstico temprano es tener una alta sospecha clínica por una evaluación clínica del dolor y de déficit neurológico. A pesar de tener una historia clínica muy característica, estos hallazgos tienen un valor predictivo positivo muy bajo por lo que es necesario complementar la sospecha clínica con un estudio por imágenes (Inatomi et al., 2020).

1.3.4.2 Imágenes

El diagnóstico se realiza por medio de una resonancia magnética (RM) ya que permite una diferenciación adecuada entre los posibles hallazgos como son: masas, abscesos, hernias de disco o hematomas. Además, la RM permite demostrar la extensión completa de la lesión para planear el abordaje quirúrgico. La imagen típica del hematoma espinal en la fase hiperaguda (primeras 24 horas) es una masa convexa isointensa en imágenes ponderadas en T1 e hiperintensa en T2 (Ver imagen 5). En caso de presentarse un episodio crónico se verá una imagen hipointensa en T1 y T2. Aparte de los estudios por imágenes, es adecuado solicitar pruebas de coagulación para valorar tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, *international normalized ratio* (INR) y conteo plaquetario. (Al-Mutair & Bednar, 2010)

Figura 5. Resonancia magnética ponderada en T2 (A) y T1 (B) de un HEE a nivel de C6-C7.

(A)



(B)



Fuente: Spinal Epidural Hematoma. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (p.498), 2010, American Academy of Orthopaedic Surgeons.

1.3.5 Tratamiento

1.3.5.1 Quirúrgico

El manejo que se reporta de forma más consistente para el HEE en pacientes estables es la exploración quirúrgica y descompresión. La técnica más común en toda la extensión de la columna es la laminectomía descompresiva, y es la recomendada en las publicaciones de este tipo de lesiones. Es vital exponer todos los niveles afectados que fueron definidos por imágenes de resonancia preoperatoriamente. Posteriormente se evacúa toda la sangre y coágulos organizados en la duramadre y diferentes raíces nerviosas. En el caso de tener un sangrado epidural activo, aunque es muy raro, se recomienda la cauterización por medio de un cauterio bipolar (Al-Mutair & Bednar, 2010).

1.3.5.2 No quirúrgico

La opción no quirúrgica es posible en pacientes con hallazgos clínicos mínimos que sugieran poco compromiso de la médula, pero siempre debe tenerse en cuenta que en

caso de permitir una isquemia prolongada a nivel medular puede terminar en un resultado muy pobre.

El punto clave para una recuperación exitosa de estos pacientes es qué tan rápido se realice la descompresión del hematoma para detener la isquemia medular. En estos casos parece que, entre más tiempo de evolución, peor pronóstico tendrá el paciente. El estado neurológico previo al evento, la velocidad con que se desarrolle el cuadro clínico, la extensión del hematoma, la localización y la edad también parecen jugar un rol importante en cuanto al pronóstico (Lan et al., 2015).

2. Capítulo 2: Terapia de antitrombótica

2.1 Generalidades

Globalmente la enfermedad cardiovascular y la enfermedad cerebrovascular son las causas principales de morbilidad y mortalidad. La terapia antitrombótica ha demostrado un perfil de riesgo-beneficio favorable para la prevención y el manejo de estas complicaciones. (Alan D Kaye et al., 2019) Autores como Matthew Nicholson en 2020 dicen que “La meta principal en la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) es prevenir un tromboembolismo fatal, y en pacientes de cuidado intensivo o pacientes quirúrgicos la profilaxis farmacológica ha demostrado una disminución en la mortalidad” (Nicholson et al., 2020).

La TVP y el tromboembolismo pulmonar (TEP) son complicaciones bien conocidas e identificadas que pueden aparecer posterior a procedimientos quirúrgicos mayores, definidos como cualquier intervención quirúrgica que tenga un riesgo mayor al mínimo, sea realizado en una sala de operaciones y que amerite atención de un especialista. (Anderson et al., 2019). El TEP ha sido llamada la principal causa de mortalidad prevenible en pacientes hospitalizados y la prioridad número uno para mejorar la seguridad de estos.

2.1.1 Epidemiología de la trombosis venosa profunda

Previo al uso rutinario de tromboprofilaxis, la TVP era una causa común de morbilidad y mortalidad después de procedimientos quirúrgicos mayores. Se estima que en los Estados Unidos causó alrededor de 50000 muertes anuales. La importancia de tomar medidas preventivas para minimizar el riesgo de la TVP ha sido identificada por décadas, pero aún con estas medidas los procedimientos quirúrgicos siguen siendo aproximadamente el 25% de las causas de TVP y TEP. El riesgo varía considerablemente dependiendo del tipo de cirugía realizada y también de las condiciones clínicas del paciente. Los procedimientos que se han identificado como los

que tienen más riesgo son las artroplastias de cadera, artroplastias de rodilla, neurocirugía y procedimientos vasculares mayores.

El principal factor de riesgo para desarrollar una TVP o TEP es haber presentado uno de estos eventos previamente sin causa secundaria identificada. No obstante, los factores de riesgo más frecuentes son: aumento en la actividad procoagulante, estasis venosa, movilidad reducida, y fibrinólisis reducida (Anderson et al., 2019). Es relevante mencionar que sólo 35% de las TVP ocurren en el periodo de hospitalización, por lo que medidas de prevención en el paciente extrahospitalario también son consideraciones importantes (Bouras et al., 2015).

La decisión de cuál trombotoprofilaxis utilizar puede ser difícil ya que hay pacientes con diferentes condiciones clínicas y diferentes riesgos de sangrado. Medidas generales como la deambulación temprana se pueden adoptar de forma universal y en pacientes con riesgo inaceptablemente alto de sangrado, es posible utilizar trombotoprofilaxis mecánica por medio de medias de compresión graduadas o con medias de compresión neumática intermitente para evitar la estasis sanguínea en miembros inferiores (Nicholson et al., 2020).

Finalmente, en el caso de la trombotoprofilaxis farmacológica, los anticoagulantes a dosis bajas han demostrado una reducción de hasta 75% en la incidencia de TVP y TEP. Con todas las técnicas de trombotoprofilaxis además de una deambulación temprana de la mano de técnicas analgésicas adecuadas, los reportes más actualizados señalan una tasa de eventos tromboembólicos de 1% y eventos fatales de un 0.3%.

2.2 Fisiología de la coagulación

2.2.1 Generalidades de la hemostasia

La trombotosis arterial suele ser iniciada por un daño vascular endotelial, mientras que la trombotosis venosa se asocia a la estasis sanguínea. A pesar de la diferencia en el inicio de su formación, la adhesión plaquetaria, activación, agregación y formación de la fibrina constituyen el proceso fundamental de la formación de cualquier coágulo.

La hemostasia es el proceso fisiológico encargado de detener el sangrado y consiste en tres etapas: vasoconstricción, formación del tapón plaquetario y la coagulación. La vasoconstricción ocurre de forma inmediata y reduce el flujo sanguíneo a través del área lesionada. Posterior a ello, las plaquetas se unen y forman un tapón temporal que se encarga de cubrir los defectos vasculares mientras que de forma simultánea se activa la cascada de coagulación lo que resulta en la consolidación del tapón plaquetario con fibrina. El último paso en la hemostasia ocurre cuando el coágulo es disuelto por la plasmina, en el proceso llamado fibrinólisis. (Wang, 2020)

2.2.2 Función de las plaquetas

La función de las plaquetas juega un rol crítico en la hemostasia y la formación del tapón plaquetario se divide en tres etapas. Primero sucede la adhesión cuando la capa endotelial es expuesta, glicoproteínas como el colágeno y el factor de von willebrand se adhieren a la superficie de las plaquetas acoplándose al sitio de la injuria.

Luego sucede la activación, en donde las plaquetas cambian su forma y sufren un cambio conformacional expresando el receptor de glicoproteína IIb/IIIa, permitiendo que se adhiera al fibrinógeno. En este paso también se da la liberación de sustancias como adenosina difosfato (ADP), tromboxano A2 y la serotonina (5-HT) que se encargan de reclutar más plaquetas al proceso. Por último, sucede la agregación, cuando el fibrinógeno se encarga de unir por medio de la glicoproteína IIb/IIIa otras dos plaquetas y formar puentes plaquetarios y subsecuentemente el tapón completo (Wang, 2020).

2.2.3 Coagulación

La coagulación propiamente se refiere al proceso en el cual la sangre pasa de un estado líquido a un gel, este se da en tres pasos esenciales: la activación de la cascada de coagulación, la formación de trombina y la formación del coágulo. La cascada de coagulación inicia de forma simultánea con la activación plaquetaria por medio de dos vías, la intrínseca o la extrínseca.

Ambas rutas involucran un proceso de reacciones activadas por zimógenos pues en cada paso, un factor de coagulación es convertido a su forma activa por medio de proteasas que a su vez continúan con la activación del próximo factor en la cadena así formando la cascada. El último complejo de factores activados provoca la conversión de la protrombina en trombina, que se encarga de activar plaquetas y a su vez acelerar la producción de más trombina.

Por último, la trombina se encarga de convertir el fibrinógeno en fibrina, lo que forma una red insoluble de fibras que refuerzan el tapón plaquetario y además atrapan glóbulos rojos, dando como resultado la formación del coágulo sanguíneo. La formación de coágulos es supervisada por proteínas anticoagulantes que se encargan de prevenir la generación descontrolada de trombina, entre ellas está la antitrombina, la proteína C, proteína S y el inhibidor del factor tisular. (Wang, 2020)

2.2.4 Fibrinólisis

Finalmente, la fibrinólisis es el proceso natural por el cual el cuerpo deshace los coágulos formados. Este cometido se logra a través de la plasmina, la proteasa específica para degradar la fibrina. El precursor de la plasmina, el plasminógeno se encuentra atrapado dentro del coágulo desde su formación, y no es hasta días después cuando el coágulo ha controlado el sangrado, que las enzimas activadoras del plasminógeno lo convierten en su forma activa para degradar el coágulo. Hay descritas dos enzimas endógenas encargadas de activar el plasminógeno: el activador tisular de plasminógeno (t-PA) y la urokinasa (u-PA) (Wang, 2020).

2.3 Farmacología de los anticoagulantes

La terapia antitrombótica se puede agrupar en: antiplaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos basándose en su mecanismo de acción. En grandes rasgos las drogas antiplaquetarias inhiben la función de estas y son más efectivas en los escenarios de trombosis arterial. Los anticoagulantes evitan la formación del coágulo y son más

utilizados para la prevención de trombosis venosas. Por último, los trombolíticos actúan disolviendo el coágulo establecido ya sea en el árbol arterial o venoso. Estas drogas abren rápidamente vasos que se encuentran ocluidos y logran permeabilizar el flujo sanguíneo en caso de una obstrucción. Todos los fármacos disponibles sin importar su mecanismo se asocian a un aumento en el riesgo de sangrado, especialmente si se usan en combinación, por lo que es de vital importancia medir los riesgos y beneficios si se considera utilizarlos. (Wang, 2020)

2.3.1 Antiplaquetarios

La función de las plaquetas va a depender de los receptores de membrana y su modulación, por lo que cualquier sustancia que tenga como objetivo una regulación negativa de estos receptores puede actuar como un antiplaquetario. Los principales mecanismos de acción de las diferentes drogas antiplaquetarias son los siguientes. Los inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), como la aspirina y diferentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES), suprimen la producción de tromboxano A₂, atenuando la activación y agregación plaquetaria. Los antagonistas del receptor P2Y₁ y P2Y₁₂ como el clopidogrel, prasugrel y ticagrelor logran inhibir la activación y agregación plaquetaria mediada por ADP. Los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa como el tirofiban y eptifibatide ejercen su función bloqueando la agregación plaquetaria. (Wang, 2020)

2.3.2 Anticoagulantes

Los anticoagulantes actúan atenuando la producción y la actividad de la trombina. La vitamina K es necesaria para la síntesis de los factores II, VII, IX y X, por lo que antagonistas de la vitamina K como la Warfarina atenúan la cascada de coagulación interfiriendo con la formación de estos factores. La Warfarina ha sido un fármaco de gran importancia y muy estudiado ya que fue el único anticoagulante oral por muchos años.

El factor X es activado ya sea por el complejo VII-factor tisular o por el complejo IXa-VIIIa. Posteriormente el factor Xa se asocia a otros cofactores para formar un potente

activador de la protrombina. Por lo que otro grupo de agentes que inhiben directamente el factor Xa como el apixaban, rivaroxaban o edoxaban son otra opción de anticoagulantes. Estos fármacos, llamados *direct oral anticoagulant* (DOAC) o *new oral anticoagulants* (NOAC), han sido de gran atractivo en los últimos años ya que son la nueva opción de anticoagulantes orales y todo indica que tienen un perfil más seguro que los inhibidores de la vitamina K. Se pueden categorizar en dos grandes grupos, los inhibidores del factor X-a y los inhibidores directos de la trombina. (Wang, 2020)

La trombina es el factor más importante en la cascada, ya que se encarga de convertir el fibrinógeno en fibras insolubles de fibrina por lo que la inhibición directa de la trombina con fármacos, como el dabigatrán, pueden lograr un efecto anticoagulante potente.

Otro de los grupos más importantes de anticoagulantes son los que inactivan el factor IIa y Xa por medio de la antitrombina, la cual en condiciones naturales actúa de forma lenta y débil, pero fármacos como la heparina y sus derivados aceleran la actividad de la antitrombina, inhibiendo los factores de coagulación y ejerciendo su efecto antitrombótico. En este grupo de anticoagulantes se pueden encontrar la heparina no fraccionada (HNF) y sus derivados, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

2.3.3 Trombolíticos

El principio básico de estos fármacos es la administración de suficiente activador de plasminógeno para lograr una cascada fibrinolítica en el sitio de un coágulo ya establecido. En la actualidad contamos con agentes naturales y recombinados, usados para la lisis de trombos arteriales o venosos. Dentro de los más utilizados están el alteplasa, estreptokinasa, tenecteplasa y urokinasa.

Estos fármacos están asociados a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas ya que pueden disolver la fibrina en tapones hemostáticos y también degrada algunos factores de coagulación como el V y el VIII. Por estas razones se debe tener claro las indicaciones y demostrar que hay un beneficio claro si se usan estas drogas. (Wang, 2020)

2.4 Indicaciones de tromboprofilaxis

La decisión de iniciar terapia farmacológica para reducir el riesgo de trombosis debe tomarse con sumo cuidado, ya que el efecto adverso principal es el sangrado. Para esto se han creado herramientas para lograr estratificar a los pacientes y con base en ello, tomar decisiones que van a disminuir la morbilidad y mortalidad de la TVP.

2.4.1 Estratificación de pacientes

Existen muchas herramientas y escalas para estratificar el riesgo y dar recomendaciones en cuanto a la tromboprofilaxis. En el caso de pacientes hospitalizados no quirúrgicos usualmente se ha recomendado el utilizar la escala de estratificación de Padua, pero en estudios como el realizado en 2016 por Xiaohai Liu et al. En donde se hace una comparación en la estratificación de riesgo entre la escala de Caprini contra la escala de Padua, se vio que la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la escala Caprini era mayor inclusive en pacientes de especialidades no quirúrgicas.

La explicación parece ser por que la escala de Padua deja por fuera muchos factores de riesgo que parecen tener importante asociación con la TVP como son la presencia de venas varicosas, encamamiento mayor a 72 horas o el uso de catéter venoso central. Siguiendo los hallazgos de este estudio, parece ser que en pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos hospitalizados el uso del puntaje de Caprini para estratificar riesgos es el más validado (Liu et al., 2016).

En la Tabla 1 se detallan los parámetros que se deben considerar para llevar a cabo el puntaje de Padua. Los puntajes mayores a 4 son de bajo riesgo para TVP o TEP por lo que se recomienda individualizar tromboprofilaxis. Puntajes mayores a 4 se recomienda la tromboprofilaxis si no hay contraindicación.

Dentro de las escalas más utilizadas y la que toma en cuenta múltiples variables del historial del paciente también como del padecimiento actual es el score de Caprini. Es la

herramienta para estratificar pacientes quirúrgicos más utilizada y validada a nivel global. Este asigna puntaje a diferentes factores de riesgo y exámenes de laboratorio y lo estratifica en una escala donde a mayor puntaje, más riesgo de presentar un evento tromboembólico. La estratificación se da en muy bajo riesgo (0-1 puntos), bajo riesgo (2 puntos), riesgo moderado (3-4 puntos), o alto riesgo (5 puntos o más). En centros donde se ha implementado el uso de esta herramienta para estratificación y manejo de la tromboprofilaxis, no solo redujo los eventos tromboembólicos sino también las tasas de complicaciones hemorrágicas postquirúrgicas (Zhu et al., 2020).

En la tabla 2 se mencionan los factores de riesgo para poder estratificar a los pacientes según el puntaje de Caprini. A pesar de ser la escala más utilizada a nivel global es importante recordar que la decisión de utilizar tromboprofilaxis debe ser considerada de forma individual para cada paciente.

Tabla 1. Puntaje de Padua

Puntaje de Padua	
Cáncer activo	3
Trombosis previa	3
Movilidad reducida	3
Trombofilia conocida	3
Trauma o cirugía reciente (< 1 mes)	2
Edad > 70 años	1
Falla cardíaca o respiratoria	1
Infección aguda / Afección reumatológica aguda	1
Obesidad	1
Tratamiento hormonal activo	1

Fuente: Elaboración propia. Información recopilada de Barbar, S., et al. (2010). A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x

Tabla 2. Puntaje de Caprini

Puntaje de Caprini		
Edad	<40	0
	41-60	1
	61-74	2
	>75	3
Tipo de cirugía	Cirugía menor	1
	Cirugía mayor	2
	Artroplastia en miembro inferior	5
Historia reciente	Cirugía mayor	1
	ICC	1
	Infección	1
	Neumonía	1

	Embarazo o posparto	1
	Inmovilización	2
	Fractura de pelvis o miembro inferior	5
	ECV	5
	Politrauma	5
	Lesión medular con parálisis	5
Coagulopatías	Varices	1
	Inflamación de miembro inferior	1
	Vía venosa central	2
	Historia de TVP/ TEP	3
	Antecedente familiar de trombosis	3
	Factor V Leiden positivo	3
	Protrombina 20210A positivo	3
	Homocisteína elevada	3
	Anticoagulante lúpico positivo	3
	Anticuerpos anticardiolipina	3
	Trombocitopenia inducida por heparina	3
	Otra trombofilia congénita	3
Historia médica	Intestino irritable	1
	IMC > 25	1
	Infarto agudo al miocardio	1
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
	Malignidad activa o previa	2
	Factores de riesgo	1
	Anticonceptivos orales	1
	Historia de óbitos o abortos espontáneos	1

Fuente: Elaboración propia. Información recopilada de Gould, K., et al. (2012). Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. *CHEST*. DOI: 10.1378/chest.11-2297

2.5 Esquemas de tromboprofilaxis orales e intravenosos

Los esquemas de tromboprofilaxis son muy variados y dependen principalmente de cuáles son los fármacos disponibles. Actualmente, los anticoagulantes orales parecen ser una excelente opción ya que tienen una ventana terapéutica más permisiva que la Warfarina, además que tienen menos interacciones con alimentos y diferentes fármacos.

No solo eso, si no que artículos como el publicado en 2020 por Ceren Eyileten et al. en donde realizan una comparación en el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados con Warfarina vs algún inhibidor del factor Xa se demostró que cuando se utilizan en combinación con antiagregantes plaquetarios, los DOAC disminuyen el riesgo de sangrado en comparación con la Warfarina, sin diferencia en otros parámetros como riesgo de infarto al miocardio, eventos adversos cardiovasculares mayores o muerte (Eyileten et al., 2020).

Otros estudios como el publicado por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) en 2018 parece mostrar que la efectividad de los DOAC y la Warfarina es similar, disminuyendo el riesgo de presentar sangrados intracraneales, pero aumentando la incidencia de sangrados digestivos altos (Forslund et al., 2018).

En nuestro medio, los esquemas de tromboprofilaxis intrahospitalarios parecen ser más dirigidos a las heparinas de bajo peso molecular o la heparina no fraccionada. Las guías de la Sociedad Americana de Hematología publicadas en 2019 dan la recomendación de utilizar HBPM como la mejor alternativa sobre la HNF y esta recomendación parece ser respaldada por múltiples publicaciones, por ejemplo, Van Matre y colaboradores en 2018 realizaron un estudio de cohorte donde compararon la profilaxis con HBPM o HNF. Dentro de los hallazgos se encontró menor riesgo de presentar TEP, episodios hemorrágicos o trombocitopenia asociada a heparina. (Matre et al., 2018)

El costo de efectividad parece ser mejor con las HBPM, ya que al asociarse con menos riesgo de TEP y trombocitopenia, los gastos intrahospitalarios son menores. Estudios más recientes como el publicado por Johannes Gratz et al. en 2020 compara la anticoagulación con HBPM o HNF para el uso de ECMO en pacientes de cuidado intensivo y a pesar que no hubo diferencia en eventos hemorrágicos, sí hubo mayor

incidencia de eventos tromboembólicos en los pacientes anticoagulados con HNF. (Gratz et al., 2020).

Dada la gran variedad de patologías y de diferentes indicaciones para cumplir con un tratamiento de trombopprofilaxis o anticoagulación a continuación se nombrarán los grupos poblacionales de principal interés para los anestesiólogos en quienes podemos encontrar esta terapia. Dentro de estas se encuentran: pacientes obstétricas, pacientes con fibrilación atrial, pacientes de patología ortopédica con encamamiento prolongado, pacientes con anticoagulación por TEP y pacientes con COVID-19.

2.5.1 Pacientes obstétricas

La anticoagulación es una estrategia de tratamiento esencial en varios estados patológicos y cuando se trata de mujeres embarazadas, la anticoagulación se vuelve aún más crucial ya que la hipercoagulabilidad del embarazo las hace más susceptibles a complicaciones.

Dentro de los cambios fisiológicos del embarazo se producen cambios tanto anatómicamente como también en el sistema coagulación. Éstos implican un aumento en los niveles de factores de la coagulación, así como una disminución en los niveles de anticoagulantes como la proteína S y la antitrombina. Además, por los cambios de presión intraabdominal hay un aumento de presión en miembros inferiores y pérdida del tono venoso que provoca un aumento en la estasis sanguínea lo que incrementa el riesgo de presentar episodios de TVP (Chestnut et al., 2019).

Como resultado, las mujeres embarazadas experimentan una mayor tendencia a la formación de coágulos, lo que aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas, como tromboflebitis, trombosis venosa cerebral, trombosis de venas ováricas, aborto espontáneo y preeclampsia.

Aunque el riesgo de trombosis en mujeres embarazadas en general es bajo, mujeres con factores de riesgo conocidos, como lo son las mujeres que han experimentado un evento trombótico previo, trombofilias, obesidad, venas varicosas, drepanocitosis entre otras

presentan un nivel de riesgo que se beneficiaría de usar prevención medicamentosa. En los casos en que se haya identificado un factor de riesgo mayor para trombosis en una embarazada, la administración de anticoagulantes se vuelve crucial.

La elección del anticoagulante adecuado es un aspecto crítico por considerar. Desafortunadamente el uso de esta terapia puede causar malformaciones fetales y aumentar el riesgo de sangrado fetal, por lo tanto, en este grupo poblacional, se necesita un enfoque individualizado que considere el riesgo tanto para la madre como para el feto.

Ante esto, los anticoagulantes disponibles para el uso durante el embarazo incluyen la HNF, las HBPM y la Warfarina. La elección debe ser cuidadosa e individualizar las necesidades y las condiciones de cada paciente.

Según las guías canadienses para terapia antitrombótica en pacientes obstétricas del 2014, el uso de Warfarina no debería considerarse a menos de tratarse de condiciones excepcionales ya que cruza la placenta y exposición al feto puede producir hipoplasia de extremidades también como anticoagulación fetal y riesgo de muerte.

Al no cruzar la placenta y no asociar riesgo de malformaciones fetales la HNF y HBPM son los tratamientos de elección. Las HBPM presentan menos efectos adversos por lo que se recomiendan sobre el uso de su contraparte no fraccionada. De momento no hay evidencia que sugiere la superioridad de una HBPM sobre otra; por tanto, se puede utilizar la disponible en cada centro (Chan et al., 2014).

En el caso de los DOACs, se han realizado estudios para verificar la relación del uso de estos fármacos y el riesgo de patología materno-fetal. De momento la información no es concluyente, pero parece que podría haber relación entre el uso de los DOACs, específicamente el rivaroxaban, y el riesgo de presentar malformaciones fetales. Por lo dicho anteriormente la recomendación actual es no utilizar estos fármacos hasta contar con estudios con mayor densidad poblacional y determinar si hay asociación con estas complicaciones (Beyer-Westendorf et al., 2016).

En la tabla 1 se puede observar la dosificación recomendada de anticoagulantes para pacientes obstétricas.

Tabla 3. Dosis usual de terapia antitrombótica en pacientes obstétricas.

Dosis de anticoagulantes en paciente obstétrica			
Anticoagulante	Profilaxis	Dosis Intermedia	Dosis plena
HNF	5000U SC BID 7500U SC BID (obesidad)	10000U SC BID	80U/kg bolo + infusión 18U/kg/h para TTPa 1.5-2.5 el basal
Enoxaparina	40mg SC QD 60mg SC QD	40mg SC BID	1 mg/kg SC BID
Warfarina	N/A	N/A	Guiar con INR
Fondaparinux	2.5mg SC QD	N/A	10mg SC QD

Fuente: Elaboración propia. Información recopilada de Chan, W., Rey, E., & Kent, N. (2014). Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *SOGC Clinical Practice Guidelines*. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30569-7

2.5.2 Pacientes con fibrilación atrial

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más común, con un aumento de prevalencia e incidencia con la edad. Se puede clasificar dependiendo de su duración en paroxística (menor a 7 días), persistente (mayor a 7 días), persistente de larga duración (mayor a 1 año) y permanente (crónico). También, es importante distinguir si la FA existe o no con enfermedad valvular asociada. Esta se caracteriza por la contracción irregular y desorganizada de las aurículas, lo que puede provocar la formación de coágulos sanguíneos en el corazón lo que puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos como lo es el ECV.

Por esta razón, los pacientes con FA a menudo necesitan tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de formación de coágulos. La necesidad de mantener anticoagulados a estos pacientes es una decisión tomada con base en calculadores para

estratificar el riesgo de cada paciente de manera individual. La más popular para este grupo de pacientes es el puntaje de CHA₂DS₂-VASc, que toma en cuenta variables como la edad, sexo, hipertensión, diabetes, historia de eventos isquémicos, historia de insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedades vasculares para definir el riesgo de eventos cerebrovasculares. La recomendación actual es anticoagular a todo paciente con más de 1 factor de riesgo no asociado al género (Lip et al., 2018).

En este caso, la anticoagulación es el tratamiento principal para la prevención de formación de coágulos y complicaciones graves. Los anticoagulantes más comunes en estos pacientes son a través de la vía oral, como es el antagonista de la vitamina K, la Warfarina, y los DOAC como el dabigatrán, rivaroxaban, apixaban y el edoxabán. La dosis usual de estos fármacos se analiza en la Tabla 2.

La elección entre los DOAC contra la Warfarina parece inclinarse cada vez más a el uso de los inhibidores del factor Xa, ensayos como el ROCKET-AF, ARISTOTLE, RE-LY han demostrado la superioridad del uso del rivaroxaban, apixaban y dabigatrán como fármacos antitrombóticos siendo igual de efectivos en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos y reduciendo significativamente el riesgo de hemorragias intracraneales en pacientes con FA sin enfermedad valvular asociada. Además, presentan la ventaja de no tener tantas interacciones medicamentosas y con alimentos ricos en vitamina K. Los efectos farmacológicos y la farmacocinética son más predictivos, por lo que se disminuye la necesidad de realizar chequeos rutinarios del estado de anticoagulación (Lip et al., 2018).

En el caso de FA con enfermedad valvular asociada, la recomendación actual es mantener la anticoagulación con Warfarina, ya que estudios como el RE-ALIGN tuvieron que suspenderse de manera temprana ya que se encontró una incidencia más alta en la presencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos mayores cuando se utilizó DOACs en pacientes con válvulas mecánicas. (Chen et al., 2020)

A pesar de tener evidencia que respalda el uso de los DOACs en FA sin enfermedad valvular por su mayor facilidad y menor riesgo de efectos adversos, nuestro sistema de seguridad social aún se mantiene con el uso de la Warfarina para mantener a esta población anticoagulada.

El control de anticoagulación de los pacientes con Warfarina se realiza por medio del INR. Con una recomendación de mantener niveles de rango terapéutico entre 2.0 y 3.0 por al menos el 65% del tiempo, con el objetivo de ser lo más cercano al 100%. (Lip et al., 2018)

Para los pacientes que ya se encuentran con esta terapia se recomienda el uso de escalas de estratificación como puntaje HAS-BLED que valora factores de riesgo asociados con aumento en el riesgo de sangrado. En personas que presenten un riesgo elevado de sangrado (HAS-BLED mayor a 3 puntos) se recomienda un uso más frecuente de estas escalas de estratificación para abordar posibles factores modificables y con esto disminuir el riesgo de sangrado. (Lip et al., 2018)

Tabla 4. *Esquemas de trombopprofilaxis en pacientes con fibrilación atrial*

Dosis antitrombótica usual	
Anticoagulante	Dosis
Warfarina	2 - 5mg VO c/d
Apixaban	2.5 - 5 mg VO c/12h
Rivaroxaban	15 - 20 mg VO c/d
Edoxaban	30 - 30 mg VO c/d
Dabigatran	75 - 150 mg VO c/12h

Fuente: Elaboración propia. Información recopilada de January, C., et al. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *ACC/AHA/HRS Guideline*. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665

En la eventualidad que un paciente anticoagulado por FA requiera alguna cirugía o algún tipo de intervención quirúrgica plantean un desafío para los médicos, ya que presentan un riesgo de sangrado aumentado. Por lo tanto, es fundamental que los médicos consideren cuidadosamente el equilibrio entre el riesgo de sangrado y el riesgo de tromboembolismo en cada paciente antes de realizar cualquier intervención.

Las consideraciones anestésicas en pacientes anticoagulados con FA incluyen la evaluación del riesgo de sangrado y el control de la anticoagulación antes, durante y

después de la intervención. En general, se recomienda que los pacientes interrumpan su tratamiento anticoagulante antes de cualquier intervención que pueda aumentar el riesgo de sangrado, como una cirugía mayor o una biopsia, pero se debe tener en cuenta que la interrupción del tratamiento anticoagulante aumenta el riesgo de tromboembólico.

2.5.3 Pacientes ortopédicos

La terapia antitrombótica juega un rol crítico en cuanto a pacientes de ortopedia. A pesar de haber una tendencia al descenso en cuanto a la incidencia y prevalencia de TVP y TEP, sigue siendo un tema de gran interés en este grupo de paciente ya que presenta factores de riesgo no modificables que ameritan la profilaxis para protegerlos de estas complicaciones.

Parece que la disminución en la incidencia y prevalencia va de la mano con los avances en técnicas quirúrgicas así como los cuidados post operatorios que cada vez son más especializados y optimizados.

Sin el uso de diferentes métodos de tromboprofilaxis, la frecuencia aproximada de una TVP presenta por venografía para pacientes asintomáticos postoperados de una artroplastia total de cadera era de aproximadamente 54% y 64% en pacientes para artroplastia total de rodilla.

Los escenarios sintomáticos son mucho más limitados, aproximando 3% sin tromboprofilaxis medicamentosa y 1% en los que tienen tromboprofilaxis. (Kahn & Shivakumar, 2020)

La reducción en eventos tromboembólicos ha sido tan importante con los avances quirúrgicos y en cuidados posoperatorios que inclusive se han realizado revisiones sistemáticas como la realizada por Chan et al en 2014 en donde se hace un llamado a valorar nuevos esquemas de tromboprofilaxis ya que en la revisión de 40285 pacientes postoperados de reemplazo total de cadera (RTC) y reemplazo total de rodilla (RTR)hubo una tasa de eventos tromboembólicos alrededor del 1%, en comparación con eventos hemorrágicos mayores que llegaron hasta el 5% de los pacientes. (N. C. Chan et al., 2015)

Al día de hoy las recomendaciones más actualizadas en cuanto a tromboprofilaxis para pacientes de cirugía ortopédica son las dadas en el 2019 por el Colegio Americano de

Hematología. Dentro de estas recomendaciones las opciones de anticoagulación incluyen AAS, DOACs, HPBM o HNF (Ver tabla 3).

Tabla 5. Dosis usual de terapia antitrombótica en pacientes de ortopedia

Dosis de anticoagulantes en paciente obstétrica		
Anticoagulante	Profilaxis	Dosis plena
HNF	5000U SC BID 7500U SC BID (obesidad)	80U/kg bolo + infusión 18U/kg/h para TTPa 1.5-2.5 el basal
Enoxaparina	40mg SC QD 60mg SC QD	1 mg/kg SC BID
Fondaparinux	2.5mg SC QD	10mg SC QD
Rivaroxaban	N/A	10 mg VO QD
Apixaban	N/A	2.5 mg VO BID
Dabigatrán	N/A	150 - 220 mg VO BID

Fuente: Elaboración propia. Información recopilada de Kinov, P., Tanchev, P., Ellis, M., Volpin, G. (2013). Antithrombotic prophylaxis in major orthopaedic surgery: an historical overview and update of current recommendations. *International Orthopaedics*. DOI: 10.1007/s00264-013-2134-8

La recomendación para el uso de AAS como trombotprofilaxis tiene muy poca evidencia y los estudios publicados tienen una muestra muy pequeña además de un nivel de evidencia muy pobre por lo que su uso aún es cuestionable. Actualmente en Canadá se está realizando un ensayo con 5400 pacientes posoperados de RTR y RTC llamado EPCAT III que inició en 2021 y se espera se concluya en 2025. Se está comparando la efectividad de trombotprofilaxis con el uso de 81 mg de AAS vía oral como monoterapia contra el uso de rivaroxabán 10 mg vía oral por 5 días seguido de 81 mg de AAS.

También se encuentra el ensayo PEPPER en EUA con 25000 postoperados de RTR y RTC que se espera concluya en el 2024. En este ensayo se está comparando la efectividad y el riesgo de sangrado en este grupo de pacientes dividiendo la trombotprofilaxis en 3 grupos. El primero utiliza 162 mg de AAS seguido por 81 mg por día de AAS, el segundo con el uso de 10 mg de rivaroxaban y por último el uso de Warfarina con un objetivo de INR de 2.0 a 3.0.

Se espera que con los resultados de estos estudios se pueda aclarar el rol que tendrá el AAS en la tromboprofilaxis de pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos. Hasta entonces, el uso de AAS aún es reservado.

Por lo anterior, la recomendación más fuerte en las guías de tromboprofilaxis por el Colegio Americano de Hematología es el uso de DOACs como primera línea, seguido de las HBPM y por último la HNF. (Anderson et al., 2019)

2.5.4 Pacientes con tromboembolismo pulmonar

El TEP resulta de la formación de un coágulo, usualmente en las extremidades inferiores. Diferentes factores de riesgo como la lesión endotelial, la estasis sanguínea y un estado hipercoagulable son los más conocidos. Una vez formado el trombo, este puede quedarse in situ o migrar haciendo una embolización al sistema, usualmente en la vasculatura pulmonar. A este evento se le llama TEP.

Es una enfermedad altamente prevalente, reportándose hasta un millón de casos anualmente en los EUA. No sólo es muy prevalente sino que hasta la mitad de los pacientes que padecieron esta enfermedad pueden quedar con síntomas debilitantes y limitaciones funcionales que se estiman en producir un gasto de 1.5 billones de dólares anualmente. (Renner & Barnes, 2020)

La anticoagulación es el manejo de elección en la mayoría de pacientes.

La terapia antitrombótica se va a dividir en 3 fases principales, la fase inicial (primeros 5 a 21 días), el tratamiento primario (primeros 3 a 6 meses) y la prevención secundaria (después de los primeros 3 a 6 meses). Como en todas las enfermedades mencionadas previamente es de suma importancia la estratificación y la selección del anticoagulante ya que pueden implicar cambios importantes en cuanto al estilo y calidad de vida de los pacientes.

Para algunos pacientes, la razón precipitante del evento tromboembólico puede ser identificada y se considera que en estos casos el TEP fue “provocado” por lo que se consideran pacientes de bajo riesgo ya que con modificaciones se puede eliminar el riesgo. En caso contrario de presentar un TEP sin lograr identificarse un factor causante se considera como “no provocado” o idiopático y se considera que estos pacientes tienen

un riesgo elevado de recurrir, aproximando un 30% en los próximos 5 años del evento inicial. (Renner & Barnes, 2020)

Tabla 6. Factores de riesgo quirúrgicos y no quirúrgicos para TVP.

Factores de riesgo para TVP		
Factores de riesgo quirúrgicos transitorios	Factores de riesgo no quirúrgicos transitorios	Factores de riesgo constantes
Cirugía reciente	Terapia con estrógenos	Cáncer
Trauma	Embarazo	Edad avanzada
	Lesión en miembro inferior	Obesidad
	Viaje aéreo > 8hrs	Fragilidad
	Enfermedad aguda	TEP previo
		Trombofilia genética
		Trombofilia adquirida
		Enfermedades crónicas

Fuente: Renner, E & Barnes, G. (2020). Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism. *JACC Focus Seminar: Venous Thromboembolism*. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.070>

2.5.4.1 Tratamiento inicial

Se refiere al manejo en los primeros 5 a 21 días, en donde se amerita un régimen más estricto de anticoagulación que consiste usualmente en terapia parenteral o terapia oral a altas dosis. Los pacientes ingresados a un centro de salud usualmente se tratarán con anticoagulantes parenterales, usualmente heparina. La HNF ofrece la ventaja de ser efectiva de manera rápida y además tiene un aclaramiento plasmático rápido por lo que permite su suspensión en caso de ameritar una intervención invasiva. Dentro de las desventajas se encuentra la necesidad de monitoreo frecuente por medio de laboratorios, ajustes frecuentes en las dosis y el riesgo de presentar reacciones como la trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Las HBPM son administradas en forma subcutánea, tienen menor riesgo de producir HIT y tienen un tiempo de acción más prolongado lo que permite dosificación una o dos veces al día. Además, cuenta con la

ventaja de producir un efecto predecible si se dosifica con base en peso real del paciente, disminuyendo la frecuencia de verificación del estado de anticoagulación con laboratorios. Los DOACs se pueden utilizar en la fase inicial del tratamiento sin ameritar el uso de terapia parenteral. Se vuelve una opción muy atractiva cuando hay pacientes que no quieren recibir medicamentos parenterales y son de bajo riesgo por lo que se puede ofrecer manejo ambulatorio. (Renner & Barnes, 2020)

2.5.4.2 Tratamiento primario

Es la terapia que sigue posterior a la fase inicial. Esta continúa por los próximos 3 a 6 meses desde el diagnóstico inicial. Dentro de las opciones para anticoagulación existe la Warfarina y los DOACs. Al tener un rango terapéutico estrecho, la Warfarina presenta una variabilidad de dosis efectiva entre pacientes muy alta, por esta razón es tan importante la monitorización para su uso efectivo y seguro. La recomendación de INR es mantenerse entre 2.0 y 3.0. Al tener una vida media entre 20 y 60 horas resulta en un tiempo efectivo de hasta 5 días. Además, la Warfarina también inhibe la acción de la proteína C y S, teóricamente induciendo un estado procoagulante en los primeros días de su inicio por lo que se recomienda utilizar una terapia puente con anticoagulantes parenterales. Dentro de los DOACs hay 4 aprobados por la FDA en la terapia primaria del TEP. En diversos ensayos se han comparado con las HBPM y Warfarina y no demostraron inferioridad en su efecto de anticoagulación y las tasas de sangrado además fueron similares a los otros grupos. Estos fármacos presentan la ventaja de tener una ventana terapéutica amplia y poca variabilidad en su dosis efectiva entre los pacientes, por lo que no ameritan una monitorización estricta con laboratorios. La única diferencia es que se recomienda realizar pruebas de función renal para monitorizar su función y excreción adecuada. (Renner & Barnes, 2020)

Muchos pacientes son candidatos a las dos opciones farmacológicas por lo que se recomienda la participación activa de los pacientes a la hora de tomar estas decisiones. En general se prefiere el uso de DOACs por mayor comodidad para el paciente y para el médico tratante en cuanto a sus ventajas mencionadas previamente, sin embargo en pacientes con aclaramiento renal comprometido o pacientes con mal apego al tratamiento se prefiere el uso de la Warfarina para poder monitorizar su efecto con el INR.

2.5.4.3 Prevención secundaria

La decisión de continuar con la terapia antitrombótica después de los 3 ó 6 meses va a depender de cada paciente de forma individualizada. Se debe tener siempre en mente el riesgo de recurrencia de eventos tromboticos en caso de discontinuar la terapia y por otra parte el riesgo aumentado de sangrado en los pacientes que continúan.

Existen varios puntajes para estratificar el riesgo de recurrencia de TEP. Los más conocidos incluyen el HERDOO2, Vienna risk model y DASH prediction score. Estas herramientas utilizan variables como el dímero D, presencia de síndrome post trombotico, obesidad, edad menor a 50 años, localización del trombo y presencia de factores desencadenantes. En pacientes de bajo riesgo como también en aquellos con factores de riesgo modificables, no se recomienda la anticoagulación más allá de los 3 meses iniciales. En caso contrario en donde no se pueda detectar factores desencadenantes se presenta un reto ya que no se puede predecir el riesgo de que un evento trombotico recurra. (Renner & Barnes, 2020)

Si se decide continuar con el tratamiento primario y llevarlo a prevención secundaria es recomendable utilizar el mismo fármaco que se estaba usando previamente. La Warfarina se mantiene con una meta de INR entre 2.0 y 3.0, mientras que los DOACs todos han demostrado ser efectivos en la prevención secundaria. Se ha propuesto el uso de dosis menores con rivaroxaban y apixaban ya que según estudios como el EINSTEIN-CHOICE y el AMPLIFY-EXT se comparó el rivaroxaban y apixaban respectivamente con placebo y ambos demostraron menores tasas de recurrencia de TEP sin diferencias en eventos hemorrágicos. Sí los pacientes presentan alto riesgo de recurrencia entonces se recomienda el uso de dosis plenas. (Renner & Barnes, 2020)

En la tabla 5 se resumen las opciones terapéuticas para el tratamiento inicial, tratamiento primario y la prevención secundaria.

2.5.5 Pacientes con enfermedad arterial coronaria

La terapia antiplaquetaria dual (DAPT) consiste en combinar dos fármacos antiagregantes plaquetarios, usualmente el AAS con un inhibidor de P2Y₁₂ con el fin de

reducir el riesgo de complicaciones trombóticas en pacientes con múltiples formas de enfermedad arterial coronaria (EAC). Estos pacientes pueden requerir DAPT durante la revascularización miocárdica, intervenciones coronarias percutáneas (ICP), bypass coronario, después de un síndrome coronario agudo (SCA) o para la prevención secundaria en pacientes con angina estable. En todos los escenarios, la antiagregación dual presenta un reto para la elección de fármacos, así como la duración de estos. Para definir el posible riesgo beneficio del uso de DAPT por más de 12 meses posterior a una intervención coronaria percutánea (PCI) se recomienda el uso del puntaje DAPT, siendo puntajes mayores a 2 asociados a un riesgo de sangrado aumentado. (Capodanno et al., 2018)

Tabla 7. Estrategias de anticoagulación para la TVP y TEP.

Vía de administración	Tratamiento inicial	Tratamiento primario	Prevención secundaria
Oral	Rivaroxaban 15 mg BID por 21 días	Rivaroxaban 20 mg QD	Rivaroxaban 10 - 20 mg QD
	Apixaban 10 mg BID por 7 días	Apixaban 5 mg BID	Apixaban 2.5 - 5 mg BID
Parenteral	Enoxaparina 1 mg/kg BID	Dabigatrán 150 mg BID	Dabigatrán 150 mg BID
		Edoxaban 60 mg QD	
	HNF	Warfarina (INR meta 2.0 - 3.0)	Warfarina (INR meta 2.0 - 3.0)

Fuente: Renner, E & Barnes, G. (2020). Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism. *JACC Focus Seminar: Venous Thromboembolism*. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.070>

Para definir el inhibidor de P2Y₁₂ a usar en combinación con el AAS, la sociedad europea de cardiología, así como el Colegio Americano de Cardiología recomienda el uso de prasugrel o ticagrelor sobre el clopidogrel, reservándose su uso para pacientes con contraindicación para los otros.

En cuanto a la duración de la DAPT va a depender de si se trata de una enfermedad

estable, el riesgo de sangrado, el procedimiento a realizar y en caso de utilizar stents, el tipo de stent que se colocó. La finalidad de la terapia en estos casos es disminuir lo más posible el riesgo de trombosis temprana, tardía o muy tardía del stent. (Gopalakrishnan & Lotfi, 2017).

Pacientes con una EAC estable propuestos para una ICP pueden recibir DAPT por 3 a 6 meses, sin demostrar diferencias en tasas de mortalidad, infartos o hemorragia comparado con 12 meses de terapia. En caso de utilizarse un stent metálico se recomienda DAPT por 1 mes con clopidogrel y en caso de usar stents farmacoactivos o angioplastía con balones recubiertos de fármaco se recomienda por 6 meses. Si en el periodo de doble antiagregación no hubo eventos hemorrágicos y se tiene un riesgo trombótico alto se puede considerar extender la DAPT por hasta 30 meses. (Capodanno et al., 2018)

Los pacientes que se presentan con un SCA la recomendación es de doble antiagregación por 12 meses, independientemente del tipo de intervención que se realice. Si se logra tolerar este periodo sin eventos hemorrágicos se podría considerar extender el tiempo de terapia, por el contrario, si el riesgo hemorrágico es muy alto se puede suspender posterior a los 6 meses de terapia. (Capodanno et al., 2018)

En los casos que se decida realizar un bypass arterial coronario, no existen estudios para respaldar las recomendaciones en cuanto a la duración del uso de DAPT pero según las guías actuales de la AHA se debe reiniciar tan pronto sea posible después de realizado el procedimiento y se debe continuar por al menos 12 meses. Para tomar la decisión de la discontinuación de la terapia previo a la cirugía de bypass coronario, la recomendación actual es mantener el uso de AAS y discontinuar el uso de los inhibidores del P2Y₁₂ como mínimo por 24 horas en caso de una cirugía de emergencia, pero idealmente por 3 días para el ticagrelor, 5 días para el clopidogrel y 7 días para el prasugrel. Nuevamente, si el paciente se considera de muy alto riesgo de sangrado se recomienda como mínimo mantener la DAPT por al menos 6 meses. (Capodanno et al., 2018).

2.6 Monitorización del estado de anticoagulación

Es de vital importancia lograr monitorizar el nivel de anticoagulación alcanzado para así lograr titular la terapia y dar seguridad al paciente que no está recibiendo una dosis que pueda aumentar su riesgo de complicaciones. A lo largo del tiempo se han desarrollado diferentes técnicas para lograr este objetivo como también se han introducido nuevas opciones más exactas. Es importante tener en cuenta que dependiendo del fármaco que se utilice, las opciones de monitorización son distintas por lo que se hablará de cada una por separado.

2.6.1 Monitorización de la heparina no fraccionada

Cuando se decide usar anticoagulantes parenterales hay una clara preferencia por el uso de las HBPM por su menor perfil de efectos adversos y su seguridad. A pesar de esto siempre hay indicaciones claras para el uso de HNF ya que cuenta con la ventaja de una vida media más corta y tienen gran utilidad en pacientes de terapia intensiva y para máquinas de soporte circulatorio y orgánico.

Históricamente los pacientes tratados con HNF se monitorizan con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). El principio de este ensayo mide el tiempo requerido para formar un coágulo de fibrina cuando se pone en contacto el plasma del paciente con un activador. Es necesario tomar una muestra de sangre en un tubo con citrato y calcio los cuales detienen el proceso de coagulación y posteriormente se centrifuga la muestra por 10 minutos. Finalmente se pone en contacto con un activador y se mide el tiempo para formar el coágulo, dando el TTPa.

El rango terapéutico es controversial ya que hay poca estandarización internacional y tiene muchos factores que pueden alterar el resultado, como estados inflamatorios, niveles bajos de fibrinógeno, presencia de anticoagulante lúpico y error humano a la hora de tomar la muestra y su adecuado procesamiento. (Lardinois et al., 2022)

Se propone que el rango de anticoagulación es de 1.5 a 2.5 veces el tiempo basal de TTPa de ese paciente, por lo que es necesario tomar una muestra inicial y tener el TTPa base.

Otra opción para la monitorización de la HNF es el uso del ensayo de la actividad anti X-a. El principio de este estudio se basa en realizar una mezcla de una muestra de plasma centrifugado del paciente con una cantidad conocida de factor X-a. La muestra debe ser tomada en un tubo con citrato y una vez realizada la mezcla se hace una medición del remanente de factor X-a que no fue inhibido por el anticoagulante presente en el plasma. La actividad residual del X-a será inversamente proporcional a la concentración de anticoagulante presente el cuál se puede cuantificar y expresar en UI/mL en el caso de la HNF y la HBPM.

El rango terapéutico propuesto para la medición de anti X-a con HNF es de 0.3 a 0.7 UI/mL, aunque aún no es un método completamente validado y tiene mucha variación entre laboratorios. (Lardinois et al., 2022).

2.6.2 Monitorización de heparinas de bajo peso molecular

Como se mostró previamente en las guías, hay una preferencia para el uso de las HBPM en pacientes que se someten a terapia antitrombótica parenteral. Por su perfil de seguridad y certeza en cuanto a la dosificación por peso, la monitorización de estos fármacos no es rutinaria. Se recomienda únicamente en casos que es necesario tener certeza como en pacientes con insuficiencia renal quienes presentan un riesgo aumentado de acumular su efecto. (Thomas et al., 2015)

Ya que las HBPM actúan predominantemente inhibiendo el factor X-a, su monitorización se realiza con las mediciones séricas de anti X-a. El principio es el mismo que se describió previamente y es importante mencionar que en el caso de las HBPM, el pico de actividad anti X-a es a las 3 a 5 horas después de administrado el fármaco, por lo que la muestra se debe tomar a las 4 horas de colocado. (Wei & Ward, 2015)

Los rangos terapéuticos de anti X-a de las HBPM han sido bien definidos, para la enoxaparina se encuentran de 0.6 a 1.2 UI/mL.

Caso contrario de la dosis terapéutica, hay poco consenso sobre los niveles recomendados para la profilaxis con HBPM. Como se mencionó previamente, la monitorización no es rutinaria para el uso de estos fármacos, y en general, cuando se habla de pacientes con dosis profilácticas, no se trata de pacientes con enfermedad renal

crónica por lo que su vigilancia no es recomendada. Aun así, según experiencia y recomendación de expertos, los rangos de profilaxis son de 0.2 a 0.5 UI/mL. (Wei & Ward, 2015).

2.6.3 Monitorización de la Warfarina

Al ser los únicos anticoagulantes orales disponibles durante décadas los antagonistas de la vitamina K son los agentes más disponibles para gran parte del mundo. El manejo de pacientes con estos fármacos es todo un reto ya que presentan una amplia gama de interacciones farmacológicas. Errores terapéuticos como la dosificación inadecuada, toma inadecuada, falta de monitorización e interacciones farmacológicas hacen que eventos adversos serios sean una causa frecuente de consultas al servicio de urgencias. (Pengo & Denas, 2018)

Es de vital importancia asegurar la comunicación continua y comprensiva, especialmente con respecto a las interacciones farmacológicas y alimentarias. (Pengo & Denas, 2018)

Para la monitorización del efecto de la Warfarina se utiliza el INR, un valor matemático que proviene de la estandarización del tiempo de protrombina, independientemente de los agentes y factores utilizados por cada laboratorio.

Como se ha mencionado previamente, el rango terapéutico de INR es entre 2.0 y 3.0. Además de esto es importante mantener los rangos terapéuticos del medicamento lo más cercanos al 100%. Y un elemento importante es contar con médicos entrenados en el uso de este medicamento y también con centros que tengan laboratorios capacitados para dar seguimiento a la población.

2.6.4 Monitorización de los DOAC

Al día de hoy no se ha aprobado un método para monitorizar el nivel de anticoagulación cuando se utiliza un DOAC. Se pueden utilizar exámenes como el TTPa para evaluar de una forma cualitativa el apego a la medicación, aunque estos exámenes resultan insuficientes para valorar la magnitud de la anticoagulación. (Chen et al., 2020)

Existen también opciones como el factor anti X-a, concentraciones plasmáticas y tiempo de coagulación con ecarina que permiten medir de forma más objetiva los efectos de anticoagulación, aunque todavía no se ha logrado establecer los rangos que se consideran terapéuticos para éstos fármacos. Otros parámetros más generales para monitorizar el nivel de anticoagulación son la presencia de síntomas como el sangrado y exámenes de laboratorio que incluyan pruebas de función hepática y pruebas de función renal, ya que éstos son los principales determinantes en diferencias farmacocinéticas que puedan alterar el nivel de anticoagulación. Se recomienda una monitorización de estos parámetros al inicio de la terapia con DOACs y repetirlos cada 1 a 3 meses durante el primer año. Posteriormente se pueden espaciar a cada 6 ó 12 meses. (Chen et al., 2020)

2.7 Reversión o antídotos

Un episodio de sangrado activo en el paciente anticoagulado requiere una evaluación rápida y coordinada con múltiples especialistas. Adicional al manejo de soporte vital básico, es necesario tomar la decisión de revertir los agentes antitrombóticos tomando en cuenta los posibles riesgos trombóticos de cada paciente. El primer paso es determinar la fuente del sangrado para poder tomar medidas para limitarlo, siendo mucho más retador en los casos de sangrados internos.

Las medidas de soporte vital son necesarias como un puente hasta tomar la decisión de un manejo definitivo como realizar alguna intervención quirúrgica o endoscópica para detener el sangrado directamente o administrar antídotos para revertir el estado de antitrombosis. Dentro de las medidas de soporte básico se encuentra la monitorización de signos vitales, colocación de accesos intravenosos de calibre adecuado, mantener la temperatura corporal adecuada y el confort. La fluidoterapia con cristaloides o hemocomponentes pueden ser parte del manejo para mantener un estado euvolémico y mantener una adecuada perfusión sistémica.

En general, la decisión de revertir la antitrombosis se toma cuando el riesgo supera el beneficio de mantener este estado. Hay escenarios en los que es claro el riesgo como hemorragias intracraneales, sangrado gastrointestinal activo, sangrado genitourinario activo o trauma severo por lo que es fácil tomar la decisión. Es en pacientes con un

estado de anticoagulación adecuado donde tomar la decisión se torna más difícil ya que se puede exponer a complicaciones severas. (Wilson & Davis, 2017)

En emergencias es importante poder monitorizar u objetivar el grado de anticoagulación para tomar decisiones y como se describió previamente los exámenes más útiles para el médico tratante serán los tiempos de coagulación con TTPa, INR y factor anti X-a. En diferentes estudios se describe que el tiempo aproximado para obtener el resultado desde la toma de muestra, procesamiento, análisis y reporte puede ser de al menos 50 minutos. También existen retos como los mencionados previamente con la monitorización de los DOACs, ya que actualmente no existen parámetros estandarizados para establecer el nivel de anticoagulación presente.

2.7.1 Reversión de la Warfarina

La vitamina K es el antídoto más estudiado para la reversión de la Warfarina. La normalización del INR con la vitamina K es lenta ya que se requiere de una nueva formación de factores de coagulación por el hígado por lo que puede tardar hasta 4 horas en iniciar su descenso cuando se administra por vía intravenosa. Existen dos rutas de administración de la vitamina K, oral e intravenosa. El efecto del medicamento por vía oral se logra ver hasta las 24 horas, logrando un efecto similar con 5 mg por vía oral comparado con 1 mg por vía intravenosa. La reducción es dosis dependiente y se ve afectada por la función hepática del paciente, ya que como se mencionó previamente la reversión completa va a depender de la capacidad del hígado en sintetizar nuevos factores de coagulación. La vida media de la Warfarina es variable de 24 a 48 horas por lo que puede existir actividad residual del fármaco a pesar de haberse administrado el antídoto. Las reacciones anafilactoides son una preocupación con la administración rápida del fármaco por lo que la recomendación es mantener una infusión lenta y controlada del fármaco diluido. (Wilson & Davis, 2017)

En las guías de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) en cuanto al manejo de la anticoagulación se da la recomendación de que en casos de pacientes sin presencia de sangrado activo con INR entre 4.5 y 10, no es necesaria la reversión ya que el riesgo de sangrado a corto plazo es bajo, y no se encontró diferencia en la

incidencia de estos eventos cuando se dio seguimiento a pacientes que recibieron placebo contra vitamina K en 3 meses. En el caso de presentar INR mayor a 10 sin presencia de sangrado se recomienda la administración oral de vitamina K y para todos los pacientes con elevación del INR, se recomienda suspender las próximas 2 dosis de Warfarina además de revalorar la dosificación. (Ageno et al., 2012)

Sangrados que puedan amenazar la vida con INR elevados deben ser tratados de forma más agresiva. Las opciones terapéuticas son la colocación de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complejo protrombínico y la vitamina K. El PFC está compuesto por la porción de la sangre que contiene proteínas para la coagulación. El volumen recomendado para la reversión de la anticoagulación por Warfarina es de 15-20 mL por kilogramo de peso, aunque la indicación usual es de transfundir 2 unidades de PFC. Los riesgos inherentes de la transfusión de este hemocomponente incluyen: reacciones alérgicas leves hasta graves, hemólisis aguda, infecciones y sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión. Además, es importante tener en cuenta que el PFC debe ser descongelado, realizar pruebas cruzadas con la sangre del paciente y se debe administrar, por lo que el tiempo de espera puede ser largo.

El concentrado de complejo protrombínico es un derivado de plasma humano que mediante diferentes técnicas de procesamiento permiten la producción de concentrados de 3 o 4 factores de coagulación (X, IX, VII y II). La administración de complejo protrombínico permite una opción más rápida y con menos riesgo de efectos adversos que se presentan con el PFC. La dosis usual para reversión de sobreanticoagulación con Warfarina es de 20-50 U/kg.

La mayor preocupación con respecto al complejo protrombínico es la administración del factor II ya que al tener una vida media larga y puede acumularse, aumentando el riesgo trombotico además de tener la tendencia de acumularse con dosis repetidas. Por la limitada experiencia con el complejo protrombínico además de su costo elevado, no es usual su administración y no es accesible en muchos centros (Wilson & Davis, 2017).

2.7.2 Reversión de las heparinas

La protamina es una proteína que se adhiere a las heparinas formando una sal que previene la unión y activación de la antitrombina III, neutralizando el efecto de las heparinas. La protamina puede revertir de forma completa y rápida el efecto de la HNF, tardando aproximadamente 5 minutos después de su administración un bloqueo completo del efecto de la heparina. Por cada 1 mg de protamina se revierten 90 - 100 U de heparina. A pesar de esto, pueden ser necesarias adicionales ya que la vida media de la protamina es de aproximadamente 10 minutos, mientras que la HNF puede llegar hasta los 150 minutos. Es importante entonces, tomar en cuenta el tiempo desde la dosis de HNF para valorar la necesidad de reversión. Se recomienda la administración lenta de la protamina por efectos secundarios usuales como la hipotensión y la bradicardia, por lo que la dosis máxima recomendada es de 50 mg infundidos en 10 minutos. (Wilson & Davis, 2017)

Para las HBPM, es más difícil su reversión, ya que la protamina no logra adherirse de manera adecuada a las moléculas de heparina más pequeñas entonces nada más logra una reversión parcial. Las complicaciones hemorrágicas asociadas a las HBPM son muy infrecuentes, pero pueden presentarse en pacientes con enfermedad renal crónica donde se ve afectado su aclaramiento. En estos escenarios, la recomendación para revertir el efecto de antitrombosis es de colocar 1 mg de protamina por cada 1 mg de HBPM colocada en las últimas 8 horas. (Wilson & Davis, 2017)

2.7.3 Reversión de los DOACs

La reversión de los DOACs es un tema que aún no se ha logrado aclarar completamente dado a que el uso de éstos se ha popularizado en la última década.

En la actualidad se habla de diferentes agentes para su reversión como el complejo protrombínico, complejos protrombínicos activados y el andexanet alfa.

El complejo coagulante anti inhibidor, llamado FEIBA por sus siglas en inglés es un concentrado de complejo protrombínico activado ya que cuenta con la activación del

factor VIII durante su producción, resultando en una actividad coagulante más intensa con comparación a los complejos protrombínicos normales. (Wilson & Davis, 2017)

Se han reportado casos en donde el uso de FEIBA utilizado en dosis de 8 U/kg resultó en una reversión rápida en sangrados asociados al uso de dabigatrán. Se podrían utilizar dosis más altas de 25 a 50 U/kg para casos de sangrados intracraneales u otras complicaciones hemorrágicas más serias, pero aún no se ha aprobado por la FDA como un antídoto contra la sobreanticoagulación por DOACs (Dager et al., 2019).

Otros agentes como la andexanet alfa son factores Xa humanos recombinados que se diseñaron específicamente como antídotos para los inhibidores del factor Xa. Este actúa como una proteína que se adhiere con alta afinidad a los fármacos inhibidores del Xa, recobrando la actividad del factor Xa y reduciendo la actividad anticoagulante. La dosis aprobada por la FDA para la reversión de eventos hemorrágicos con DOACs es de un bolo a dosis baja de 400 mg seguido por una infusión a 4 mg/min o un bolo a dosis alta de 800 mg seguido por una infusión a 8 mg/min. (Siegal et al., 2015)

El Idarucizumab es un anticuerpo monoclonal que se adhiere al dabigatrán con una afinidad 350 veces más fuerte que a la trombina, inactivando su actividad de forma completa e inmediata después de su administración. Se administran en total 5 g, divididos en dos bolos de 2.5g / 50 mL y con una frecuencia menor a 15 minutos entre las dos dosis. (Pollack et al., 2017)

2.7.4 Reversión de antiplaquetarios

No existen guías formales para la reversión de agentes antiplaquetarios. Aunque es rara la necesidad de revertir los efectos de estos agentes, en escenarios de sangrado que amenacen la vida puede ser necesario.

Las opciones descritas para este fin son el uso de transfusión de plaquetas o la administración de la desmopresina. La desmopresina es un análogo de la vasopresina pero con menor efecto vasoactivo. Cuando se administra induce una liberación de factor von Willebrand por las células endoteliales, produciendo un efecto benéfico en la

adhesión plaquetaria de forma inmediata. La dosis recomendada es de 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía intravenosa, generalmente administrando 20 μg en un paciente adulto promedio.

En caso necesario, también está indicada la transfusión de plaquetas, tomando en cuentas los posibles riesgos como son las reacciones de hipersensibilidad y el riesgo de enfermedades infecciosas transmisibles. La dosis usual de plaquetas es de 1 unidad por cada 10kg de peso, siendo la dosis usual de 6 unidades o 1 pool de plaquetas. (Wilson & Davis, 2017).

3. Capítulo 3: Procedimientos espinales en pacientes anticoagulados

3.1 Manejo perioperatorio de medicamento antitrombóticos

Como se ha mencionado previamente, la población que utiliza medicamentos antitrombóticos ha aumentado en las últimas décadas. Este tipo de pacientes presenta diferentes comorbilidades y además es esperable que con el avance de los años ameriten algún procedimiento quirúrgico. Por estas razones es importante la suspensión temporal de la terapia antitrombótica para así poder realizar los procedimientos quirúrgicos minimizando el riesgo de sangrado. Tomar este tipo de decisiones amerita conocimiento amplio del tema ya que en ciertas patologías, el riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares críticos pueden aumentar a pesar de una suspensión corta en la anticoagulación (Vivas et al., 2018).

Con el advenimiento de los DOACs muchas de las guías sobre el manejo perioperatorio de los anticoagulantes se vuelven obsoletas por lo que es importante hacer nuevamente una revisión del tema y mantenerse actualizado de las nuevas recomendaciones.

Durante el manejo perioperatorio de pacientes anticoagulados es necesario responder las siguientes preguntas. ¿Es necesaria la suspensión de la terapia? ¿Cuándo debería suspenderse el tratamiento? ¿Es necesario utilizar terapia puente?.

En general la terapia antitrombótica se debería suspender antes de la mayoría de procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, hay procedimientos quirúrgicos con muy bajo riesgo de sangrado por lo que puede ser aceptable mantener la terapia si el paciente se beneficia en reducir el riesgo de la trombosis. En este momento no existen recomendaciones claras acerca de cuáles procedimientos pueden considerarse seguros de realizar sin necesidad de suspender la terapia antitrombótica, por lo que la conclusión en este tema es individualizar cada paciente y en caso de tratarse de procedimientos quirúrgicos con riesgo de sangrado mínimo o clínicamente insignificante se puede tolerar mantener la medicación. En caso de tomar la decisión de suspender la terapia antitrombótica, el tiempo de suspensión de los medicamentos va a depender principalmente del tiempo de depuración de la droga por el cuerpo. (Vivas et al., 2018)

3.1.1 Manejo perioperatorio de la Warfarina

La Warfarina es un fármaco que se metaboliza principalmente por el hígado, por lo que en pacientes sin evidencia de enfermedad hepática que altere su procesamiento, la recomendación es suspender 5 días previo al procedimiento. Esta recomendación únicamente aplica cuando los pacientes se encuentran en un rango terapéutico adecuado al inicio de su suspensión, es decir, mantener un INR entre 2 y 3 durante al menos 7 días previo al procedimiento (Douketis et al., 2022).

En caso de pacientes con rangos supraterapéuticos, será necesario individualizar el nivel de INR que presenta y el procedimiento quirúrgico a realizar. En el capítulo previo se mencionaron los antídotos en caso de tratarse de un procedimiento de emergencia que amerite la reversión de los efectos de la Warfarina. En caso de ser un procedimiento electivo entonces se recomienda realizar pruebas de coagulación después de 5 días para valorar el INR y es esperable tener que suspender por lo menos 1 día más de lo normal.

Cuando el rango de INR es subterapéutico, la recomendación es discontinuar 1 día menos la terapia, en otras palabras, suspender la Warfarina por al menos 4 días previo al procedimiento (Vivas et al., 2018). Ante cualquier escenario, es importante realizar pruebas de laboratorio antes de cualquier cirugía y valorar el INR, con el objetivo de mantenerlo menor a 1.5 el día del procedimiento quirúrgico. Las guías no recomiendan el uso rutinario de la vitamina K antes de las cirugías para normalizar los valores de INR.

En cuanto al reinicio de la Warfarina, la recomendación es reiniciar la dosis usual el día siguiente al procedimiento, sin necesidad de realizar ajuste de dosis o de frecuencia. Es importante recordar que el inicio del efecto anticoagulante sin el uso de terapia puente puede tardar de 2 a 3 días.

3.1.2 Manejo perioperatorio de las heparinas

Al igual que con los antagonistas de la vitamina K, el manejo perioperatorio de las heparinas va a depender de su vida media. En el caso de la HNF, cuando se está recibiendo una dosis terapéutica se recomienda la suspensión prequirúrgica por al

menos 4 horas antes de una cirugía electiva. Para el reinicio de la HNF, las guías recomiendan reiniciar la terapia 24 horas posterior al procedimiento, evitando dosis en bolo del medicamento y más bien manteniendo un objetivo de TTPa terapéutico en el límite inferior. (Vivas et al., 2018).

Para las HBPM en cuanto a pacientes con una función renal conservada, se recomienda suspender la terapia en caso de tratarse de dosis profiláctica por al menos 12 horas y en cuanto a dosis terapéutica suspender por 24 horas.

Las pacientes con dosis terapéuticas con la última administración 12 horas antes del procedimiento, más del 90% se encontraban con un efecto terapéutico de la HBPM, por lo que se recomienda suspender por al menos 24 horas (Douketis et al., 2022).

Para el reinicio de la terapia antitrombótica con HBPM, la recomendación actual es individualizar el riesgo de sangrado de cada paciente dependiendo del procedimiento quirúrgico realizado, pero esperar al menos 24 horas para pacientes con cirugías de bajo riesgo de sangrado y 48 a 72 horas para cirugías de alto riesgo de sangrado.

Si estos últimos se tratan de pacientes con alto riesgo trombótico, se puede considerar reiniciar la HBPM a una menor dosis antes de continuar con la anticoagulación plena. Como se mencionó previamente, la monitorización de la intensidad de anticoagulación con las HBPM no es recomendable, por lo que no se debería solicitar el anti Xa de forma rutinaria (Douketis et al., 2022).

3.1.3 Manejo perioperatorio de los DOACs

La interrupción de los DOACs antes de una cirugía sigue una base farmacocinética, correspondiendo a una suspensión de cuatro a cinco vidas medias para cada fármaco individualmente. Dado que la mayoría de DOACs tienen vidas medias entre 9 a 14 horas, la suspensión por 2 días logra una depuración casi completa del fármaco, dejando una actividad residual mínima. (Vivas et al., 2018)

Este manejo de suspensión por 2 días se puede utilizar para cirugías de moderado o alto riesgo de sangrado, mientras que, para cirugías de bajo de sangrado, suspenderlos por 1 día antes de la cirugía, lo que se aproxima a las 30 horas de suspensión, considerándose aceptable para procedimientos de riesgo leve.

La recomendación actual es suspender el apixaban, edoxaban, rivaroxaban por 1 ó 2 días para cirugías de bajo riesgo y alto riesgo respectivamente y suspender el dabigatrán por 1 a 4 días, dependiendo del riesgo quirúrgico y de la función renal.

La diferencia en el tiempo de suspensión del dabigatrán se debe a su alta depuración renal, por lo que para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor a 50 mL/min, se recomienda 1 día para procedimientos de bajo riesgo de sangrado y 2 días para procedimientos con riesgo moderado o alto. Para los pacientes con un aclaramiento menor a 50 mL/min, procedimientos de bajo riesgo se recomienda 2 días de suspensión y para los de alto riesgo, 4 días de suspensión (Douketis et al., 2022).

Al momento de reiniciar la terapia con DOACs después del procedimiento quirúrgico, al igual que con las HBPM, se recomienda reiniciar al menos 24 horas después de cirugías de bajo riesgo y 48 a 72 horas para cirugías de alto riesgo de sangrado. A diferencia de la Warfarina que puede tardar de 2 a 3 días en lograr un efecto antitrombótico adecuado, los DOACs lo logran en cuestión de 1 a 3 horas, por lo que el reinicio de estos fármacos debe realizarse con cautela (Douketis et al., 2022).

3.1.4 Manejo perioperatorio de fármacos antiplaquetarios

La decisión en cuanto al manejo perioperatorio de los fármacos antiplaquetarios va más allá del riesgo de sangrado y trombosis, pues también toma en cuenta cuál fármaco se está administrando y la razón de su indicación.

En cuanto a la antiagregación como monoterapia, en caso de que se esté utilizando AAS como el fármaco de elección se recomienda mantener la medicación, suspendiendo únicamente por 3 días en caso de procedimientos de muy alto riesgo de sangrado. Si no hay contraindicación, se debería mantener una dosis de 100 mg/d VO.

En caso de estar utilizando inhibidores de P2Y₁₂ como monoterapia, se recomienda suspender de 3 a 7 días dependiendo del fármaco utilizado y reemplazar por AAS 100 mg diariamente de ser posible. La suspensión del ticagrelor debería ser por 3 a 5 días, clopidogrel por 5 días y 7 días para el prasugrel (Douketis et al., 2022).

En el escenario que se esté utilizando DAPT y el riesgo de trombosis es alto, se recomienda reprogramar todo procedimiento electivo hasta que el riesgo de trombosis se minimice, por lo que en general cualquier paciente recibiendo DAPT no debería someterse a un procedimiento quirúrgico a 30 días del inicio de su indicación.

De tratarse de una cirugía de emergencia, la recomendación es mantener el AAS para todos los procedimientos con bajo riesgo de sangrado. Para los pacientes con DAPT sometidos a procedimientos de moderado o alto riesgo de sangrado la decisión es controversial, pero se recomienda suspender el ticagrelor de 3 a 5 días, el clopidogrel por 5 días y el prasugrel por 7 días.

En caso de haberse suspendido el fármaco antiplaquetario, se recomienda reiniciar su toma en las primeras 24 horas del procedimiento, únicamente postergándose en casos de trombocitopenia con conteo plaquetario 50000×10^9 en el postoperatorio o en casos de procedimientos con alto riesgo de sangrado que se recomienda reiniciar en 48 a 72 horas o hasta revertir la trombocitopenia (Douketis et al., 2022).

3.1.5 Terapia puente

El término terapia puente se refiere al uso de anticoagulantes intravenosos con una vida media más corta mientras se espera a la depuración de los anticoagulantes orales a un nivel que sea seguro realizar procedimientos quirúrgicos. En general, el riesgo de trombosis cuando se descontinúa la antitrombosis por vía oral sin utilizar terapia puente es muy baja, con ensayos como el BRIDGE publicado por Douketis y colaboradores en el 2015 en donde se comparó la incidencia de sangrado y eventos tromboembólicos en pacientes con FA con terapia puente y sin terapia puente.

Los resultados demostraron que el uso de terapia puente únicamente aumenta el riesgo de sangrado sin disminuir el riesgo tromboembólico por lo que no se recomienda su uso en pacientes de bajo riesgo. Únicamente se recomienda el uso de terapia puente con heparinas para los pacientes con alto riesgo tromboembólico. Para los pacientes con Warfarina, se puede iniciar HBPM una vez que el INR sea inferior a 2 mientras que con los DOACs no es necesario usar terapia puente por su rápido inicio y cese de acción (Douketis et al., 2022).

En cuanto a la terapia puente para antiplaquetarios es común cometer el error de considerar utilizar terapia puente con heparina, con el riesgo de lograr el objetivo contrario activando la agregación plaquetaria.

Existe muy poca evidencia del uso de terapia puente con antiplaquetarios y solamente se debería considerar en pacientes con muy alto riesgo trombótico que serán sometidos a procedimientos que no se pueden suspender. Se debe individualizar a cada paciente y en caso de tomar la decisión de usar terapia puente antiplaquetaria, los agentes recomendados son los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. La dosis recomendada de tirofiban es de 0.1 µg/kg/min y 0.2 µg/kg/min para el eptifibatide, que se deberán mantener de 4 a 6 horas previo al procedimiento. (Vivas et al., 2018)

3.2 Anestesia neuroaxial en pacientes anticoagulados

A la hora de tomar decisiones acerca del manejo del dolor mediante técnicas intervencionistas como lo es la anestesia neuroaxial y los bloqueos de nervio periférico, los pacientes que reciben fármacos anticoagulantes son uno de los más grandes retos. Como se mencionó previamente, la terapia de antitrombosis y antiagregación plaquetaria son uno de los principales pilares en la terapéutica actual para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas, cerebrovasculares y cardiovasculares.

Las técnicas intervencionistas son realizadas cada vez con más frecuencia, por lo que es necesario discutir las indicaciones apropiadas y su seguridad.

Al estar asociada la anestesia neuroaxial con el riesgo de producir un HEE, y a esto le se le suma el riesgo aumentado de sangrado en pacientes anticoagulados, es necesario conocer cuáles son las recomendaciones más actualizadas en el tema.

Como es mencionado en capítulos previos, hay suficiente evidencia que señala que factores anatómicos como espondilitis anquilosante, estenosis del canal espinal, procedimientos en la columna cervical, alteración en el estado de coagulación, agujas de calibre grande y múltiples intentos aumentan el riesgo de formación de HEE.

En estudios como el publicado por Kreppel en 2003 demostró que la anticoagulación fue la segunda causa más común de formación de EHH, detrás de la formación espontánea de la misma (Kreppel et al., 2003).

Es importante mencionar nuevamente que la detección temprana y el diagnóstico por medio de resonancia magnética para un abordaje temprano se asocia con menos complicaciones y secuelas neurológicas para los pacientes.

La cuarta edición guías de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y medicina del dolor para anestesia regional en pacientes que reciben terapia antitrombótica son la literatura más actualizada por lo que se realizará una revisión de las recomendaciones en cuanto a la estratificación y manejo para estos pacientes. Las recomendaciones están basadas en la información limitada en humanos y animales, por lo que nunca deberían sustituir el criterio del médico tratante para pacientes específicos. En general, las recomendaciones están hechas para promover la seguridad y una atención de calidad al paciente por lo que tienden a tomar la ruta más conservadora en cuanto al manejo.

La estratificación de riesgo según el procedimiento que se va a realizar es importante. Los procedimientos considerados de bajo riesgo incluyen bloqueos de nervios periféricos, inyección intramuscular, infiltración de articulaciones entre otros. El factor común es la seguridad en realizar el procedimiento y el acceso del sitio para realizar compresión en caso de presentar sangrado.

Tabla 8. *Estratificación de riesgo según el procedimiento a realizar.*

Estratificación de riesgo de sangrado por procedimiento		
Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Inyecciones intramusculares	Intervenciones articulares facetarias (radiofrecuencia, bloqueos de nervio, inyección intraarticular)	Epidurales interlaminares cervicales, torácicos o lumbares altos (arriba de L4-L5)
Articulaciones periféricas	Inyecciones lumbares epidurales en L4,L5,S1	Epidurales transforaminales cervicales, torácicas o lumbares altos (arriba de

		L3)
Bloqueo de nervios periféricos	Procedimientos discales lumbares	Estimulador medular espinal
Procedimientos en la articulación sacroilíaca	Bloqueo plexo hipogástrico	Epidurolisis percutánea interlaminar o transforaminal
Bloqueo caudal epidural	Bloqueo plexo lumbar	Descompresión discal percutánea arriba de L4-L5
Bloqueo de ganglio impar	Estimulador de nervio periférico	Bloqueos de la cadena ganglionar simpática
	Revisión de generador de impulsos implantable	Procedimientos discales cervicales y torácicos
	Epidurolisis caudal percutánea	Aumento vertebral o vertebroplastia arriba de L4
	Descompresión discal percutánea lumbar (L4-L5 o abajo)	Catéter intratecal
	Aumento vertebral o vertebroplastia en L4 o abajo	Prótesis o dispositivos interespinosos
	Prótesis espinal intervertebral	
	Discografía lumbar	
	Inyecciones epidurales interlaminares L5-S1	

Fuente: Kaye, A., et al. (2019). Responsible, Safe, and Effective Use of Antithrombotics and Anticoagulants in Patients Undergoing Interventional Techniques: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2019. URL: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=22&page=S75>.

3.2.1 Anestesia neuroaxial en paciente recibiendo Warfarina

La Warfarina es uno de los fármacos con mayor variabilidad, la cual es dependiente de muchos factores como la edad, sexo, genética, comorbilidades, raza e interacciones farmacológicas. Como se mencionó en la sección de manejo perioperatorio de antitrombóticos, no hay evidencia de beneficio en el uso de terapia puente en pacientes

de bajo o moderado riesgo trombótico y debería reservarse únicamente para pacientes con alto riesgo trombótico.

El INR es la prueba de elección para valorar la actividad antitrombótica de la Warfarina, un INR menor a 1.5 se considera con una coagulación normal. Por lo tanto, cualquier paciente con un INR menor a 1.5 se considera sin riesgo aumentado de sangrado neuroaxial (Horlocker et al., 2018).

Procedimientos como punciones espinales o remover catéteres se considera seguro en las primeras 24 horas de haber iniciado la Warfarina. Esto se documentó por diferentes investigadores en donde se vio la ausencia de HEE en 12000 pacientes a quienes se les retiró un catéter epidural a 24 y hasta 48 horas de haber iniciado terapia con Warfarina. (Parvizi et al., 2007).

Otros estudios como el publicado en 2011 por Liu y colaboradores, cuestionan si las recomendaciones son muy conservadoras pues investigó a 4365 pacientes iniciando terapia con Warfarina presentando INRs desde 1.5 a 5.9 en las primeras 50 horas de su inicio y se retiraron catéteres epidurales sin ninguna complicación reportada.

Se recomienda esperar 5 días desde la suspensión de la Warfarina para realizar procedimientos invasivos, evitar el uso de otros fármacos antitrombóticos o antiplaquetarios y el uso rutinario del INR prequirúrgico para valorar el estado de anticoagulación. Se considera seguro retirar catéteres epidurales en las primeras 24 horas de haber iniciado la Warfarina y al igual que en todos los escenarios, se recomienda la evaluación frecuente en busca de síntomas sugestivos de HEE para su detección temprana.

En el escenario de tener un paciente con un catéter epidural que se encuentre con INR de 3 o mayor, se recomienda suspender la Warfarina y valorar de manera individual. No hay una recomendación definitiva en el manejo de Este escenario. (Horlocker et al., 2018).

3.2.2 Anestesia neuroaxial en paciente recibiendo HNF

Combinar una punción en el neuroeje con anticoagulación terapéutica se asocia a un riesgo aumentado de sangrado. Se han descrito principalmente tres factores que aumentan el riesgo: Menos de 1 hora desde la aplicación de la HNF y la punción espinal, colocación traumática de la aguja y el uso concomitante de otros agentes antitrombóticos, como antiplaquetarios.

Mantener al menos 1 hora de ventana desde la aplicación del fármaco y la punción además de evitar la combinación de otros antitrombóticos disminuye el riesgo de complicaciones en estos pacientes (Horlocker et al., 2018). En cuanto a una punción espinal difícil o traumática, algunos expertos recomiendan diferir el procedimiento, aunque no hay suficiente información clínica para dar esta recomendación. Se deberá individualizar el riesgo de sangrado contra el beneficio de realizar el procedimiento quirúrgico.

Una vez finalizada la cirugía, se puede mantener la anestesia epidural siempre y cuando se suspenda la heparina por 2 a 4 horas antes de remover el catéter.

Para las dosis profilácticas de HNF, usualmente 5000 U SC BID o TID, se recomienda esperar 4 a 6 horas después de la dosis para proceder con el bloqueo neuroaxial.

En casos de dosis más altas pero menores a 20000 U al día se recomienda esperar 12 horas y en casos de superar 20000 U al día, esperar 24 horas. En el postoperatorio, no hay contraindicación para mantener el catéter epidural colocado. Se recomienda remover de 4 a 6 horas después de la última dosis profiláctica y se puede administrar la próxima dosis 1 hora después de remover el catéter. (Horlocker et al., 2018)

3.2.3 Anestesia neuroaxial en paciente recibiendo HBPM

Las HBPM se pueden utilizar como profilaxis o de forma terapéutica. La principal diferencia farmacológica es su vida media prolongada y excreción renal. Su actividad pico ocurre de 3 a 5 horas desde su aplicación, y su evaluación más objetiva es la medición del anti Xa, aunque su medición no es rutinaria. Es importante mencionar también que no se sabe la importancia clínica del efecto residual del anti Xa una vez que

se suspende la dosis de estos fármacos por lo que no se ha establecido una ventana de seguridad para realizar procedimientos neuroaxiales. (Horlocker et al., 2018)

La enoxaparina fue la primera HBPM introducida al mercado en 1993, con la indicación de profilaxis posterior a reemplazos de rodilla y cadera. La dosificación recomendada era de 30 mg SC cada 12 horas, administrando la primera dosis en el postquirúrgico inmediato. En los primeros 5 años de su introducción, más de 40 HEE fueron reportados. Se creó que esto se debió a la dosis y frecuencia utilizadas en presencia de un catéter epidural.

De los casos descritos previamente se identificaron factores de riesgo para producción de HEE, dentro de los cuales se encuentra la edad, el sexo femenino, el uso de enoxaparina y el uso concomitante de otros fármacos antitrombóticos. A pesar de que la mayoría de los casos reportados son con enoxaparina, las recomendaciones se generalizan para todas las HBPM disponibles (Horlocker et al., 2018).

Se recomienda esperar 12 horas en caso de dosis profiláctica para colocar o remover un catéter neuroaxial y 24 horas en caso de dosis terapéutica. Se deberá esperar al menos 4 horas desde el retiro de un catéter epidural hasta la próxima dosis de HBPM y en todos los casos se recomienda individualizar el riesgo de sangrado y trombosis (Horlocker et al., 2018).

3.2.4 Anestesia neuroaxial en paciente recibiendo DOACs

Los DOACs han demostrado ser no inferiores en cuanto a la reducción de riesgo de eventos tromboticos comparado a la Warfarina. Además, han demostrado tener la ventaja de un inicio de acción rápido, no necesitan una monitorización constante y tienen una vida media más corta, dando una farmacocinética más predecible que la Warfarina. A la vez, tienen la desventaja de ser fármacos menos accesibles, médicos con menos experiencia en su uso y con antídotos poco conocidos y no disponibles en nuestro medio.

Existe mínima evidencia clínica en cuanto anestesia neuroaxial en pacientes recibiendo rivaroxaban y en los casos clínicos reportados, hubo otros agentes antitrombóticos simultáneos. En caso de considerarse el uso de anestesia neuroaxial en un paciente con

rivaroxaban, se recomienda esperar 72 horas o realizar un estudio anti Xa ajustado para el fármaco si se quiere realizar antes de las 72 horas, aunque no hay niveles de seguridad establecidos. Se sugiere remover el catéter 6 horas antes de reiniciar con el rivaroxaban en el postoperatorio. (Horlocker et al., 2018)

Al igual que con el rivaroxaban, hay evidencia clínica mínima con el uso de anestesia neuroaxial para pacientes en terapia con apixaban, aunque casos de HEE espontáneos en pacientes con apixaban como los reportados por Mezzacappa y colaboradores en 2020 justifican la cautela en el manejo de estos pacientes (Mezzacappa et al., 2020).

Las recomendaciones, al igual que las previas son de discontinuar el apixaban por al menos 72 horas, realizar anti Xa ajustado al apixaban en caso de querer realizar el procedimiento antes y retirar el catéter 6 horas antes de iniciar la anticoagulación.

A la fecha, no se han publicado casos que describan HEE en pacientes recibiendo edoxaban, aunque se mantienen recomendaciones similares a los otros inhibidores del factor Xa. Se deben asegurar 72 horas de suspensión antes de realizar un abordaje neuroaxial, medir niveles de anti Xa ajustados al fármaco en caso de esperar menos y retirar catéteres 6 horas antes de reiniciar el edoxaban (Horlocker et al., 2018).

El dabigatrán actúa como competidor directo de la trombina, con niveles picos en plasma de 30 minutos a 2 horas desde su administración. Su eliminación es principalmente renal, por lo que aclaramientos renales levemente disminuidos prolongan su vida media a casi el doble.

Por tanto, el tiempo de suspensión del dabigatrán entonces dependerá directamente del aclaramiento renal. En caso de presentar un aclaramiento de creatinina mayor a 80 mL/min, se recomienda discontinuar por 72 horas antes de un procedimiento neuroaxial. Aclaramientos entre 50 y 79 mL/min, se recomienda su suspensión por 96 horas y para aclaramientos entre 30 y 49 mL/min se recomienda suspender por 120 horas. Por debajo de 30 mL/min, se recomienda buscar otra opción diferente al abordaje espinal (Horlocker et al., 2018).

4. Capítulo 4: Propuesta de protocolo para anestesia neuroaxial en paciente anticoagulado.

Debido a que el uso de anestesia neuroaxial posee múltiples ventajas, se considera importante desarrollar un protocolo que detalle las consideraciones por tomar en cuenta durante el perioperatorio para el uso óptimo de esta técnica en pacientes que reciban terapia antitrombótica. Por lo tanto, se realiza una propuesta para el abordaje de este grupo de pacientes con base en la información recopilada durante la investigación (Ver anexo 1).

A su vez, es importante mencionar que la principal complicación a la que se enfrenta el personal de anestesiología al realizar un abordaje neuroaxial en cualquier paciente, pero en especial en los pacientes que reciben anticoagulantes es el HEE. A pesar de ser una complicación rara, es vital reconocer cuáles son los signos, síntomas y manejo en caso de presentarse (Ver anexo 2), con el fin de evitar secuelas neurológicas potencialmente irreversibles en los pacientes afectados.

5. Conclusiones

El manejo de los pacientes anticoagulados propone un reto para todo el personal de salud y en especial a cirujanos y anestesiólogos. Las recomendaciones en cuanto al manejo perioperatorio están en constante cambio por nuevos fármacos que nos abren más posibilidades terapéuticas.

Por medio de este trabajo de investigación se realizó una revisión de la literatura más actualizada en cuanto al manejo de anticoagulantes disponibles en el medio. El manejo de trombopprofilaxis en los diferentes grupos de pacientes muestran gran variedad de indicaciones, pero dan la ventaja de permitir monitorizarse por los mismos medios.

Dado que cualquier procedimiento a realizarse en la columna vertebral se considera de alto riesgo de sangrado, más el riesgo aumentado que adquieren los pacientes con terapia antitrombótica, en pacientes recibiendo activamente anticoagulantes se contraindica este abordaje. Pudiendo utilizar si se permiten los diferentes rangos de seguridad de suspensión descritos para cada fármaco.

De igual forma, es importante conocer el manejo adecuado para la complicación más temida de estos casos, el hematoma espinal epidural. El método diagnóstico de preferencia aparte de la sospecha clínica es el estudio por resonancia magnética, que en nuestro medio es de difícil acceso en casos de emergencia o casos sensibles al tiempo; ya que, como se mencionó, la ventana de tiempo es de suma importancia para evitar o disminuir secuelas neurológicas permanentes.

6. Discusión

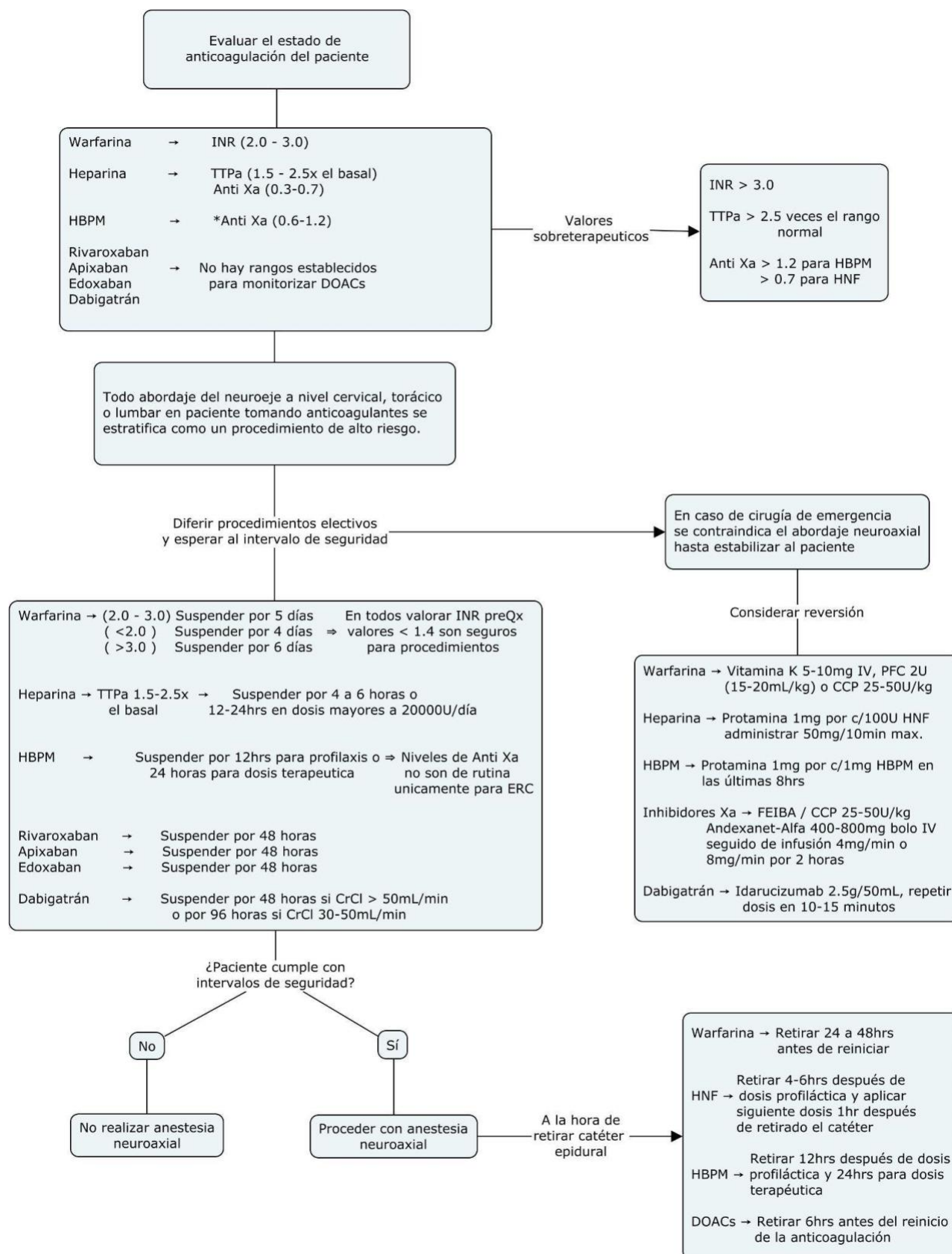
La evidencia actual señala que el riesgo de realizar un hematoma espinal epidural es demasiado alto en pacientes con terapia antitrombótica. Dado esto, no se recomienda en ninguna circunstancia. Por tanto, es necesario entonces monitorizar y asegurar que los pacientes recibiendo terapia antitrombótica cumplan el tiempo indicado para realizar procedimientos invasivos sin aumentar el riesgo de sangrado.

A pesar de existir estudios que donde se retiran catéteres epidurales en pacientes activamente anticoagulados, parece que estos son más bien una excepción al no presentar ningún tipo de complicación y sería negligencia de nuestra parte proceder en este tipo de prácticas. Hasta que no se realicen más estudios con muestras poblacionales más amplias, está contraindicado abordar el neuroeje en pacientes anticoagulados.

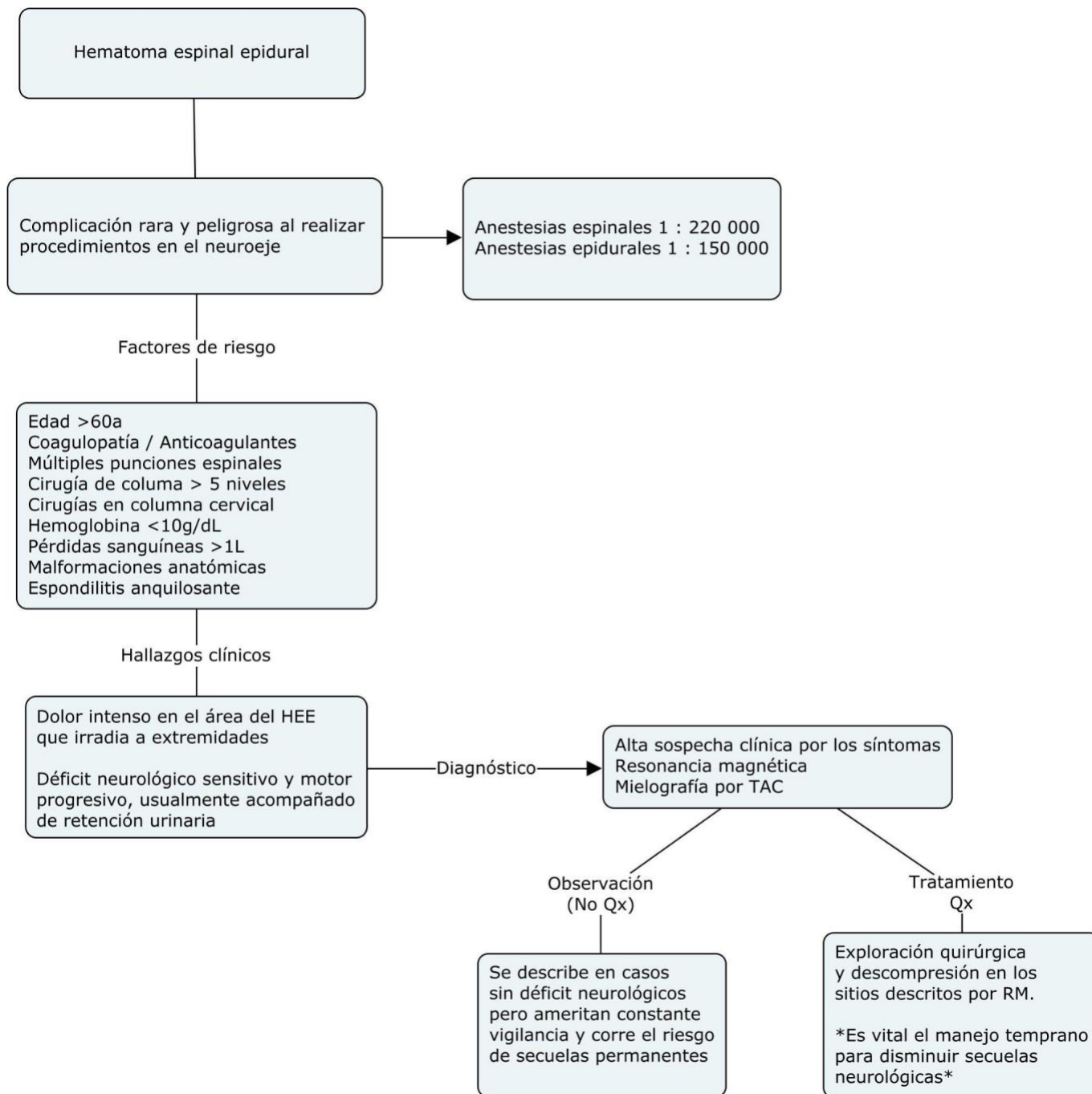
Por otra parte, es importante hacer mención del hematoma espinal epidural ya que es una complicación rara y las revisiones literarias respecto al tema tienen más de 10 años de antigüedad. Al tratarse de una complicación poco frecuente, la mayoría de las menciones del HEE son por reportes de casos, pero su diagnóstico y manejo son importantes de recordar.

ANEXOS

Anexo 1. Ficha Técnica “Manejo de anestesia neuroaxial en paciente anticoagulado”.



Anexo 2. Ficha Técnica “Diagnóstico y manejo de HEE”.



7. Referencias Bibliográficas

- Agno, W., Gallus, A., Wittkowsky, A. K., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G. (2012). Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*, *141*(2), e44S-e88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>
- Al-Mutair, A., & Bednar, D. A. (2010). Spinal Epidural Hematoma. *American Academy of Orthopaedic Surgeon*, *18*(8), 494-502. <https://doi.org/10.5435/00124635-201008000-00006>
- Alan D Kaye, Laxmaiah Manchikanti, Matthew B Novitch, Imran N Mungrue, Muhammad Anwar, Mark R Jones, Erik M Helander, & Elyse M Cornett. (2019). *Guidelines American society of interventional pain physicians 2019*.
- Álvarez, S. L., Reza, P. C., & Miravé, F. P. (2021). *Historia de la anestesia epidural: Fidel Pagés Miravé History of epidural anesthesia: Fidel Pagés Miravé*.
- Anderson, D. R., Morgano, G. P., Bennett, C., Dentali, F., Francis, C. W., Garcia, D. A., Kahn, S. R., Rahman, M., Rajasekhar, A., Rogers, F. B., Smythe, M. A., Tikkinen, K. A. O., Yates, A. J., Baldeh, T., Balduzzi, S., Brozek, J. L., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Johal, H., Neumann, I., ... Dahm, P. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Advances*, *3*(23), 3898-3944. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>
- Barash, P. G., Chair, P., Cullen, B. F., Professor, E., Stoelting, R. K., & Cahalan, M. K. (s. f.). *Clinical Anesthesia EIGHTH EDITION*.
- Barbar, S., Noventa, F., Rossetto, V., Ferrari, A., Brandolin, B., Perlati, M., De Bon, E., Tormene, D., Pagnan, A., & Prandoni, P. (2010). A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *8*(11), 2450–2457. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>
- Beyer-Westendorf, J., Michalski, F., Tittl, L., Middeldorp, S., Cohen, H., Kadir, R. A., Arachchilage, D. R. J., Arya, R., Ay, C., & Marten, S. (2016). Pregnancy outcome in

patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thrombosis and Haemostasis*, 116(10), 651–658. <https://doi.org/10.1160/th16-04-0305>

Bouras, G., Burns, E. M., Howell, A. M., Bottle, A., Athanasiou, T., & Darzi, A. (2015). Risk of post-discharge venous thromboembolism and associated mortality in general surgery: A population-based cohort study using linked hospital and primary care data in England. *PLoS ONE*, 10(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145759>

Boyd, R. A., DiCarlo, L., & Mandema, J. W. (2017). Direct Oral Anticoagulants Vs. Enoxaparin for Prevention of Venous Thromboembolism Following Orthopedic Surgery: A Dose–Response Meta-analysis. *Clinical and Translational Science*, 10(4), 260–270. <https://doi.org/10.1111/cts.12471>

Capodanno, D., Alfonso, F., Levine, G. N., Valgimigli, M., & Angiolillo, D. J. (2018). ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.057>

Chan, N. C., Siegal, D. M., Lauw, M. N., Ginsberg, J. S., Eikelboom, J. W., Guyatt, G. H., & Hirsh, J. (2015). A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 40(2), 231–239. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1153-7>

Chan, W., Rey, E., Kent, N., Corbett, T. H., David, M., Douglas, M., Gibson, P., Magee, L. A., Rodger, M. A., & Smith, R. D. (2014). Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(6), 527–553. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30569-7](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30569-7)

Chen, A., Stecker, E. C., & Warden, B. A. (2020). Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *Journal of the American Heart Association*, 9(13). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017559>

Chestnut, D. H., Wong, C. A., Tsen, L. C., Beilin, Y., Kee, W. D. N., Mhyre, J., & Bateman, B. T. (2019). *Chestnut's Obstetric Anesthesia*. Elsevier.

Juan Carlos De La Cuadra F., Fernando Altermatt C., Catalina Kychenthal L., María Jesús Irrarrázaval M., & Héctor Lacassie Q. (2021). Anestesia espinal: Parte I. Historia. *Revista Chilena de Anestesia*, 50(2). <https://doi.org/10.25237/revchilanestv50n02-16>

- Cooper, J., Battaglia, P., & Reiter, T. (2019). Spinal epidural hematoma in a patient on chronic anticoagulation therapy performing self-neck manipulation: A case report. *Chiropractic and Manual Therapies*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s12998-019-0264-9>
- Dager, W. E., Roberts, A., & Nishijima, D. K. (2019). Effect of low and moderate dose FEIBA to reverse major bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Thrombosis Research*, 173, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.009>
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Kaatz, S., Becker, R. C., Caprini, J. A., Dunn, A. K., Garcia, D. A., Jacobson, A. M., Jaffer, A. K., Kong, D. C. M., Schulman, S., & Ortel, T. L. (2015). Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 373(9), 823–833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1501035>
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Murad, M. H., Arcelus, J. I., Dager, W. E., Dunn, A. K., Fargo, R., Levy, J. H., Samama, C. M., Shah, S., Sherwood, M. W., Tafur, A., Zheng, C., & Moores, L. K. (2022). Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest*, 162(5), e207–e243. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.025>
- Douketis, J. D., Syed, S., Li, N., Narouze, S., Radwi, M., Duncan, J., Schulman, S., & Spyropoulos, A. C. (2021). A physician survey of perioperative neuraxial anesthesia management in patients on a direct oral anticoagulant. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 5(1), 159-167. <https://doi.org/10.1002/rth2.12430>
- Eyileten, C., Postula, M., Jakubik, D., Toma, A., Mirowska-Guzel, D., Patti, G., Renda, G., & Siller-Matula, J. M. (2020). Non-vitamin k oral anticoagulants (Noac) versus vitamin k antagonists (vka) for atrial fibrillation with elective or urgent percutaneous coronary intervention: A meta-analysis with a particular focus on combination type. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041120>
- Figuroa, J., & DeVine, J. G. (2017). Spontaneous spinal epidural hematoma: Literature review. *Journal of Spine Surgery*, 3(1), 58-63. <https://doi.org/10.21037/jss.2017.02.04>
- Forslund, T., Wettermark, B., Andersen, M., & Hjemdahl, P. (2018a). Stroke and bleeding with non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Europace*, 20(3), 420-428. <https://doi.org/10.1093/europace/euw416>

- Forslund, T., Wettermark, B., Andersen, M., & Hjemdahl, P. (2018b). Stroke and bleeding with non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Europace*, *20*(3), 420-428. <https://doi.org/10.1093/europace/euw416>
- Fowler, R. A., Mittmann, N., Geerts, W., Heels-Ansdell, D., Gould, M. K., Guyatt, G., Krahn, M., Finfer, S., Pinto, R., Chan, B., Ormanidhi, O., Arabi, Y., Qushmaq, I., Rocha, M. G., Dodek, P., McIntyre, L., Hall, R., Ferguson, N. D., Mehta, S., ... Cook, D. (2014). Cost-effectiveness of Dalteparin vs Unfractionated heparin for the prevention of venous Thromboembolism in Critically Ill patients. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *312*(20), 2135-2145. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15101>
- Franco, A., & Diz, J. C. (2000). The history of the epidural block. *Current Anaesthesia and Critical Care*, *11*(5), 274-276. <https://doi.org/10.1054/cacc.2000.0264>
- Garfinkel, J. H., Gladnick, B. P., Roland, N., & Romness, D. W. (2018). Increased Incidence of Bleeding and Wound Complications With Factor-Xa Inhibitors After Total Joint Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, *33*(2), 533-536. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.08.039>
- Gold, P. A., Ng, T. Y., Coury, J. R., Garbarino, L. J., Sodhi, N., Mont, M. A., & Scuderi, G. R. (2020). Can the Caprini score predict thromboembolism and guide pharmacologic prophylaxis after primary joint arthroplasty? *Journal of Orthopaedics*, *21*, 345-349. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.07.005>
- Gopalakrishnan, M., & Lotfi, A. (2017). Stent Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *44*(01), 046–051. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606178>
- Gould, M. K., Garcia, D. A., Wren, S. M., Karanicolas, P. J., Arcelus, J. I., Heit, J. A., & Samama, C. M. (2012). Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. *Chest*, *141*(2), e227S-e277S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>
- Gratz, J., Pausch, A., Schaden, E., Baierl, A., Jaksch, P., Erhart, F., Hoetzenecker, K., & Wiegele, M. (2020). Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for anticoagulation during perioperative extracorporeal membrane oxygenation: A single

center experience in 102 lung transplant patients. *Artificial Organs*, 44(6), 638-646. <https://doi.org/10.1111/aor.13642>

Gropper, M. A., & Miller, R. D. (s. f.). *Miller's anesthesia*.

Guay, J., Choi, P., Suresh, S., Albert, N., Kopp, S., & Pace, N. L. (2014). Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010108.pub2>

Han, X., Lu, Y., Fang, Q., Fang, P., Wong, G. T. C., & Liu, X. (2021). Effects of Epidural Anesthesia on Quality of Life in Elderly Patients Undergoing Esophagectomy. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 33(1), 276-285. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2020.08.001>

Hanh, B. M., Cuong, L. Q., Son, N. T., Duc, D. T., Hung, T. T., Hung, D. D., Giang, T. B., Hiep, N. H., Xuyen, H. T. H., Nga, N. T., & Chu, D. T. (2019). Determination of risk factors for venous thromboembolism by an adapted caprini scoring system in surgical patients. *Journal of Personalized Medicine*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/jpm9030036>

Horlocker, T. T., Vandermeulen, E., Kopp, S. L., Gogarten, W., Leffert, L., & Benzon, H. T. (2018). Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 43(3), 263–309. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000763>

Houston, R., Gagliardo, C., Vassallo, S., Wynne, P. J., & Mazzola, C. A. (2019). Spinal Epidural Abscess in Children: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*, 126, 453-460. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.294>

Hung, W. C., Chen, W. H., Shih, Y. H., & Hung, K. C. (2015). Epidural anesthesia for laparoscopic bariatric surgery: A case report. *SpringerPlus*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1153-x>

Inatomi, Y., Nakajima, M., & Yonehara, T. (2020). Spinal epidural hematoma as a stroke mimic. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105030>

- Karaca, O., Pinar, H. U., Duman, E., & Doğan, R. (2018). Laparoscopic gastrostomy under awake thoracic epidural anesthesia: A successful experience. *Agri*, 30(3), 138-141. <https://doi.org/10.5505/agri.2017.49091>
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149(2), 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Kahn, S. R., & Shivakumar, S. (2020). What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(3), 366–376. <https://doi.org/10.1002/rth2.12323>
- Krauss, E. S., Segal, A., Cronin, M. A., Dengler, N., Lesser, M. L., Ahn, S., & Caprini, J. A. (2019). Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25. <https://doi.org/10.1177/1076029619838066>
- Kreppel, D., Antoniadis, G., & Seeling, W. (2003). Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurgical Review*, 26(1), 1–49. <https://doi.org/10.1007/s10143-002-0224-y>
- Lameijer, H., Aalberts, J. J., Van Veldhuisen, D. J., Meijer, K., & Pieper, P. G. (2018). Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thrombosis Research*, 169, 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.022>
- Lan, T., Chen, Y., Yang, X. J., Hu, S. Y., Guo, W. Z., Ren, K., Qian, W. B., & Yang, Z. Y. (2015). Spontaneous spinal epidural haematoma. *Journal of Orthopaedic Translation*, 3(3), 152-156. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2015.03.001>
- Lardinois, B., Hardy, M., Michaux, I., Horlait, G., Rotens, T., Jacqmin, H., Lessire, S., Bulpa, P., Dive, A., & Mullier, F. (2022). Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy in the Intensive Care Unit Using a Point-of-Care aPTT: A Comparative, Longitudinal Observational Study with Laboratory-Based aPTT and Anti-Xa Activity Measurement. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5), 1338. <https://doi.org/10.3390/jcm11051338>

- Liu, S. S., Buvanendran, A., Viscusi, E. R., Hutton, E., Lubenow, T. R., Zhou, J. Y., Shaw, C., Moric, M., & Lenart, S. (2011). Uncomplicated Removal of Epidural Catheters in 4365 Patients With International Normalized Ratio Greater Than 1.4 During Initiation of Warfarin Therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 36(3), 231–235. <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e31820d4376>
- Liu, X., Liu, C., Chen, X., Wu, W., & Lu, G. (2016). Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: A retrospective study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 23(4), 538-543. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw158>
- Leslie, K., Mcllroy, D., Kasza, J., Forbes, A., Kurz, A., Khan, J., Meyhoff, C. S., Allard, R., Landoni, G., Jara, X., Buse, G. L., Candiotti, K., Lee, H. S., Gupta, R., Vanhelder, T., Purayil, W., Hert, S. D., Treschan, T., & Devereaux, P. J. (2016). Neuraxial block and postoperative epidural analgesia: Effects on outcomes in the POISE-2 trial. *British Journal of Anaesthesia*, 116(1), 100-112. <https://doi.org/10.1093/bja/aev255>
- Makito, K., Mouri, H., Matsui, H., Michihata, N., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2021). Spinal epidural hematoma and abscess after neuraxial anesthesia: A historical cohort study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Canadian Journal of Anesthesia*, 68(1), 42-52. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01827-w>
- Mandabach, M. G. (2002). The early history of spinal anesthesia. *International Congress Series*, 1242, 163-168. [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(02\)00783-5](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(02)00783-5)
- Mao, Y. jun, Wang, H., & Huang, P. fang. (2021). Meta-analysis of the safety and efficacy of using minimally interrupted novel oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 60(3), 407-417. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00754-6>
- Matre, E. T. V., Reynolds, P. M., MacLaren, R., Mueller, S. W., Wright, G. C., Moss, M., Burnham, E. L., Ho, P. M., Vandivier, R. W., & Kiser, T. H. (2018). Evaluation of unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin and fondaparinux for pharmacologic venous thromboembolic prophylaxis in critically ill patients with cancer.

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16(12), 2492-2500.
<https://doi.org/10.1111/jth.14317>

Mezzacappa, F., Surdell, D. L., & Thorell, W. E. (2020). Spontaneous Spinal Epidural Hematoma Associated With Apixaban Therapy: A Report of two Cases. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.11446>

Nicholson, M., Chan, N., Bhagirath, V., & Ginsberg, J. (2020). Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 1-27.
<https://doi.org/10.3390/jcm9082467>

Parvizi, J., Viscusi, E. R., Frank, H. J., Sharkey, P. F., Hozack, W. J., & Rothman, R. H. (2007). Can Epidural Anesthesia and Warfarin be Coadministered? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 456, 133–137. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000246548.25811.2d>

Pengo, V., & Denas, G. (2018). Optimizing quality care for the oral vitamin K antagonists (VKAs). *Hematology*, 2018(1), 332–338. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.332>

Pollack, C. V., Reilly, P. A., Van Ryn, J., Eikelboom, J. W., Glund, S., Bernstein, R. J., Dubiel, R., Huisman, M. V., Hylek, E. M., Kam, C., Kamphuisen, P. W., Kreuzer, J., Levy, J. H., Royle, G. F., Sellke, F. W., Stangier, J., Steiner, T., Verhamme, P., Wang, B., . . . Weitz, J. I. (2017). Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *The New England Journal of Medicine*, 377(5), 431–441. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>

Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., Hylek, E. M., Kakkar, A., Konstantinides, S. V., McCumber, M., Ozaki, Y., Wendelboe, A., & Weitz, J. I. (2014). Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(11), 2363-2371. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304488>

Renner, E., & Barnes, G. D. (2020). Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(18), 2142–2154.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.070>

Richardson, J., & Groen, G. J. (2005). Applied epidural anatomy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 5(3), 98-100.
<https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki026>

- Rosenquist, R. (2022). *Official reprint from UpToDate Neuraxial anesthesia/analgesia techniques in the patient receiving anticoagulant or antiplatelet medication.* www.uptodate.com
- Siegal, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A., & Crowther, M. (2015). Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *The New England Journal of Medicine*, *373*(25), 2413–2424. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510991>
- Su, Y., Pu, Y., Zhao, Z., & Yang, X. (2020). Influence of combined epidural anesthesia on cognitive function, inflammation and stress response in elderly liver cancer patients undergoing surgery. *Oncology Letters*, *19*(4), 2733-2738. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11395>
- Tamburrelli, F. C., Meluzio, M. C., Masci, G., Perna, A., Burrofato, A., & Proietti, L. (2018). Etiopathogenesis of traumatic spinal epidural hematoma. *Neurospine*, *15*(1), 101-107. <https://doi.org/10.14245/ns.1834938.469>
- Thiele, R. H., Hage, Z. A., Surdell, D. L., Ondra, S. L., Batjer, H. H., & Bendok, B. R. (2008). Spontaneous spinal epidural hematoma of unknown etiology: Case report and literature review. *Neurocritical Care*, *9*(2), 242-246. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9083-x>
- Thomas, O., Lybeck, E., Strandberg, K., Tynngård, N., & Schött, U. (2015). Monitoring Low Molecular Weight Heparins at Therapeutic Levels: Dose-Responses of, and Correlations and Differences between aPTT, Anti-Factor Xa and Thrombin Generation Assays. *PLOS ONE*, *10*(1), e0116835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116835>
- Vivas, D., Roldán, I., Ferrandis, R., Marín, F., Roldán, V., Tello-Montoliu, A., Ruiz-Nodar, J. M., Gómez-Doblas, J. J., Martín, A. C., Llau, J. V., Ramos-Gallo, M., Muñoz, R., Arcelus, J. I., Leyva, F., Alberca, F., Oliva, R., Gómez, A. M., Montero, C., Arian, F., . . . Iñiguez, A. (2018). Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Revista Española De Cardiología*, *71*(7), 553–564. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.029>

- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Wang, M. (Ed.). (2020). *Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery* (Vol. 1177). Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-2517-9>
- Waesberghe, J. V., Stevanovic, A., Rossaint, R., & Coburn, M. (2017). General vs. Neuraxial anaesthesia in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0380-9>
- Wei, M., & Ward, S. M. (2015). The Anti-Factor Xa Range for Low Molecular Weight Heparin Thromboprophylaxis. *Hematology Reviews*, 7(4), 5844. <https://doi.org/10.4081/hr.2015.5844>
- Weitz, J. I., & Chan, N. C. (2020). Novel antithrombotic strategies for treatment of venous thromboembolism. *Blood*, 135(5), 351–359. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000919>
- Westbrook, J. L. (2012). Anatomy of the epidural space. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 13(11), 551-554. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2012.08.020>
- Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E. (2016). Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circulation Research*, 118(9), 1340-1347. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>
- Wilson, M. W., & Davis, J. M. (2017). Antithrombotic Reversal Agents. *Hematology-Oncology Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.013>
- Zhong, S., Zhong, X., Zhong, X., & Liu, Y. (2019). Comparison between the effect of epidural anesthesia combined with epidural analgesia and general anesthesia combined with intravenous analgesia on prognosis of ovarian cancer patients. *Oncology Letters*, 17(6), 5662-5668. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10216>

Zhu, X., Zhang, T., Zhou, L., Yin, X., & Dong, Q. (2020). Stratification of venous thromboembolism risk in stroke patients by Caprini score. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 9(3), 631-636. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.04.20>