

PROPUESTA DE PROTOCOLO AAEAR.

**UTILIZACIÓN DE REVERSORES DE LOS INHIBIDORES DE LA HEMOSTASIA EN
SANGRANTES Y PERIOPERATORIO**

(Versión ampliada)

Aurelio Gómez Luque, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Catedrático
Universidad de Málaga

Bartolomé Fernández Torres, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Profesor
Asociado Universidad de Sevilla.

Ángela María Soriano Pérez, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

Gabriel José Yanes Vidal, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Pedro Díaz Serrano, Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla

INDICE

1. **NECESIDAD DE DISPONER DE UN PROTOCOLO SOBRE EL USO DE REVERSORES DE LOS INHIBIDORES DE LA HEMOSTASIA EN SANGRANTES Y PERIOPERATORIO.** *Aurelio Gómez Luque.*
2. **REVERSIÓN DE ANTIAGREGANTES.** *Bartolomé Fernández Torres.*
 1. **Características generales de los antiagregantes plaquetarios**
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Prasugrel
 - Ticagrelor
 2. **Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento antiagregante**
 - Fármacos
 - Ácido acetilsalicílico*
 - Clopidogrel*
 - Prasugrel*
 - Ticagrelor*
 - Situaciones especiales
 - Fractura de cadera*
 - Anestesia loco-regional*
 3. **Reversores**
 - Transfusión de plaquetas
 - Ácido acetilsalicílico*
 - Tienopiridinas*
 - Ticagrelor*
 - Otras soluciones terapéuticas
 - Antídoto*
 - Albúmina*
 - Desmopresina*
 - Ácido tranexámico*
 - Factor VII activado*
 - Otros factores de la coagulación*
 - Hemadsorción*
 4. **Recomendaciones**
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Prasugrel
 - Ticagrelor
3. **REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES PARENTERALES.** *Pedro Díaz Serrano.*
 1. **Características generales de los anticoagulantes parenterales**
 - Heparinas
 - Heparina no fraccionada*
 - Heparina de bajo peso molecular*
 - Bivalirudina
 - Fondaparinux
 2. **Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante parenteral**
 - Heparinas. Heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular
 - Bivalirudina
 - Fondaparinux
 - Argatrobán
 3. **Reversores**
 - Protamina

Andexanet alfa
Ciraparantag
Factor VIIa recombinante (rFVIIa)

4. Recomendaciones

4. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES ANTIVITAMINAS K. *Ángela María Soriano Pérez.*

1. Características generales de los anticoagulantes orales tipo antivitaminas K

2. Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante con antivitaminas K

Hemorragia grave
Perioperatorio
Sangrado espinal

3. Reversores

Vitamina K
Plasma fresco congelado (PFC)
Concentrado de complejo protrombínico (CCP)

4. Recomendaciones

5. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS. *Gabriel José Yanes Vidal.*

1. Características generales de los anticoagulantes orales directos

Tipos de anticoagulantes orales directos

Dabigatran

Rivaroxaban

Apixaban

Edoxaban

Monitorización de los anticoagulantes orales directos

Dabigatran

Rivaroxaban, apixaban y edoxaban.

2. Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante con anticoagulantes orales directos

3. Reversores

Idarucizumab
Andexanet alfa
Concentrado de complejo protrombínico, rFVIIa, ácido tranexámico y métodos que favorecen la eliminación

4. Recomendaciones

6. REVERSIÓN DE FIBRINOLÍTICOS. *Aurelio Gómez Luque.*

1. Características generales de los fibrinolíticos

2. Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento fibrinolítico

3. Reversores

Ácido tranexámico

4. Recomendaciones

BIBLIOGRAFÍA

TABLAS

FIGURAS

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico
ACOD: anticoagulante oral directo
AIT: accidente isquémico transitorio
ATIII: antitrombina III
AVC: accidente vascular cerebral
AVK: antivitaminas K
CCP: concentrado de complejo protrombínico
CCPa: concentrado de complejo protrombínico activado
CID: coagulación intravascular diseminada
COX-1: ciclooxigenasa 1
CrCl: aclaramiento de creatinina
ECA: análisis cromogénico de ecarina
EP: embolismo pulmonar
ETV: enfermedad tromboembólica venosa
FA: fibrilación auricular
GP-P: glucoproteína P
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
IAM: infarto agudo de miocardio
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST
ICP: intervencionismo coronario percutáneo
INR: índice internacional normalizado
PFC: plasma fresco congelado
rFVIIa: factor VII activado recombinante
SCA: síndrome coronario agudo
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST
STEMI: infarto agudo de miocardio con elevación del ST
TCA: tiempo de coagulación activado
TCE: test de coagulación de ecarina
TIH: trombopenia inducida por heparina
TP: tiempo de protrombina
TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada
TT: tiempo de trombina
TTd: tiempo de trombina diluida
TVP: trombosis venosa profunda
TxA2: tromboxano A2

1. NECESIDAD DE DISPONER DE UN PROTOCOLO SOBRE EL USO DE REVERSORES DE LOS INHIBIDORES DE LA HEMOSTASIA EN SANGRANTES Y PERIOPERATORIO.

En la actualidad, hay millones de pacientes en el mundo que se encuentran antiagregados o anticoagulados para la prevención o tratamiento de eventos cardiovasculares. Estos pacientes tienen incrementado su riesgo hemorrágico, pudiendo afectar a un órgano vital. Al mismo tiempo, muchos precisan de intervenciones quirúrgicas urgentes y emergentes cuando aún se encuentran bajo los efectos terapéuticos de estos antitrombóticos.

El manejo de ambos escenarios clínicos, el paciente sangrante y el paciente quirúrgico urgente/emergente, constituye un desafío, ya que no existe uniformidad en las recomendaciones de sociedades científicas a pesar del gran esfuerzo desarrollado en los últimos años.

Esta variabilidad se acrecienta por la falta, en muchos casos, de test analíticos adecuados que permitan valorar de forma fácil, específica, sensible y rápida el efecto clínico de la medicación antitrombótica. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) y la heparina no fraccionada (HNF) constituyen la excepción, ya que su efecto sobre la coagulación puede ser monitorizado de forma rápida y sencilla.

Otro elemento que contribuye a la falta de protocolos plenamente aceptados es la ausencia, también en muchos casos, de fármacos reversores específicos. Nuevamente, la HNF y los AVK destacan por disponer de reversores eficaces como son la protamina y la vitamina K. Así mismo, el anticoagulante oral de acción directa (ACOD) dabigatrán dispone de un reversor, idarucizumab, que ha sido comercializado recientemente. Afortunadamente, nuevos reversores como el ciraparantag (reversor universal) y andexanet alpha (específico para anticoagulantes con actividad antiXa) se encuentran en avanzada fase de investigación. Sin embargo, cualquier estrategia de reversión en estos pacientes debe considerar los beneficios frente a los riesgos potenciales, evaluando cuidadosamente tanto el riesgo de sangrado como el de trombosis en la toma de decisiones. No debemos olvidar que son un grupo de pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a sus patologías subyacentes y por tanto el periodo de reversión de la antiagregación y de la anticoagulación debe ser lo más corto posible.

Ante la mencionada ausencia de reversores específicos para un amplio grupo de fármacos, en situaciones de sangrado o cirugía emergente nos vemos obligados a utilizar hemoderivados como plaquetas y plasma fresco congelado (PFC) o afines como concentrado de complejo protrombínico (CCP), factor VII activado recombinante (rFVIIa) y otros (desmopresina y ácido tranexámico) en un intento de normalizar la coagulación alterada o antagonizar el efecto de estos fármacos sobre la hemostasia. Muchas de estas medidas terapéuticas no son inocuas y pueden asociar complejidad a la situación clínica.

Afortunadamente, la ausencia de reversores se ve compensada en parte por la corta vida media de eliminación de algunos de estos fármacos (bivalirudina, argatroban y fármacos trombolíticos) lo que permite mantener en estos casos una actitud expectante a la espera de la desaparición del efecto del fármaco pasadas unas horas de la interrupción de su administración.

Por todo ello, el manejo de estas circunstancias es complejo y un manejo inadecuado puede conducir a riesgos para el paciente. Un elemento de ayuda especialmente válido en estos casos lo constituye la implementación de algoritmos de actuación que eviten la variabilidad y faciliten la aplicación de recomendaciones actualizadas y avaladas científicamente. Este protocolo nace

con este objetivo y se desarrolla en dos documentos (una versión ampliada y otra reducida) que esperamos sea de la misma utilidad y aceptación que el anterior documento ***Uso perioperatorio de fármacos inhibidores de la hemostasia en cirugía programada*** redactado por el mismo grupo de autores. Para su redacción se han utilizado algunas partes del documento anterior para evitar hacerle continuas referencias y facilitar, de este modo, su lectura sin continuas interrupciones.

En la versión ampliada del protocolo se describen los cinco grupos terapéuticos implicados, antiagregantes, anticoagulantes parenterales, antivitaminas K, anticoagulantes orales directos y trombolíticos, siguiendo una estructura uniforme (características generales, riesgo hemorrágico, reversores y recomendaciones).

En la versión reducida se recogen solo las recomendaciones y un algoritmo de actuación que facilite la toma de decisiones, aunque la decisión final en cada caso corresponderá al profesional que se enfrente a estos graves escenarios en base a las características del paciente, situación clínica y características del centro de trabajo.

2. REVERSIÓN DE ANTIAGREGANTES (Bartolomé Fernández Torres)

2.1. Características generales de los antiagregantes plaquetarios

Los fármacos antiplaquetarios actúan inhibiendo algunos de los procesos implicados en la activación y en la agregación plaquetaria (tabla 1). Los cuatro grupos usados habitualmente en clínica son: a) inhibidores de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) implicada en la síntesis de tromboxano (A₂ TxA₂) (ácido acetilsalicílico, triflusal). b) antagonistas del receptor ADP-P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor y elinogrel), c) inhibidores de la fosfodiesterasa (dipiridamol, cilostazol) y, en menor medida, d) antagonistas del receptor GP IIb-IIIa (abciximab, eptifibatide y tirofiban). Recientemente ha aparecido un antagonista de la trombina (vorapaxar) y se están realizando estudios con inhibidores del receptor del tromboxano A₂ (TxA₂) (terutroban). Finalmente, una última opción terapéutica consiste en la inhibición del receptor de prostaciclina (epoprostenol, PGI₂); este compuesto se usa eventualmente como alternativa a la heparina no fraccionada en técnicas de depuración extra renal.

No todos los antiagregantes anteriormente mencionados serán considerados en esta revisión. Aquellos con un corto tiempo de efecto sobre la plaqueta no presentan ninguna interacción importante y consecuentemente no suponen un problema relevante para la realización de una cirugía de emergencia. Por otro lado, la escasa implantación y utilización en la práctica clínica de muchos antiagregantes hace que constituyan un problema ocasional, por lo cual no es posible encontrar recomendaciones ni hacer consideraciones sobre su manejo en estas circunstancias. Esta revisión se centrará por tanto en los antiagregantes de uso habitual: ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

Ácido acetilsalicílico

El AAS es el antiagregante plaquetario más prescrito para la prevención de procesos cardiovasculares. Produce un bloqueo de la COX-1 plaquetaria y la consiguiente inhibición en la producción de TxA₂, un potente activador de la agregación.

Tras su administración por vía oral, su máxima concentración plasmática se produce a los 30 min (4-5 h en la formulación de liberación retardada). Su vida media es corta (15-20 min), pero al producir una inhibición irreversible de la COX-1, la plaqueta afectada queda bloqueada de forma permanente durante su "vida biológica" (7-10 días). La recuperación de la función plaquetaria requiere la renovación de la población inhibida (cada día se generan 10-12% de nuevas plaquetas), por lo que la hemostasia prácticamente se normaliza en 2-3 días tras interrumpir el tratamiento dependiendo del recambio plaquetario.

La amplia experiencia demostrada por AAS ha determinado que su uso se haya extendido a numerosas indicaciones clínicas que incluyen el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) tanto médico como intervencionista (*O'gara PT 2013*) e ictus isquémico (*Lansberg MG 2012*). Se utiliza además en la prevención secundaria del síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCA-EST), infarto agudo de miocardio con elevación del ST (STEMI) (*Windecker S 2014*), ictus y accidente isquémico transitorio (AIT) (*Kernan WN 2014*), fibrilación auricular (FA) (*You JJ 2102*), trombosis venosa profunda (TVP) (*Falck-Ytter Y 2012*), trombosis prótesis valvulares biológicas (*Whitlock RP 2012*), enfermedad vascular periférica (*Rooke TW 2011*) y estenosis carotídea

(**Brott TG 2011**). Finalmente, se utiliza en prevención primaria del infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus en poblaciones seleccionadas (**Dai E 2012**).

Clopidogrel

El clopidogrel es el compuesto más utilizado del grupo a pesar de presentar diversas limitaciones: absorción errática, efecto antiagregante variable relacionado en parte con polimorfismo genético y un lento comienzo de acción.

Su absorción intestinal está regulada (al igual que prasugrel) por la glucoproteína P (GP-P) que actúa como transportador de membrana. Tras su absorción, solo el 15% de la dosis alcanza el hígado en donde es oxidado en dos fases, principalmente por el CYP2C19. Variaciones genéticas, como por ejemplo la presencia de CYP2C19*2, o el efecto inhibitorio desarrollado por algunos fármacos (como omeprazol o fluconazol) sobre la GP-P o el CYP2C19, conducen a una disminución en la formación del metabolito activo y pueden hipotéticamente incrementar el riesgo trombótico. La vida media del producto activo es corta (30 min), pero al bloquear de forma irreversible el receptor P2Y12, su efecto se prolonga hasta que se produzca el recambio plaquetario, al igual que el AAS.

La administración de una dosis estándar de clopidogrel (75 mg) produce una inhibición plaquetaria que alcanza su máximo efecto tras 4-7 días de tratamiento continuado. La utilización de una dosis de carga (600 o 300 mg) acorta este tiempo a 4-8 h (**Hochholzer W 2005**). Tras la interrupción del tratamiento, la recuperación de la función plaquetaria se produce entre 7 (75% de la función basal) y 10 días (100%) (**Gurbel PA 2009**).

Al igual que con el AAS, existe una amplia variabilidad individual en el efecto inhibitor de la agregación plaquetaria inducido por clopidogrel. Hasta un 30 % de los pacientes tratados son resistentes a la acción de clopidogrel, lo que puede incrementar el riesgo trombótico (**Clareus A 2015, Marginean A 2016**). Esta variabilidad está condicionada por múltiples factores, destacando especialmente la presencia de variantes genéticas de CYP2C19 (**Angiolillo DJ 2010**). Se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas en pacientes de alto riesgo como, por ejemplo, ajustar la posología en base al resultado de test de función plaquetar (**Sobieraj M 2010**) o en función del tipo de variante genética de CYP2C19 (**Fuster V 2010**) aunque con resultados variables.

A pesar de la variabilidad interindividual comentada, clopidogrel (asociado a AAS), se sigue usando en el tratamiento del STEMI tratado con intervencionismo coronario percutáneo (IPC) o con fibrinólisis y en la profilaxis secundaria del SCA (**O'gara PT 2013**). No obstante, su utilización ha pasado a segundo plano desde la introducción de los nuevos antagonistas P2Y12, especialmente ticagrelor. En la prevención secundaria del ictus isquémico constituye una alternativa al AAS (**Kernan WN 2014**) al igual que en la enfermedad vascular periférica (**Rooke TW 2011**).

Prasugrel

Es rápidamente absorbido tras su administración por vía oral. Requiere una primera activación realizada por esterasas plasmáticas. Posteriormente es convertido a su metabolito activo, fundamentalmente por el CYP3A4, que bloquea de forma irreversible el receptor P2Y12. El

metabolito activo tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 7,4 horas y es equipotente en su efecto antiagregante al del clopidogrel. La diferencia entre ambos radica en la mayor capacidad de prasugrel de generar metabolito (85% vs 15%), en la ausencia de interacciones con fármacos a nivel del CYP450 (por ejemplo, omeprazol) y la falta de influencias derivadas de polimorfismo genético (**O'Donoghue ML 2009**).

Prasugrel es más rápido que clopidogrel y produce una inhibición de la agregación más completa, prolongada y con menor variabilidad interindividual. En pacientes sometidos a IPC, la administración de 60 mg de prasugrel seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg vs clopidogrel (600 mg dosis de carga / 150 mg día), produce una inhibición plaquetaria más completa con prasugrel (75%) que con clopidogrel (32%) a las seis horas de la administración de la dosis de carga. Durante la fase de mantenimiento, a los 14 días, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue mayor con prasugrel (61,3%) que con clopidogrel (46%) (**Wiviott SD 2007**). La recuperación de la agregación plaquetaria por encima del 75% del valor basal se obtiene a los 5 y 7 días, respectivamente, de la retirada de la administración continuada de 75 mg de clopidogrel o 10 mg de prasugrel (**Price MJ 2012**) y de 5 y 7-9 días, respectivamente, tras la administración de una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel o 60 mg de prasugrel (**Bernlochner I 2013**).

En base a este perfil farmacológico, prasugrel está indicado, asociado a AAS, para la prevención de eventos trombóticos en pacientes con SCA (SCAEST y SCACEST) sometidos a IPC primaria o aplazada (**O'Gara PT 2013, Roffi M 2015**). Los pacientes con diabetes, o con antecedentes de trombosis de *stent* a pesar de tratamiento con clopidogrel, o con SCACEST programados para IPC inmediata parecen obtener un mayor beneficio con prasugrel respecto a la población global con SCA. Por el contrario, pacientes con antecedentes de AIT o ictus isquémico no parecen beneficiarse, por lo que está contraindicado. En pacientes con bajo peso (< 60 kg) se empleará la mitad de la dosis de mantenimiento y en ancianos (edad ≥ 75 años) se utilizará a mitad de dosis solo si tienen alto riesgo isquémico.

Ticagrelor

Ticagrelor, a diferencia de clopidogrel y prasugrel no pertenece al grupo de las tienopiridinas. No es un profármaco, sino que desarrolla su efecto antiagregante bloqueando de forma directa y reversible el receptor P2Y₁₂ sin necesidad de activación metabólica previa. Tiene una absorción oral aproximada del 40%. Es metabolizado principalmente por el CYP3A4 formando un metabolito activo (30% del compuesto original) que complementa la acción antiagregante del fármaco original. Ambos tienen una vida media similar (ticagrelor 7 h y su metabolito 8,5 h). El CYP3A4 es sustrato de posibles interacciones con otros fármacos que pueden inhibir su metabolismo (ketoconazol, claritromizina y algunos antiretrovirales) o estimularlo (anticonvulsivantes, dexametasona) produciendo incremento o disminución, respectivamente, de su efecto. A su vez, ticagrelor incrementa los niveles plasmáticos de simvastatina y lovastatina y, en menor medida, atorvastatina (**Marczewski MM 2010**).

Ticagrelor, al igual que prasugrel, produce una inhibición plaquetaria más rápida, completa y con menor variabilidad que clopidogrel. La administración de una dosis de carga de 180 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces día, produce su máximo efecto en 60-90 minutos. Tras la última dosis, la recuperación completa de la función plaquetaria se produce en 7-10 días (**Gurbel PA 2009**). No obstante, en algunos grupos de pacientes que son más sensibles al efecto antiagregante de los antagonistas de ADP, la recuperación de la función plaquetaria, tras la interrupción de ticagrelor, es más rápida (**Storey RF 2011**).

La reducción de la mortalidad, al compararlo con clopidogrel, ha determinado que ticagrelor se utilice en el tratamiento del SCA (ángor inestable, SCASEST y SCACEST) tanto en los pacientes tratados médicamente, en los que se realiza IPC o intervenidos quirúrgicamente (**Roffi M 2016**). El incremento del sangrado, la disnea y su posología (dos veces al día) son importantes limitaciones respecto a clopidogrel.

2.2. Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento antiagregante

Fuera del contexto quirúrgico se ha establecido claramente, basado en metaanálisis y estudios randomizados, que los fármacos antiplaquetarios favorecen la hemorragia. El AAS incrementa el sangrado, generalmente gastrointestinal, de forma dependiente de la dosis (**Baigent C 2009**), aunque el riesgo de una hemorragia importante es relativamente bajo (**McQuaid KR 2006**). En contra de lo que generalmente se cree, no hay evidencia de un mayor riesgo de hemorragia de la monoterapia con clopidogrel en comparación con el AAS, y el único gran estudio randomizado comparando estos dos antiagregantes en monoterapia para la prevención secundaria es el estudio CAPRIE, que mostró que las complicaciones hemorrágicas mayores y totales fueron similares con clopidogrel y AAS (**Gent M 1996**). La doble antiagregación con AAS y clopidogrel implica un aumento de la incidencia de hemorragia global y de la hemorragia mayor, tanto cuando se compara con monoterapia con AAS (**Yusuf S 2001**) como con clopidogrel (**Diener HC 2004**). Prasugrel, a las dosis recomendadas, induce una inhibición plaquetaria más fuerte que el clopidogrel, lo que sugiere un mayor riesgo de hemorragia, que ha sido confirmado por el estudio TRITON-TIMI 38 (**Wiviott SD 2007**). El ticagrelor también causa una inhibición plaquetaria más potente que el clopidogrel, y el ensayo PLATO, que estableció la superioridad de la combinación AAS-ticagrelor sobre AAS-clopidogrel para prevenir eventos cardiovasculares tras un síndrome coronario agudo, mostró una mayor incidencia de hemorragia espontánea en los pacientes no quirúrgicos (**Wallentin L 2009, Held C 2011**). Sorprendentemente, el riesgo de hemorragias graves de ticagrelor en monoterapia no parece diferente cuando se compara con AAS (**Johnston SC 2016**).

Se han descrito predictores como la edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia renal, anemia, historia previa de sangrado, y bajo peso corporal (**Gresele P 2013, Mehran R 2010**), pero hay valorarlos con precaución, y tener en cuenta que la mayoría de estos marcadores de riesgo hemorrágico también han sido señalados como predictores de eventos trombóticos (**Martin AC 2017**).

Obviamente, estos datos no pueden ser totalmente extrapolados al periodo perioperatorio, pero han determinado la adopción de una actitud prudente por parte del anestesiólogo, ya que es de esperar que el mantenimiento del tratamiento se asocie a un riesgo de incremento del sangrado. Existen tres aspectos particularmente relevantes en relación con la hemorragia perioperatoria en el paciente antiagregado: el riesgo hemorrágico del procedimiento quirúrgico, el fármaco administrado y el tiempo transcurrido entre la ingesta del antiagregante y la cirugía.

La tabla 2 muestra los detalles y conclusiones de los principales estudios sobre la hemorragia perioperatoria relacionada con los antiagregantes.

Fármacos

Ácido acetilsalicílico

El tratamiento con AAS incrementa el riesgo hemorrágico, y aunque este parece tener poca importancia cuando se utilizan dosis bajas, aparecen regularmente estudios que intentan desvelar su verdadera trascendencia clínica.

En 2005 Burger (**Burger W 2005**) realiza un metaanálisis que pone de manifiesto que mantener dosis bajas de AAS durante el periodo perioperatorio incrementa el riesgo de sangrado, pero sin que aumente la morbilidad o mortalidad quirúrgica. A pesar de sus importantes limitaciones metodológicas, este estudio ha favorecido durante la última década el mantenimiento perioperatorio del AAS en dosis bajas como una práctica segura, especialmente porque algunos ensayos clínicos y estudios retrospectivos posteriores confirmaron sus hallazgos (**Oscarsson A 2010, Mantz J 2011, Noda T 2014, Fujikawa 2013**), también en cirugía urgente (**Joseph 2015, Pearcy 2017**) y en procedimientos de alto riesgo hemorrágico como resecciones hepáticas (**Gelli M 2018, Monden K 2017**) o neurocirugía (**Lee AT 2017**). La aparente inocuidad del mantenimiento perioperatorio de AAS en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos ha sido aceptada por gran número de sociedades científicas y grupos de trabajo.

La unanimidad, sin embargo, se ha visto comprometida con la publicación del estudio POISE-2, estudio amplio (> 10.000 pacientes) y multicéntrico (135 hospitales de 23 países) que analizó la eficacia y seguridad de la administración de dosis bajas de AAS vs placebo en el perioperatorio de cirugía mayor no cardíaca en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con más de tres factores de riesgo cardiovascular. La conclusión del estudio fue que, en pacientes con bajo o moderado riesgo de trombosis programados para intervenciones de cirugía no cardíaca, el hecho de iniciar o continuar la AAS durante el perioperatorio no previene de la aparición de IAM o muerte en los 30 primeros días post-cirugía y, por el contrario, aumenta el riesgo de sangrado (**Devereaux PJ 2014**). Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que ha incluido más de 30.000 pacientes, concluye que mantener el tratamiento antiagregante con monoterapia con AAS o clopidogrel o una doble terapia con estos dos agentes se asocia a un ligero incremento en el riesgo de sangrado en el perioperatorio de cirugía no cardíaca, con un mayor riesgo de transfusión (**Columbo JA 2018**).

Clopidogrel

La mayoría de los estudios que relacionan clopidogrel con aumento de sangrado perioperatorio se han realizado en cirugía de revascularización coronaria asociado a AAS (terapia dual). Un metaanálisis reciente demuestra que los pacientes que mantienen el tratamiento con clopidogrel hasta un periodo inferior a 5 días antes de la cirugía, tienen mayor incidencia de reintervención, de sangrado grave y de una variable compuesta (mortalidad, IAM, isquemia recurrente, ictus y revascularización emergente) (**Cao C 2014**).

El incremento del sangrado producido por clopidogrel en cirugía cardíaca supuso su prudente interrupción en cirugía no cardíaca. No obstante, la experiencia acumulada en esta última década ha determinado que cada vez más grupos de opinión avalen su manteniendo perioperatorio como una práctica quirúrgica segura en diversas especialidades como cirugía digestiva (**Chu EW 2016, Fang X 2016**), cirugía vítreo-retiniana (**Gallice M 2015**), cirugía mayor (**Strosberg D 2016**) y fractura de cadera (**Matessi L 2016, Soo CG 2016**). Por el contrario, otras especialidades quirúrgicas muestran su desacuerdo con su mantenimiento perioperatorio como cirugía ortopédica mayor (**Shubert D 2015**), urología (**Gidon E 2015**), cirugía de cabeza y cuello (**Robson A 2016**), cirugía endoscópica torácica (**Yu WS 2015**) y existe disparidad de criterios en cirugía vascular (**Jones DW 2017, JonesDW 2016, Barkat M 2017**).

Prasugrel y Ticagrelor.

Aunque prasugrel y ticagrelor poseen mayor efecto antiagregante que clopidogrel y se han relacionado con mayor riesgo de sangrado, hay poca experiencia clínica. Un análisis de subpoblaciones del estudio TRITON-TIMI-38 mostró que, en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria, a los que se suspendió la administración de tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) siete días antes de la intervención, el sangrado perioperatorio fue cuatro veces mayor en el grupo tratado con prasugrel vs clopidogrel (**Wiviot SD 2007**).

Sin embargo, otro análisis de subpoblación del estudio PLATO señala que tras cirugía de revascularización coronaria la incidencia de hemorragia importante que requiere transfusión es similar en aquellos pacientes que han estado en tratamiento con ticagrelor o clopidogrel (**Held C 2011, Wallentin L 2009**). Aunque algunos autores reseñan hallazgos similares (**Gherli R 2016**), otros muestran en sus estudios una mayor incidencia de hemorragia y de utilización de transfusiones de hematíes y plaquetas, CCP y fibrinógeno (**Schotola H 2014**).

Existe poca experiencia en cirugía no cardíaca sobre el riesgo hemorrágico quirúrgico ocasionado por el tratamiento con prasugrel y ticagrelor. No hemos encontrado estudios que documenten el riesgo asociado con los nuevos antiagregantes en este contexto, una situación que coincide con la expuesta por otros autores (**Columbo JA 2018**).

Situaciones especiales

Fractura de cadera

La literatura revisada se centra únicamente en el AAS y el clopidogrel, sin que existan estudios sobre los nuevos agentes antiplaquetarios. Las principales preocupaciones de la terapia antiplaquetaria en las fracturas de cadera están relacionadas con el riesgo de hemorragia durante la cirugía, así como con un mayor riesgo de hematoma tras la anestesia espinal. A pesar de la existencia de guías de manejo de fármacos antiplaquetarios, no hay consenso en las recomendaciones acerca del manejo del clopidogrel para una cirugía semi-urgente como es la fractura de cadera, lo que conlleva una gran variación en la práctica clínica (**Matessi L 2016**).

Hace años que se puso de manifiesto mediante 2 metaanálisis que realizar la cirugía antes de las 48 h y el inicio precoz de la deambulación reducen la mortalidad, el embolismo pulmonar y la duración de la estancia hospitalaria (**Shiga T 2012, Moja L 2012**), lo que ha motivado la aparición de un relativamente alto número de estudios relacionados con el riesgo de hemorragia derivado de mantener el clopidogrel en estos pacientes. Aunque la mayoría de estos trabajos son estudios retrospectivos no aleatorizados de baja calidad y con tamaños muestrales pequeños, han permitido la realización de 3 metaanálisis y revisiones sistemáticas (**Matessi L 2016, Soo CG 2016, Doleman B 2015**), que aunque con ligeras divergencias y un bajo nivel de evidencia (IV), reflejan que la intervenciones precoces (antes de las 48 horas) no incrementan la morbilidad ni la mortalidad a corto (30 días) o a largo plazo (1 año) y no provocan un aumento significativo de la hemorragia perioperatoria. Tampoco se encontraron marcadas diferencias en las unidades totales transfundidas por paciente, la hemoglobina postoperatoria y el descenso perioperatorio de la hemoglobina entre los pacientes que tomaban clopidogrel y los grupos control. Por ello, llegan a la conclusión de que las fracturas de cadera pueden intervenirse precozmente, y que mantener el clopidogrel es relativamente seguro, no produce un riesgo de hemorragia clínicamente

significativo y previene los eventos cardiovasculares derivados del estado protrombótico que induce su retirada (**Matessi L 2016, Soo CG 2016**). No obstante, ante la posibilidad de hemorragia, debe minimizarse la pérdida de sangre intraoperatoria y poner en marcha lo más precozmente todas las medidas profilácticas y terapéuticas necesarias. Además, hay que considerar que, en la mayoría de estos casos, la técnica anestésica realizada ha sido general.

Aunque algunos autores sugieren que "la cirugía de fractura de cadera puede realizarse precozmente en pacientes con clopidogrel" con un nivel de evidencia 1B (**Keeling 2016**), creemos que los estudios actuales no permiten un nivel tan alto de evidencia.

La imposibilidad de realizar una anestesia general y tener que recurrir a la loco-regional, anula todas las consideraciones anteriormente descritas, aconsejando diferir la cirugía programada durante al menos 5 días (**Gomez 2017**), aunque recomendaciones más actuales sugieren que un plazo de 3 días en pacientes con un número de plaquetas $\geq 150.000 \times 10^9/L$ podría ser suficiente (**Sierra P et al 2018**).

Anestesia loco-regional

Los temores iniciales sobre el riesgo de hematomas espinales después de la anestesia neuroaxial en pacientes con AAS disminuyeron después de una revisión exhaustiva de la literatura (**Vasquez RSV 2015**). En la actualidad se acepta ampliamente que el uso de AAS en el contexto de la anestesia neuroaxial no predispone a la formación de hematomas y, por lo tanto, no representa una contraindicación. Sin embargo, lo mismo no se aplica al uso aislado de clopidogrel. (**Yassa R 2017**)

Un documento de consenso multidisciplinar español publicado en 2018 aclara que el tratamiento con AAS no contraindica la anestesia neuroaxial, mientras que esta se desaconseja en el caso de tratamiento activo con inhibidores del P2Y12 (**Vivas D 2018**).

2.3. Reversores

El número de pacientes con terapia antiplaquetaria potente crece constantemente en los países industrializados. Un tratamiento antiagregante plaquetario eficaz reduce el riesgo de eventos isquémicos secundarios, pero se acompaña de una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas menores y mayores. Este tratamiento antiagregante se mantiene durante largos períodos de tiempo, durante los cuales los pacientes pueden necesitar procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas urgentes y emergentes que requieran una competencia hemostática suficiente, por lo que es necesario disponer de opciones de tratamiento para tratar o prevenir hemorragias graves perioperatorias. Aunque la transfusión de plaquetas constituye, a priori, la primera opción terapéutica, ha mostrado ser poco eficaz en los inhibidores del receptor P2Y12, y particularmente del ticagrelor, por sus especiales características farmacológicas. Estas circunstancias han determinado la investigación de un gran número de opciones terapéuticas, entre las que destacan el rFVIIa, ácido tranexámico, desmopresina, hemadsorción, PFC y albúmina. La aparición de un antídoto, que se encuentra en avanzado estado de desarrollo, supondrá la resolución a un problema verdaderamente complejo.

Existe una gran variedad de métodos para evaluar la función plaquetaria (**Gremmel T 2017, Keeling 2016**), lo que a priori permitiría determinar el estado de antiagregación de los pacientes

antes de la cirugía, identificando el riesgo hemorrágico y facilitando la toma de decisiones. Esto es particularmente importante con el clopidogrel, dada la gran variación interindividual y el alto porcentaje de pacientes resistentes a su efecto. Sin embargo, las pruebas de función plaquetaria no están accesibles en todos los hospitales, y su disponibilidad puede ser más compleja en situaciones de urgencia o emergencia.

Determinar el método más adecuado para revertir de forma urgente el efecto de los fármacos antiplaquetarios no es fácil. No sólo porque el número de estudios y su población sean bajo. También es difícil la comparación directa porque no existe una homogeneidad en los distintos test de función plaquetaria, ni en el porcentaje de plaquetas transfundidas, ni en los fármacos antiplaquetarios analizados.

Transfusión de plaquetas

Cuando es necesaria una reversión rápida de la terapia antiplaquetaria, bien por hemorragia con riesgo vital o por la necesidad de un procedimiento quirúrgico urgente, muchas guías han recomendado las transfusiones de plaquetas (**Makris M 2013, Ferraris VA 2012, Rossaint R 2016, Kozek SA 2013**). El objetivo es proporcionar plaquetas funcionales para restablecer la función plaquetaria. No obstante, existen numerosas cuestiones por resolver relativas a la evidencia científica, utilidad, eficacia, momento más adecuado para su administración y aparición de efectos secundarios.

Aunque algunos estudios realizados en el contexto quirúrgico refieren no presentar reacciones a las transfusiones de plaquetas (**O'Connor SA 2015**), su seguridad ha sido cuestionada desde la reciente publicación del estudio PATCH, un ensayo randomizado multicéntrico en pacientes con terapia antiplaquetaria que presentaban hemorragia intracerebral espontánea, que mostró que las tasas de mortalidad, complicaciones severas y trombosis arterial fueron mayores en los pacientes que recibieron transfusiones de plaquetas, lo que llevó a los autores a recomendar que no debían utilizarse para esta indicación clínica (**Baharoglu MI 2016**). La mayoría de estos pacientes recibían un inhibidor de la ciclooxigenasa, por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados a otro contexto clínico como el perioperatorio ni a fármacos como los antagonistas del receptor ADP P2Y₁₂. Baschin ha publicado recientemente dos estudios retrospectivos centrados en los eventos adversos arteriales relacionados con la transfusión de plaquetas en el perioperatorio, que avalan su seguridad. En su protocolo habitual infunden 2 concentrados de plaquetas (dosis total de plaquetas superior a 4×10^{11}) antes de la cirugía urgente en pacientes en tratamiento con antiagregantes. Comprueban que, con este método, en los pacientes con hemorragia intracraneal que son sometidos a una craniectomía descompresora, el riesgo de trombosis arterial coronaria y/o cerebral es muy bajo, y que la incidencia de hemorragia es significativamente mayor (**Baschin M 2017**). En 2018 ha publicado otro estudio similar, pero en cirugía urgente no cardíaca de alto riesgo hemorrágico, comprobando que las transfusiones de plaquetas no provocan trombosis coronaria o intra-stent y que, sin embargo, son frecuentes las hemorragias postquirúrgicas (**Baschin M 2018**).

Ácido acetilsalicílico

La efectividad de la transfusión de plaquetas para corregir los efectos inhibidores del AAS está bien documentada. Los estudios ex-vivo han mostrado que para restaurar completamente la agregación plaquetaria inhibida por AAS se requiere de un 30 a un 40% de plaquetas donantes

(**Li C 2012**), o un equivalente a la transfusión de 2 a 5 unidades de plaquetas (**Hansson EC 2014**). In vivo, se ha comprobado que una transfusión de 0,13 UI/kg de plaquetas en neurocirugía corregía las funciones plaquetarias a pacientes que reciben AAS (**Taylor G 2013**). En 2013 se realiza la primera demostración clínica sólida, mediante un ensayo aleatorizado y doble ciego, de que la transfusión de plaquetas reduce las complicaciones hemorrágicas postoperatorias, la discapacidad y la mortalidad en pacientes con AAS sometidos a craneotomía de emergencia (**Li X 2013**). Se puede esperar que 1 a 2 pool de plaquetas reviertan por completo el AAS 30 min-1 hora después de la última toma (**Kruger 2017**).

Tienopiridinas

Con las tienopiridinas, la transfusión de plaquetas frescas mejora la función plaquetaria, pero los datos son menos favorables que con el AAS.

Se puede normalizar completamente la función plaquetaria de los pacientes tratados con clopidogrel (**Vilahur G 2007, Pruller F 2011**), pero es necesaria una proporción del 90 % de plaquetas nuevas (**Li C 2012**), una cantidad muy superior a la necesaria para revertir el AAS.

Prasugrel es aún más difícil de revertir que clopidogrel, y la transfusión de altas dosis de plaquetas solo corrige parcialmente la agregación plaquetaria (**O'Connor SA 2015, Teng R 2016, Bonhomme F 2015, Zafar MU 2013**). Estudios in vitro han establecido que para restablecer un 40 % la función plaquetaria es necesario al menos un porcentaje del 60% de plaquetas no inhibidas (**Bonhomme F 2015**), y un 80% de suplementación con plaquetas para restaurar únicamente el 56% del nivel de agregación inicial (**Zafar MU 2013**). Se ha sugerido que, aunque la transfusión de plaquetas produce una mejoría significativa en los test de reactividad plaquetaria, para prasugrel la mejoría a efectos clínicos puede no ser relevante, dado el grado de inhibición plaquetaria que persiste incluso con una alta proporción de plaquetas nuevas. Pero hasta donde sabemos, no hay ningún caso clínico publicado de pacientes con terapia con prasugrel que describan una falta de respuesta a la transfusión de plaquetas (**Gremmel T 2017**).

La restauración general de la función plaquetaria depende no sólo de la potencia de la inhibición de P2Y12, sino también del el intervalo transcurrido entre la administración del prasugrel y la transfusión. Idealmente, las plaquetas se deben administrar después de que el agente antiplaquetario ya no esté en circulación, para evitar que las plaquetas recién transfundidas se inhiban. Se han publicado intervalos comunes para todos los antiagregantes P2Y12, que varían según las fuentes consultadas (**Baschin M 2018, Rossini R 2018, Vivas D 2018**) y que generalmente se basan en la vida media del fármaco. Pero Zafar estableció en un estudio prospectivo, que después de una dosis de carga de prasugrel, el intervalo menor de tiempo en que las plaquetas aportadas no fueron inhibidas por el metabolito activo circulante de prasugrel es de 6 h, lo que tiene implicaciones importantes para los pacientes tratados con este fármaco que requieren transfusiones de plaquetas durante la cirugía (**Zafar MU 2013**).

Ticagrelor

Con el ticagrelor, la situación es más compleja. Actúa directamente y sin biotransformación previa, tiene un metabolito funcionalmente activo y se caracteriza por un largo tiempo de permanencia en plasma, con una vida media de 7 horas para ticagrelor y 8,5 horas a su metabolito activo. Puesto que actúa de forma reversible, está en constante equilibrio entre el plasma y su receptor,

por lo que puede inhibir las plaquetas transfundidas ya que la inhibición plaquetaria es directamente proporcional a su concentración en plasma. Su monografía indica que la transfusión de plaquetas probablemente sea ineficaz **(EMA 2015)**.

Los pacientes en tratamiento con ticagrelor tienen consideraciones especiales. Ya la ficha técnica advierte que es poco probable que la transfusión de plaquetas tenga un beneficio clínico en pacientes con hemorragia **(EMA 2015)**. La mayoría de los estudios y casos clínicos indican que la transfusión de plaquetas es poco efectiva en pacientes tratados con ticagrelor **(Martin AC 2016, Hansson EC 2014, Teng R 2016, Bonhomme F 2015, Dalén M 2013, Maillard J 2015, O'Connor SA 2015, Scharbert G 2015, Hohl EL 2013, Godier A 2015, Dobesh PP 2014, Schoener L 2017)**, y sólo hay un estudio que describe la reversión exitosa de la inhibición plaquetaria inducida por ticagrelor mediante la adición de plaquetas no inhibidas **(Hohl EL 2013)**. Sin embargo, la mayoría de estos estudios son experimentales con un objetivo final biológico (restauración de la función plaquetaria inhibida por ticagrelor) y no ensayos clínicos que evalúan la efectividad de la transfusión de plaquetas para reducir el sangrado. Otra limitación de estos estudios es la cantidad de plaquetas evaluadas que, con la excepción del caso clínico de Godier, no supera los 5 pool de plaquetas y, por lo tanto, no puede excluir la eficacia de una transfusión plaquetaria "masiva".

En los dos últimos años se ha prestado una gran importancia al tiempo entre la transfusión y la ingesta de ticagrelor. Teng llega a la conclusión que administrar 1 pool de plaquetas en las primeras 48 horas tras una dosis carga de ticagrelor no revierte su actividad y no tiene ningún beneficio clínico **(Teng R 2016)**. En una revisión posterior, Kozek refiere que la transfusión de plaquetas puede ser ineficaz para tratar el sangrado si se administran dentro de las 12 h posteriores a la administración del medicamento, pero esta recomendación la basa exclusivamente en un caso clínico **(Kozek SA 2017)**. Bertling comprueba que bajas concentraciones de plasma extraído 4 horas tras la toma del antiagregante produce una gran inhibición de las plaquetas donantes, lo que supone la incapacidad de las transfusiones de plaquetas para restaurar la función plaquetaria después de la toma de ticagrelor en el entorno clínico, por lo que, incluso la transfusión masiva de plaquetas de donantes podría no contrarrestar el efecto antiagregante. Las 4 horas desde la administración del ticagrelor, constituyen un punto que marca una total ineficacia de la transfusión de plaquetas **(Bertling A 2018)**. Zafar realiza un estudio prospectivo mezclando in vitro, muestras de sangre extraídas 4, 6, 24 y 48 horas tras la última dosis de ticagrelor y AAS administrada, con plaquetas donantes hasta conseguir proporciones del 25%, 50%, and 75%. A las 4 y 6 horas, la agregación plaquetaria permaneció muy baja, incluso con un 75% de plaquetas donantes. A las 24 horas, se logró una reversión del 50% con un 25% de plaquetas donantes y a las 48 horas se producía una reversión casi completa con 25% de plaquetas de donantes y completa con el 50% de plaquetas de donantes. Teniendo en cuenta que la transfusión de 1 unidad de aféresis de plaquetas o un pool de plaquetas es equivalente a un 25% de plaquetas de donantes en los estudios de mezcla, estos resultados tienen implicaciones prácticas importantes. Durante las primeras 24 horas, es poco probable que la transfusión de plaquetas revierta sustancialmente los efectos antiplaquetarios de ticagrelor. A las 24 horas, se puede esperar que la transfusión de 2 unidades de aféresis o dos pool revierta los efectos del ticagrelor en un 50%, y se puede esperar que 3 unidades de aféresis o 3 pool logren una reversión casi completa. A las 48 horas, la transfusión de 2 unidades de aféresis de plaquetas es suficiente para lograr una reversión casi completa. Zafar no estudió los efectos de la transfusión de plaquetas más allá de las 48 horas, pero sus resultados sugieren que es poco probable que la transfusión de plaquetas sea relevante para la reversión de ticagrelor más allá de las 72 horas **(Zafar MU 2017)**.

Otras soluciones terapéuticas

Se han propuesto diferentes opciones terapéuticas, en particular para neutralizar el ticagrelor, puesto que es el antiagregante más difícil de revertir con las transfusiones de plaquetas.

Antídoto

En 2015 la ficha técnica del ticagrelor refería que “no existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de ticagrelor”, y en 2018 todavía no hay comercialmente disponible ningún antídoto para los agentes antiplaquetarios (**Rossini R 2018**). Entre los antagonistas P2Y12, el ticagrelor es un fármaco único porque actúa uniéndose al receptor de forma reversible, lo que proporciona una oportunidad para desarrollar un agente reversor específico. Esta ventaja no es factible en las tienopiridinas, al ser antagonistas P2Y12 irreversibles.

El único antídoto actualmente en desarrollo es el MEDI2452, específico para el ticagrelor y capaz de neutralizar también su principal metabolito activo (AR-C124910XX). Es un fragmento Fab de anticuerpo con una gran afinidad para el ticagrelor (100 veces mayor que la afinidad del fármaco para el receptor P2Y12), lo que implica una eliminación tanto del ticagrelor circulante como del ticagrelor unido a su receptor. Tiene una vida media circulante de aproximadamente 12 h, similar a la de ticagrelor y su principal metabolito activo. Consigue la reversión de la actividad antiplaquetaria del ticagrelor tanto in vitro como in vivo, normalizando el sangrado en ratones tratados con ticagrelor cuando se administra antes de la inducción de hemorragia, simulando una situación de cirugía de emergencia. (**Buchanan A 2015**)

A pesar de su utilidad potencial y de que se describió en 2015, apenas existen referencias relevantes en estos últimos años. Se ha realizado un modelo matemático que trata de predecir la farmacodinamia de las concentraciones libres de ticagrelor y sus metabolitos activos, y su interacción con el antídoto, lo que permite valorar su eficacia (**Almquist 2016**). Recientemente se ha evaluado su efecto hemostático en cerdos bajo doble antiagregación con AAS y ticagrelor, a los que tras realizar una resección hepática se le administra el antídoto. Se objetivó que el MEDI2452 eliminó las fracciones libres de ticagrelor y su metabolito activo en 5 minutos, lo que se tradujo en una normalización gradual de la agregación plaquetaria, una mejoría significativa en la presión arterial y una tendencia no significativa a una menor pérdida sanguínea y a un aumento de la supervivencia. (**Pehrsson S 2017**)

Antes de poder utilizarlo de forma rutinaria, el antídoto necesita más investigación preclínica y clínica. Están en marcha estudios en humanos (**Martin AC 2017**).

Albúmina

En 2017 Schoener realiza un estudio in vitro sobre 79 pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo y en tratamiento con doble antiagregación, analizado la reactividad plaquetaria. Tras objetivar que la inhibición es mayor con ticagrelor y prasugrel que con clopidogrel, comprueba que la administración de plasma rico en plaquetas mejora de forma significativa la inhibición plaquetaria de los tres fármacos, pero que las plaquetas frescas libres de proteínas plasmáticas apenas son efectivas cuando se utiliza ticagrelor. Este hallazgo le lleva a la utilización de plasma y de albúmina para intentar revertir la antiagregación inducida por ticagrelor, comprobando una mejoría en la inhibición plaquetaria. Este efecto se debe a dos características particulares del ticagrelor: su unión reversible a los receptores plaquetarios y que más del 99% del fármaco se encuentra unido a proteínas plasmáticas, lo que implica que la concentración de albúmina podría desempeñar un papel importante en su actividad antiplaquetaria. La adición de albúmina puede conseguir que una cantidad significativa de ticagrelor difunda desde el receptor

P2Y12 hacia estas proteínas, perdiendo su efecto inhibitorio sobre las plaquetas. Para conseguir una mejoría estadísticamente significativa son necesarias concentraciones de albúmina de 80 gr/l (8 gr/dl) (**Schoener L 2017**), por lo que recomendamos administrar inicialmente una dosis de 20 gr (100 ml de albúmina al 20%). Con clopidogrel y prasugrel, la albúmina no es tan efectiva como con ticagrelor (**Schoener L 2017**).

Desmopresina

La desmopresina ha sido recomendada por varias guías para el tratamiento de la hemorragia en pacientes con disfunción plaquetaria o en tratamiento con agentes antiplaquetarios (**Rossaint R 2016, ASA 2015, Ferraris VA 2011, Kozek SA 2013**), pero no está claramente establecido ni su eficacia, ni sus efectos secundarios ni el manejo óptimo de estos pacientes en el periodo perioperatorio. Una reciente revisión española advierte que no hay evidencia suficiente que justifique su uso sistemático para el tratamiento de la hemorragia inducida por los antiplaquetarios (**Vivas D 2018**).

En un intento de aclarar su utilidad, en 2017 Desborough realiza una revisión sistemática, pero que tiene importantes limitaciones. Únicamente encontró 6 ensayos clínicos randomizados sobre la utilización de desmopresina en pacientes quirúrgicos tratados con antiagregantes, y sólo en el contexto de cirugía cardíaca, la mayoría en cirugía programada, y las dosis y momento de administración diferían en los distintos artículos. El antiagregante analizado fue AAS en todos los casos (en 5 estudios en monoterapia y en 1 en terapia dual con clopidogrel). Pudo objetivar que los pacientes que recibieron desmopresina perdieron menos sangre, recibieron menos concentrados de hemáties y tuvieron un menor riesgo de reintervención para control de la hemorragia, por lo que llegaron a la conclusión de que la desmopresina puede ser un agente útil en personas con administración reciente de medicamentos antiplaquetarios sometidos a cirugía cardíaca. A pesar de que concluyen que la desmopresina puede ser un agente atractivo para su uso en esta población, dada su facilidad de administración, mecanismo de acción y bajo coste (**Desborough MJ 2017**), hay que tomar sus afirmaciones con prudencia y circunscribirlos exclusivamente al AAS.

Con respecto a clopidogrel, dos estudios (**Leithauser B 2008, Levine M 2013**) y un caso clínico (**Nacul FE 2004**) han mostrado que la desmopresina puede revertir parcialmente la inhibición de la agregación plaquetaria. Sin embargo, estos efectos positivos mostrados para AAS y clopidogrel en monoterapia, no han podido ponerse de manifiesto cuando se usan ambos fármacos combinados en terapia dual, e incluso puede estar desaconsejado si se ha utilizado ácido tranexámico, al disminuir su eficacia hemostática (**Altun G 2017**).

La ficha técnica de ticagrelor afirma que es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos (**EMA 2015**). No ha mostrado ser eficaz para revertir los efectos del ticagrelor sobre el tiempo de sangrado ni sobre la inhibición plaquetaria (**Teng R 2016**), y no fue beneficiosa en un paciente con hemorragia intracraneal tratada con AAS y ticagrelor (**Maillard 2015**). Tampoco ha mostrado efectos sobre la hemorragia inducida por prasugrel (**Bonhomme F 2018**).

Es poco probable, por tanto, que la desmopresina sea un agente terapéutico eficaz para controlar los episodios hemorrágicos asociados con el ticagrelor, prasugrel o terapia dual con AAS + clopidogrel. Podría utilizarse como agente profiláctico o terapéutico en hemorragias inducidas por AAS o clopidogrel en monoterapia, a dosis de 0.3 µgr/kg, tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico, un antifibrinolítico barato y con muy pocos efectos secundarios, ha sido recomendado en el tratamiento de la hemorragia grave (**Kozek SA 2013**), y también ha mostrado producir efecto hemostático en la cirugía coronaria electiva. Sin embargo, el número de estudios que investigan su utilización en cirugía de emergencia del paciente antiagregado es muy limitado. Sus características farmacológicas se describen en la sección 6.3 de esta guía.

El ácido tranexámico lleva a cabo su efecto hemostático básicamente porque es un agente antifibrinolítico. Pero en un estudio de cirugía cardíaca en pacientes con doble terapia AAS-clopidogrel mantenida hasta el día antes de la cirugía, la administración de ácido tranexámico mejoró parcialmente la agregación plaquetaria (**Weber CF 2011**). Estos hallazgos han podido confirmarse posteriormente, con la disminución de la hemorragia intra y postoperatoria en un entorno clínico similar y con los mismos antiagregantes, utilizando una dosis de carga de 10 mg/kg en 20 minutos seguida de infusión continua de 1 mg/kg/h durante 10 horas (**Altun G 2018**).

Sin embargo, la situación con prasugrel y ticagrelor es distinta. El ácido tranexámico no consiguió reducir el sangrado relacionado con prasugrel en un modelo animal de conejos (**Bonhomme F 2018**).

Con respecto al ticagrelor, la ficha técnica del producto indica que un tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) podría mejorar la hemostasia". Pero un estudio in vitro reciente mostró que, en presencia de ticagrelor, el ácido tranexámico no restauró la agregación plaquetaria ni tuvo efecto sobre los parámetros de coagulación. (**Calmette L 2017**).

Por lo tanto, aunque el ácido tranexámico forma parte del tratamiento sintomático de la hemorragia grave, los datos disponibles no permiten posicionarlo como un agente hemostático en sangrado asociado con ticagrelor ni con prasugrel. Sí puede resultar útil para las hemorragias asociadas a AAS y clopidogrel, tanto en monoterapia como en terapia dual.

Factor VII activado recombinante

El rFVIIa actúa a través de la generación de trombina, lo que en teoría podría compensar los efectos hemorrágicos de los antiagregantes. Su acción farmacológica se describe en la sección 3.3 de esta guía.

A pesar de que un reciente documento de consenso refiere que no hay evidencia que justifique su utilización (**Vivas D 2018**), creemos que esta afirmación debería ser tomada con cautela, ya que no es una opinión unánime (**HAS 2015**) y aparece en la ficha técnica de algunos antiagregantes como una alternativa terapéutica (**EMA 2015**).

El rFVIIa revierte in vitro el efecto inhibitor del AAS y el clopidogrel (**Altman R 2006**), pero dado que existen medidas hemostáticas suficientes para tratar la hemorragia inducida por AAS y/o clopidogrel, y con menos efectos indeseables, no debe plantearse la utilización de rFVIIa en estos casos.

Sobre prasugrel apenas hay estudios, y además no presentan resultados concordantes. En 2013 Mazzeffi refería que el rFVIIa corrigió los parámetros de generación de trombina y del tromboelastograma rotacional alterados por prasugrel (**Mazzeffi M 2013**), pero recientemente Bonhomme mostraba en un modelo in vivo que el rFVIIa no fue capaz de limitar la pérdida de sangre ni el tiempo de hemorragia en conejos que habían recibido 2 horas antes una dosis de carga de prasugrel, a la vez que incrementaba las complicaciones arteriales trombóticas (**Bonhomme F 2018**).

Sin embargo, la situación es distinta con ticagrelor, y no solo porque las opciones terapéuticas habituales son más limitadas. El rFVIIa está recomendado en la ficha técnica del ticagrelor y existen estudios preclínicos (**Pehrsson S 2016**) y exvivo (**Calmette L 2017**) que apoyan su utilización. Aunque no es capaz de modificar la alteración de la agregación plaquetaria, puede mejorar la hemostasia y disminuir el sangrado y el tiempo de hemorragia. El rFVIIa es, por lo tanto, una opción terapéutica en el caso de hemorragia grave inducida por ticagrelor, después de una evaluación cuidadosa de los posibles riesgos y beneficios trombóticos. La dosis habitual de 90 µg/kg de rFVIIa puede resultar insuficiente (**Pehrsson S 2016, Calmette L 2017**).

Otros factores de la coagulación

El fibrinógeno ha mostrado ser eficaz en incrementar la firmeza máxima del coagulo en pacientes trombocitopénicos, utilizando dosis de 100 mg/kg (**Schenk B 2016**). Recientemente se ha estudiado in vitro para contrarrestar el efecto del ticagrelor, mostrando capacidad para evitar al menos en parte los efectos del ticagrelor y mejorar la hemostasia, aunque con menos eficacia que el factor VII. (**Calmette L 2017**)

En el estudio de Calmette también se analizó la eficacia del Factor XIII, mostrando efectos similares a los del fibrinógeno. (**Calmette L 2017**). Se ha utilizado también Factor II recombinante humano (10 mg/kg), y aunque no es capaz de modificar la alteración de la agregación plaquetaria, puede mejorar la hemostasia y disminuir el sangrado y el tiempo de hemorragia (**Pehrsson S 2016**).

Hemadsorción

La ficha técnica del ticagrelor refiere que "no cabe esperar que el medicamento sea dializable" (**EMA 2015**). Y realmente la diálisis convencional no es un método adecuado para la eliminación de ticagrelor, ya que el 99.8% de ticagrelor se encuentra unido a proteínas. En 2017, Angheloiu utiliza la hemadsorción con filtros Cytosorb® para eliminar el ticagrelor de sangre humana completa. Mezcla sangre humana con ticagrelor para conseguir concentraciones muy superiores a las que se obtendrían en pacientes en tratamiento con ticagrelor y la somete durante 10 horas a un proceso de hemadsorción, midiendo periódicamente las concentraciones del fármaco mediante cromatografía líquida y espectrografía de masas. El ticagrelor se eliminó de manera adecuada de la sangre, con una eficacia del 94 % a las 3-4 horas y del 99 % a las 24 (**Angheloiu GO 2017**). Esta técnica es, por tanto, muy eficaz para eliminar el ticagrelor, pero lenta. En el estado de desarrollo actual no sería una opción válida para la cirugía de emergencia, pero podría tener utilidad en las urgencias diferidas. Sin embargo, para poder considerarla una opción real en el contexto clínico, la tecnología debería someterse a un mayor desarrollo, y existen problemas que deberían resolverse previamente, entre los que se incluye su utilidad para la eliminación de los metabolitos activos del ticagrelor y el efecto de la hemadsorción en la eliminación involuntaria de otros fármacos (**Becker RC 2017**).

2.4. RECOMENDACIONES

- Un equipo multidisciplinario debe decidir sobre el manejo perioperatorio de los antiagregantes plaquetarios en cirugía urgente y semi-urgente.
- La transfusión de plaquetas es actualmente el tratamiento de elección. En líneas generales, si el riesgo hemorrágico de la cirugía es alto está indicada la transfusión profiláctica. En caso contrario, lo adecuado es la transfusión terapéutica, si se produce una hemorragia grave intra o postoperatoria.
- Si están disponibles, realizar pruebas preoperatorias de agregación plaquetaria, particularmente con clopidogrel, dado el alto porcentaje de pacientes resistentes a su efecto.
- El ácido tranexámico puede utilizarse profilácticamente, pero no es eficaz en tratamientos con prasugrel o ticagrelor.
- La desmopresina no es eficaz en tratamiento con doble terapia aspirina-clopidogrel, ni con monoterapia con prasugrel o ticagrelor. Administrada tras tranexámico puede disminuir experimentalmente el efecto hemostático del segundo. Por tanto, no se aconseja administrar desmopresina si se ha utilizado previamente ácido tranexámico.

Ácido acetilsalicílico

- No es necesario diferir la cirugía.
- Pueden realizarse técnicas loco-regionales si la dosis de AAS es menor o igual a 100 mg.
- No está indicada la transfusión profiláctica de plaquetas, aunque puede plantearse algunas excepciones (por ejemplo, intervenciones urgentes de neurocirugía)
- En caso de hemorragia grave:
 - Transfusión de plaquetas.
 - Esperar 0,5-1 hora tras la última toma de aspirina.
 - Dosis: 0.1 U/kg (≈ 1 pool).
 - Ácido tranexámico.
 - Dosis carga de 10 mg/kg + perfusión de 1 mg/kg/h durante 10 h.
 - Desmopresina.
 - Dosis 0.3 μ gr/kg.
 - Puede utilizarse como profilaxis o terapéutica.
 - No aconsejable si se ha administrado previamente ácido tranexámico.

Clopidogrel

- Diferir la cirugía al menos 8 horas tras la toma del fármaco.
- No es necesario diferir la cirugía > 48 horas en cirugía semi-urgente (por ejemplo, fractura de cadera) si se practica anestesia general.
- De forma general, las técnicas loco-regionales están contraindicadas. En caso de ser imprescindibles, el antiagregante debe suspenderse 5 días (última toma 6 días antes) o, si existe disponibilidad, comprobar que los test de agregación plaquetaria son normales. En fractura de cadera anestesiada con una técnica intradural este intervalo podría reducirse a 3 días, pero exige una cuidadosa valoración previa del riesgo-beneficio, ausencia de otros factores de riesgo hemorrágico y que el recuento de plaquetas sea mayor de 150.000.
- No están indicadas las transfusiones profilácticas, excepto en cirugía de alto riesgo hemorrágico.
- En caso de hemorragia grave:
 - Transfusión de plaquetas:
 - Esperar 8 horas tras la última toma de clopidogrel.
 - Dosis: 0.2-0.3 U/kg ($\approx 2-3$ pools)

- Ácido tranexámico.
 - Dosis carga de 10 mg/kg + perfusión de 1 mg/kg/h durante 10 h.
- Desmopresina.
 - Dosis 0.3 µgr/kg.
 - Puede utilizarse como profilaxis o terapéutica.
 - No útil en doble terapia aspirina + clopidogrel
 - No aconsejable si se ha administrado previamente ácido tranexámico.

Prasugrel

- Diferir la cirugía al menos 6 horas tras la toma del fármaco.
- De forma general, las técnicas loco-regionales están contraindicadas. En caso de ser imprescindibles, el antiagregante debe suspenderse 7 días (última toma 8 días antes) o, si existe disponibilidad, comprobar que los test de agregación plaquetaria son normales. En fracturas de cadera anestesiadas con una técnica intradural este intervalo podría reducirse a 5 días, pero exige una cuidadosa valoración previa del riesgo-beneficio, ausencia de otros factores de riesgo hemorrágico y que el recuento de plaquetas sea mayor de 150.000.
- No están indicadas las transfusiones profilácticas, excepto en cirugía de alto riesgo hemorrágico.
- En caso de hemorragia grave:
 - Transfusión de plaquetas.
 - Esperar 6 horas tras la última toma de prasugrel.
 - Dosis: 0.2-0.3 U/kg ($\approx 2-3$ pools)

Ticagrelor

- Diferir la cirugía al menos 24 horas tras la toma del fármaco.
- De forma general, las técnicas loco-regionales están contraindicadas. En caso de ser imprescindibles, el antiagregante debe suspenderse 5 días (última toma 6 días antes) o, si existe disponibilidad, comprobar que los test de agregación plaquetaria son normales. En fracturas de cadera anestesiadas con una técnica intradural este intervalo podría reducirse a 3 días, pero exige una cuidadosa valoración previa del riesgo-beneficio, ausencia de otros factores de riesgo hemorrágico y que el recuento de plaquetas sea mayor de 150.000×10^9 L.
- No están indicadas las transfusiones profilácticas, excepto en cirugía de alto riesgo hemorrágico.
- En caso de hemorragia grave:
 - Antídoto (aún no está comercialmente disponible)
 - Transfusión de plaquetas.
 - < 24 h tras la última toma: 0.5 U/kg (≈ 5 pools). Puede no ser suficiente.
 - 24-48 h tras la última toma: Dosis: 0.3 U/kg (≈ 3 pools)
 - 48-72 h tras la última toma: Dosis: 0.2 U/kg (≈ 2 pools)
 - > 72 h tras la última toma: No transfundir
 - Albúmina.
 - Dosis: 20 gr.
 - Puede ser necesario aumentar la dosis.
 - Fibrinógeno.
 - Dosis: 70-90 mg/kg.
 - En caso de no disponer de factor rVIIa.
 - rFVIIa.
 - Dosis: 90 µgr/kg.
 - Puede ser necesario aumentar la dosis.

3. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES PARENTERALES (Pedro Díaz Serrano)

3.1. Características generales de los anticoagulantes parenterales

En base a su mecanismo de acción, los anticoagulantes parenterales se clasifican en tres grupos: a) heparínicos: incluye la HNF y la heparina de bajo peso molecular (HBPM), cuyo mecanismo de acción se basa principalmente en potenciar la acción del anticoagulante natural antitrombina III (ATIII) sobre los factores de la coagulación IIa (trombina) y Xa; b) Inhibidores directos de la trombina, bivalirudina y argatrobán, y finalmente, c) el inhibidor indirecto del factor Xa fundaparinux que, al igual que la heparina, necesita a la AT III como cofactor (Tabla 3).

Heparínicos

Heparina no fraccionada

La HNF es un glucosaminoglucano cuya acción anticoagulante consiste en la presencia en su molécula de un pentasacárido activo que es el sitio de unión de la ATIII. Su mecanismo de acción es complejo y difiere sustancialmente del realizado por la HBPM. La parte activa de la heparina (pentasacárido) se une a la ATIII acelerando la inactivación por ATIII de los factores IIa, Xa y IXa y en menor medida del XIa, XIIa y calicreína. Sin embargo, existen diferencias significativas en la forma de realizar este proceso. Así, para inactivar al factor IIa se necesita que la heparina tenga una longitud de al menos 18 unidades (presentes en muy poca cantidad en la HBPM). Esto conduce a la formación de un complejo terciario entre ATIII, IIa y heparina que inactiva al factor IIa. Por el contrario, para inactivar al factor Xa, la heparina solo precisa contener el pentasacárido activo, contenido tanto en HNF como en HBPM. Este mecanismo explica por qué la HNF inhibe los factores IIa y Xa en proporción 1:1, mientras que las distintas HBPM muestran diversos perfiles antiXa/antiIIa que oscilan entre 1,7:1 para tinzaparina a 8:1 para bemiparina.

La HNF se administra por vía subcutánea (efecto 1-2 h) o intravenosa (acción inmediata). El efecto anticoagulante es dependiente de la dosis aunque esta relación no es lineal. La semivida de eliminación (entre 30-150 min) varía según dosis (25-400 U/kg, 0,25-4 mg/Kg) aunque la acción anticoagulante desaparece prácticamente en 4-6 h. Su efecto puede ser revertido de forma inmediata con la administración de protamina intravenosa (1 mg neutraliza 100 UI de heparina).

Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con la HNF son hemorragia, trombopenia y osteoporosis. Más raramente se describen lesiones dérmicas e hipersensibilidad. La hemorragia se relaciona de forma directa con la dosis administrada y valor del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), aunque también contribuye la condición clínica del paciente (úlceros o neoplasia) y el uso concomitante de otros fármacos inhibidores de la coagulación (antiagregantes, antifibrinolíticos, etc.). La trombopenia inducida por heparina (TIH) puede presentarse de forma precoz (o tipo I, normalmente reversible) o tardía (o tipo II, presentación 5-15 días) generalmente más grave mediada por respuesta inmune. La osteoporosis precisa de tratamientos prolongados (> 3 meses) y dosis elevadas.

La HNF ha sido usada durante décadas para la prevención y tratamiento de la trombosis por su efecto anticoagulante pero su relativa variabilidad, biodisponibilidad limitada y respuesta no predecible ha favorecido su sustitución por la HBPM en muchas de sus indicaciones. Está indicada en la profilaxis y tratamiento de la TVP y del embolismo pulmonar (EP), trombosis arterial, SCA y para la prevención de trombosis en circuitos de diálisis y circulación extracorpórea (**Cohen M et al 1997, Murphy S et al 2007**).

Heparina de bajo peso molecular

Las diversas HBPM existentes (Tabla 3) son fragmentos de HNF obtenidos por un proceso de despolimerización enzimática o química que produce mayoritariamente compuestos (50-75% de las moléculas) con un tamaño inferior a 18 sacáridos (longitud mínima para inhibir el factor IIa) por lo que actúan preferentemente inhibiendo al factor Xa. La diferencia entre los diversos preparados existentes estriba precisamente en la diferente proporción de moléculas inferiores a 18 sacáridos, lo que condiciona su relación antiXa/antiIIa, como ha sido comentado anteriormente. Además, la HBPM presenta, respecto a la HNF, una mayor biodisponibilidad subcutánea (> 90%) prácticamente igual de rápida (pico plasmático máximo a la 2-4h), menor fijación a proteínas plasmáticas y endotelio vascular, una cinética de eliminación no saturable y una vida media más prolongada (4-7 h) lo que permite administrarla cada 12 o incluso 24 h. Además, su menor peso molecular determina que la relación dosis-efecto sea más predecible, que tenga menor efecto hemorrágico (no se precisan controles analíticos) y menor capacidad de producir trombocitopenia, menor riesgo de osteopenia y una administración más segura en el ámbito ambulatorio, por lo que ha sustituido a la HNF en muchas de sus indicaciones (**Murphy S et al 2007**).

Además, su respuesta anticoagulante se correlaciona fuertemente con el peso corporal, lo que permite la administración de dosis fijas. Tan solo en personas muy obesas o con insuficiencia renal grave puede requerirse un ajuste de dosis. Por el contrario su acción anticoagulante guarda poca relación con TTPa y su efecto no se antagoniza de forma plena por el sulfato de protamina.

Aunque existen comercializadas diferentes tipos de heparinas, no se ha demostrado de forma fehaciente que ninguna de ellas presente ventajas significativas sobre las demás. Están indicadas en la profilaxis primaria de TVP tanto quirúrgica como médica, y en el tratamiento y profilaxis secundaria de la enfermedad tromboembólica (**Antman EM et al. 1998; ASSENT-3 Investigators 2001; Koch A et al 2001; Spinier SA 2003; Hirs J et al 2004; Gabriel RS et al 2007**). También se utilizan para prevenir la trombosis del circuito de circulación extracorpórea en diálisis y en el tratamiento de la angina inestable o IAM no Q (**Hirs J et al 2008; Smythe M et al 2016**).

Bivalirudina.

Está formada por un fragmento de la molécula de hirudina (20 aminoácidos) y se diferencia de ella en que su unión a la trombina es más débil, por lo que se considera prácticamente reversible. Se administra por vía intravenosa en perfusión continua y produce un incremento dosis-dependiente de prolongación del tiempo de coagulación activado (TCA), TTPa, tiempo de protrombina (TP), índice internacional normalizado (INR) y tiempo de trombina (TT) que se normalizan una hora tras finalizar su administración debido a su corta vida media (25 minutos), aunque se duplica en pacientes con insuficiencia renal grave. Se puede administrar por vía subcutánea siendo su biodisponibilidad del 40% alcanzando la concentración máxima a las 2 h.

La bivalirudina está autorizada como anticoagulante en pacientes que se someten a ICP, incluidos pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y en pacientes con angina inestable/SCASEST. Se considera además una alternativa a la heparina en pacientes sometidos a angioplastia con riesgo de trombopenia o con TIH porque se ha asociado a una menor incidencia de trombopenia que la heparina. Dado que su semivida de eliminación es corta, se ha evaluado como una alternativa a la heparina en pacientes con TIH a quienes se realiza cirugía

cardíaca con circulación extracorpórea (**Cequier A et al 2006**; ; **Lincoff AM et al 2003**; **Lincoff AM et al 2004**; **Lincoff AM et al 2004**; **Wasowicz M et al 2005**; **Stone GW et al 2007**; **Stone GW et al 2008**), aunque existen opiniones divergentes en este sentido (**Valgimigli M et al 2015**; **Han Y et al 2014**; **Navarese EP et al 2015**).

Argatrobán

Es un inhibidor directo de la trombina que se une de forma reversible a la trombina. El argatrobán ejerce su efecto anticoagulante con independencia de la ATIII. A diferencia de la HNF, inhibe la acción de la trombina tanto libre como formando coágulos. Tras su administración, se produce un incremento dosis-dependiente del TTPa, el TCA, el INR y el TT, aunque el método más usado para controlar su efecto es el TTPa.

Se administra por vía intravenosa en forma de perfusión continua. Presenta metabolismo principalmente hepático (eliminación biliar) y no precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal. Su vida media de eliminación es 39-51 min pero se extiende en insuficiencia hepática grave. Se monitoriza con TTPa y TCA.

La hemorragia es su principal complicación. Casi el 6% de los pacientes tratados pueden presentar hemorragia grave. Son más frecuentes en pacientes con valores TTPa tres veces superiores al rango normal.

Su única indicación consiste en la anticoagulación en pacientes adultos con TIH de tipo II que necesiten tratamiento antitrombótico parenteral (**Ramandeep K et al 2013**; **Lewis BE et al 2001**).

Fondaparinux

Es un antitrombótico sintético formado por el pentasacárido activo de la molécula de heparina. Produce una activación selectiva de la AT III incrementando su capacidad inhibidora del factor Xa. Su biodisponibilidad subcutánea es del 100% y su vida media de eliminación es de 14-21 h por lo que puede administrarse una vez al día sin necesidad de monitorización ni ajuste de dosis. La vida media asciende a 36-42h si el aclaramiento es menor a 50 ml/min y está contraindicado en aclaramientos menores de 30 ml/min.

Está indicada en la profilaxis primaria de la TVP, en el tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable o del SCASEST cuando no esté indicado un ICP urgente y en el tratamiento del STEMI en pacientes tratados con trombolíticos (**Singelyn FJ et al 2007**; **Hata K et al 2016**).

3.2 Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante parenteral

HBPM.

La administración de HBPM, tanto en pauta pre, peri o postoperatoria, se asocia a un riesgo de sangrado grave (1,4%, 6,3% y 2,5%, respectivamente) que es mayor cuanto más cercana esté su administración de la intervención quirúrgica (**Strebel et al 2002**) (Tabla 4). Similar valor de sangrado grave (2,7%) se asocia con la utilización de fondaparinux administrado 4-8 h después de la cirugía (**Turpie A et al 1986**). Por este motivo, existe una práctica unanimidad en los

documentos de consenso en la necesidad de respetar un intervalo de seguridad entre su administración y la realización de cirugía, anestesia regional o técnica intervencionista en el tratamiento del dolor (**Baron TH et al 2013; Narouze S et al 2015**). Este periodo de seguridad se muestra útil en la prevención del hematoma espinal como se puede concluir de los datos obtenidos en el trabajo de Rosencher et al tras el análisis de más de 12.500 pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla y tratados con rivaroxabán vs enoxaparina como trombotoprofilaxis en los que únicamente se detectó un caso de hematoma espinal que requirió laminectomía, tratándose de una mujer anciana con deterioro severo de la función renal tratada con enoxaparina aconteciendo el diagnóstico tras la retirada del catéter epidural habiéndose respetado los tiempos de seguridad establecidos por las guías clínicas (**Rosencher TT et al 2013**).

Entre 1993 y 1998 se reportaron 60 casos de hematoma espinal en pacientes tratados con HBPM arrojando una incidencia de 1:3000 en técnicas epidurales continuas y de 1:40000 en técnica espinal de dosis única (**Horlocker TT et al 2010**).

En la paciente obstétrica, que por sus características, deben ser analizadas de manera separada al resto de la población, una reciente revisión concluye que no existe una clara relación entre la trombotoprofilaxis con HBPM respetando los tiempos de seguridad con la aparición de hematoma espinal tras anestesia neuroaxial. Es importante destacar de esta revisión, los datos reportados de 80 pacientes a las que se les realizó una técnica neuroaxial sin respetar los adecuados tiempos de seguridad y que no presentaron hematoma espinal (**Leffert L et al 2017**).

En referencia al uso de la HBPM como terapia puente en pacientes anticoagulados, Douketis JD et al han realizado un amplio ensayo clínico (estudio BRIDGE) comparando la terapia puente tradicional con enoxaparina vs placebo en pacientes con FA intervenidos de cirugía programada a los que se suspendía warfarina cinco días antes. Los resultados muestran similar incidencia de eventos tromboticos (0,3-0,4%) en ambos grupos pero un notable incremento de sangrado mayor en el grupo con terapia puente (1,3 vs 3,2%, RR 0,41 intervalo de confianza [CI] 95%, 0.20 to 0.78; P = 0.005) (**Douketis J et al 2015**). Un estudio de diseño similar realizado en pacientes de bajo riesgo hemorrágico (implantación de marcapasos y desfibriladores) muestra similares resultados de fenómenos tromboticos y, asimismo, incremento del sangrado local en el grupo tratado con terapia puente con HBPM (3,5% vs 16%, Riesgo Relativo [RR] 0,19 IC 95%, 0.10-0.36; P<0.001) (**Birnie DH et al 2013**).

En cuanto a factores relacionados con aumento del sangrado, el descenso en el aclaramiento de las HBPM se ha relacionado con aumento de riesgo de sangrado en pacientes con fallo renal severo tratados con HBPM a dosis terapéuticas. Lim et al realizó un metaanálisis sobre 12 estudios que englobaba a 4971 pacientes en tratamiento con HBPM y encontró OR para sangrado mayor de 2.25 (95% CI, 1.19-4.27) en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) CrCl < 30 ml/min comparado con pacientes con CrCl > 30 ml/min. La enoxaparina en dosis terapéuticas se asoció a un incremento de sangrado mayor en pacientes con CrCl < 30 ml/min (8.3% vs 2.4%; OR, 3.88; 95% CI, 1.78-8.45), pero este dato no se observó cuando se reducía empíricamente la dosis de enoxaparina en pacientes con fallo renal severo (0.9% vs 1.9%; OR, 0.58; 95% CI, 0.09-3.78) (**Lim W et al 2006**).

El uso profiláctico de HBPM no se ha relacionado con incremento de riesgo de sangrado en pacientes con deterioro de la función renal (**García DA et al 2012**).

Clark NP et al, han realizado un análisis sobre los datos del estudio BRIDGE y han encontrado que los factores relacionados con sangrado perioperatorio en pacientes que realizan terapia puente con dalteparina son: presencia de disfunción renal (OR= 2.9, 95% CI: 1.4-6.0), los procedimientos con alto riesgo de sangrado (frente a los de bajo riesgo de sangrado) (OR= 2.9,

95%CI: 1.4-5.9), y el uso de ácido acetilsalicílico en el perioperatorio (OR= 3.6, 95%CI: 1.1-11.9) (**Clark NP et al 2018**).

Otro estudio realizado en pacientes sometidos a ICP anticoagulados con HBPM vs HNF ha descrito como predictores independientes de episodios de sangrado mayor: la edad (>75 vs < 75 años) (OR=2.86; CI 95% : 1.45-5.66), tratamiento con insulina (OR= 4.51; CI 95%: 2.26-8.98), la parada cardiaca (OR= 5.91; CI95% : 1.74-20.06) y el uso de más de un tipo heparina (OR= 0.23; CI 95%: 0.11-0.48) (**Pellaton C et al 2015**).

Bivalirudina

La valoración de los episodios de sangrado relacionados con bivalirudina procede fundamentalmente de los estudios de pacientes con patología coronaria.

En el estudio REPLACE2, que incluyó a 6010 pacientes sometidos a ICP se comparó bivalirudina + inhibidor Gp IIb/IIIa vs Heparina + inhibidor Gp IIb/IIIa, encontrando menor incidencia de sangrado mayor hospitalaria en el grupo de bivalirudina (2.4% vs 4.1%; P < .001) (**Lincoff M et al 2003**).

En 2015, se publicó otro trabajo que demostraba menor incidencia de episodios de sangrado en los 30 días tras la ICP en pacientes tratados con bivalirudina frente a heparina sola o heparina + tirofiban con frecuencias de 4.1%, 7.5% y 12,3%, respectivamente. (p < 0.001) (**Han Y et al 2015**). Resultados similares encuentra Geisler et al en 2016 respecto a menor incidencia de sangrado en grupo bivalirudina (**Geisler T et al 2016**). Por el contrario, en una reciente publicación no se encontraron diferencias en la frecuencia de sangrado mayor entre los grupos de bivalirudina y heparina (asociados a ticagrelor, Prasugrel o cangrelor) con incidencia de 8.6% y 8.6%, respectivamente (P = 0.98) (**Erlinger D et al 2017**). Similares resultados se encuentran en pacientes sometidos a implante de válvula aórtica percutánea anticoagulados con bivalirudina vs heparina en los que no hubo diferencias en episodios de sangrado mayor en las 48h post-procedimiento (6.9% vs. 9.0%; RR: 0.77; 95% CI: 0.48 - 1.23; p < 0.27) (**Dangas G et al 2015**).

Argatroban

Se han identificado factores que se relacionan con episodios graves de sangrado en pacientes tratados con argatroban. En un trabajo de Doepker et al, se encontró que la cirugía mayor (OR= 8.4, 95% CI: 2.3-30.1, p=0.001), dosis por peso > 90Kg (OR= 4.8, 95% CI: 1.4-15.8, p=0.001) y plaquetas < 70.000 (OR= 4.2, 95% CI: 1.1-16.3, p=0.039) se relacionaron con episodios de sangrado en pacientes tratados con argatroban (**Doepker B et al 2012**). En otro estudio, se compararon pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) sin y con trombosis tratados con argatroban con una cohorte histórica sin TIH. Los episodios de sangrado fueron similares entre los grupos (**Lewis B et al 2003**).

Fondaparinux

Como se indicaba al inicio del texto, fondaparinux se ha asociado con mayor riesgo de sangrado tras su administración de 4 a 8 horas después de una intervención quirúrgica. Es evidente que, por tanto, se debe equilibrar el efecto beneficioso esperado, profilaxis tromboembólica, con los

riesgos aumentados, sangrado perioperatorio. En este sentido es de interés comparar los diferentes fármacos utilizados en profilaxis.

En un reciente estudio sobre eficacia y seguridad de fondaparinux usado en profilaxis tras cirugía de colon por laparoscopia se incluyeron 128 pacientes a los que se administró el fármaco en dosis 1.5 - 2.5 mg subcutáneo una vez al día durante 4-8 días. Los autores encontraron una incidencia de sangrado del 6,7% siendo un factor estadísticamente relacionado la duración de la cirugía superior a 300 minutos ($p=0.001$) (**Tokuhara K et al 2017**).

Por otro lado Beyer-Westendorf et al, en otro reciente trabajo realizado en 485 pacientes tratados por TVP, comparó eficacia y riesgo de sangrado de rivaroxabán vs fondaparinux. En ningún grupo encontraron episodios de sangrado mayor. Sin embargo, en el grupo Rivaroxabán, un 3% de los pacientes presentó episodio de sangrado menor frente a <1% en grupo de fondaparinux (**Beyer-Westendorf J et al 2017**).

Del mismo modo, Venker B et al, en un metaanálisis, analizan seguridad y eficacia de ACOD y fondaparinux en profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes intervenidos de artroplastia de cadera y rodilla comparado con enoxaparina. En los cuatro trabajos seleccionados que comparaban fondaparinux y enoxaparina los autores no disponen de datos suficientes sobre episodios de sangrado mostrando una tendencia a mayor incidencia de sangrado sin significación estadística (1.64, 95% CI 0.24-11.3; $p=0.62$) (**Venker B et al 2017**). Sin embargo, en una más extensa revisión Cochrane los autores concluyen que fondaparinux incrementó episodios de sangrado mayor comparado con placebo y HBPM (RR 2.56, 95% CI 1.48 - 4.44; 6659 participantes; 8 estudios; $P = 0.0008$; evidencia de moderada calidad; y RR 1.38, 95% CI 1.09 - 1.75; 12,501 participantes; 11 estudios; $P = 0.008$; evidencia de alta calidad, respectivamente) y por este motivo recomiendan precaución en el empleo de fondaparinux en tromboprofilaxis en pacientes que aumento de riesgo de sangrado (**Dong K et al 2016**).

3.3. Reversores

Protamina

Es una proteína, inicialmente obtenida del esperma de diferentes tipos de salmones, con bajo peso molecular y pH muy básico que explica su fuerte unión a las heparinas que presentan pH muy ácido. Tras su administración intravenosa alcanza niveles muy elevados en plasma y tejidos. El complejo heparina-protamina, resulta en una molécula inactiva. La vida media de la protamina es de tan sólo 7 minutos, menor que la de la heparina no fraccionada, razón que explica la posibilidad de heparinización de rebote (**Makris M et al 2012**). La eliminación es principalmente renal y en menor parte vía hepática. Tras la administración intravenosa actúa en menos de 2 minutos y el efecto puede persistir hasta 2 horas. Si se administra en ausencia de heparina o en sobredosificación presenta actividad anticoagulante. Está indicada para revertir el efecto de la HNF (reversión completa) y de la HBPM (reversión parcial). La administración de 1 mg de protamina neutraliza 100 UI de heparina. Debido a la vida media de la HNF, es necesario para el cálculo de la dosis de protamina, estimar la dosis de HNF administrada en las últimas 2-3 horas. Para valorar la eficacia de la reversión debe utilizarse el TTPa (**García D et al 2012**). Como efectos secundarios puede aparecer hipotensión y bradicardia que puede mitigarse con la administración en perfusión lenta, entre 10-20 minutos. Por otro lado, puede dar lugar a reacciones alérgicas fundamentalmente en pacientes tratados con insulina NPH, sometidos a vasectomía o con sensibilidad previa a las proteínas de pescado siendo incluso reacciones anafilácticas. Respecto a las HBPM, por su estructura molecular, presentan actividad anti-Xa y anti-IIa en diferente

proporción en función del tipo de HBPM. El sulfato de protamina se une a las moléculas de HBPM inhibiendo su actividad anti-IIa pero no logra eliminar por completo su anticoagulante de las HBPM y su significación clínica dependerá del ratio anti-Xa/anti-IIa de la HBPM de que se trate. Aun así, no existe en el momento actual ningún otro reversor para las HBPM por lo que en situaciones de sangrado la administración de protamina para revertir parcialmente el efecto de la HBPM está indicado. La dosis recomendada es de 1 mg de protamina por cada 100 UI de HBPM si se administró en las últimas 8 horas con un máximo de 50 mg de protamina. Si el sangrado persiste, puede administrarse una segunda dosis de 0.5 mg de protamina por cada 100 UI de heparina (**García D et al 2012**). Existen pocos estudios al respecto y la mayoría de ellos son series de casos (**Van Veen J et al 2011**).

Andexanet alfa

Esta molécula ha sido desarrollada fundamentalmente para revertir el efecto de los ACOD con actividad anti-Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán). Sus características farmacológicas se describen en la sección 5.3 de esta guía. Los estudios clínicos de seguridad y eficacia se enfocan hacia la reversión de estos fármacos.

Respecto a su empleo para revertir heparinas, Crowther M et al en su publicación de 2014 ponen de manifiesto la eficacia del andexanet alfa para revertir el efecto de enoxaparina administrada durante 6 días en voluntarios sanos (**Crowther M et al 2014**). En otro trabajo Connolly et al, valoran la eficacia y seguridad de andexanet alfa administrado en pacientes que presentaban hemorragia y se encontraban bajo el efecto de rivaroxabán, apixabán, edoxabán o enoxaparina. En el grupo de valoración de eficacia sólo un paciente estaba bajo efecto de enoxaparina y tras la administración de andexanet alfa se consiguió un descenso de la actividad anti-factor Xa de 0.61 UI/ml a 0.15 UI/ml. La eficacia clínica en cuanto a valoración de cese de la hemorragia fue considerada como buena o excelente (**Connolly S et al 2016**). En este estudio, la dosificación del reversor fue un bolo inicial de 800 mg seguido de una perfusión de 960 mg, dosis establecidas por estudios previos.

El fármaco sigue en fase de estudio y queda por concretarse la dosis adecuada en función del fármaco que se quiere revertir, la presencia de complicaciones o reacciones adversas en uso clínico y la posibilidad de desarrollar inmunogenicidad por tratarse de una molécula artificialmente modificada.

Ciraparantag

Es una pequeña molécula (573 Da), hidrosoluble, sintetizada específicamente para revertir el efecto de los ACOD y heparinas. Posee la capacidad de unirse fuertemente mediante enlace no covalente y formar complejos con moléculas grandes como HNF o HBPM y otras más pequeñas como ACOD o fondaparinux lo que ha motivado que se le denomine "reversor universal". Al producirse esta fuerte unión entre compuestos se impide que estos fármacos desarrollen su efecto anticoagulante. De igual modo logra unirse a argatrobán, pero sin impedir su interacción con el factor II por lo que no actúa como reversor en este caso. No presenta efecto anticoagulante por no unirse con albúmina sérica ni factores de coagulación en plasma (**Smythe M et al 2016**).

Como reversor de HBPM, el estudio dirigido por Ansell et al, puso de manifiesto que ciraparantag utilizado en diferentes dosis entre 100 mg y 300 mg frente a placebo, consiguió revertir el efecto

anticoagulante de la enoxaparina administrada previamente en dosis única a un grupo de voluntarios sanos (1.5 mg/Kg de enoxaparina). El efecto se logró en pocos minutos tras su administración intravenosa, no se presentaron signos de acción procoagulante y no se describieron efectos secundarios importantes (**Ansell J et al 2016**).

Ciraparantag presenta limitación con los test de laboratorio ya que se une con los activadores de contacto (Kaolin, celite, etc) y con los anticoagulantes in vitro (citrato, EDTA, etc.) y por tanto interfiere con los resultados.

Factor VII activado recombinante

El rFVIIa, al igual que el factor VII activado nativo (FVIIa), se une al factor tisular para activar la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. También activa directamente el factor X en la superficie de las plaquetas generando grandes cantidades de trombina independientemente del factor tisular. El compuesto tiene una semivida de 2,3 h y la dosis más recomendada en la mayoría de los protocolos es la de 90 µg/kg iv. Sus principales efectos adversos se relacionan con su potencial capacidad de desarrollar fenómenos trombóticos: síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, trombosis arterial y venosa y coagulación de dispositivos intravasculares.

El rFVIIa está indicado en pacientes en determinados tipos de hemofilia congénita y adquirida, en déficit del FVII y en pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas. No obstante, en los últimos años ha sido usado en indicaciones no recogidas en ficha técnica, especialmente en situaciones emergentes y de riesgo vital como hemorragia intracerebral no traumática, pacientes politraumatizados, disfunción hepática, hemorragia masiva y sangrado quirúrgico, aunque con resultados dudosos por lo que su recomendación en estas indicaciones es de bajo nivel (2C) (**Leal-Naval SR et al 2013**). Por tanto, existe consenso en no recomendar su uso (1B) como medida rutinaria de primer nivel en el tratamiento de la hemorragia masiva y reservarlo solo para aquellos casos que no responden al tratamiento estándar (**Llau JV et al 2015**).

El rFVIIa como reversor de heparina, enoxaparina, fondaparinux, argatrobán y bivalirudina ha sido evaluado ex-vivo mediante tromboelastografía. Los investigadores tomaron una muestra de sangre de pacientes sanos sin coagulopatía ni presencia de sangrado y lo mezclaron con cada anticoagulante hasta alcanzar la concentración que se consideraba objetivo anticoagulante y añadieron rFVIIa o placebo. rFVIIa (en dosis de 1.5 a 4.5 mcg/ml) consiguió mejorar todos los parámetros medidos en el tromboelastograma frente a todos los anticoagulantes testados, incluso en algún caso de manera completa, respecto las muestras con placebo ($p < 0.001$). Además, el rFVIIa consiguió disminuir el TTPa en las muestras de heparina, argatrobán y bivalirudina, aunque no disminuyó la actividad anti-X en muestras con enoxaparina ni fondaparinux (**Young G et al. 2007**).

En otro estudio en voluntarios sanos (n=16) se encontraron resultados similares consiguiéndose mejorar los test de coagulación utilizados tras la administración de rFVIIa en los pacientes que habían recibido 10 mg subcutáneos de fondaparinux manteniéndose este efecto entre 2 y 6 horas tras la administración del rFVIIa, concluyendo que puede ser una herramienta útil en las situaciones clínicas de hemorragia no controlable en pacientes bajo el efecto de fondaparinux (**Bijsterveld N et al. 2002**).

Se ha comunicado su empleo clínico en pacientes con sangrado activo relacionado con fondaparinux. Huvers et al, comunicaron en 2005 el primer caso de un paciente intervenido de un rescate de prótesis total de rodilla que presentó un sangrado importante que desencadenó shock hemorrágico en el postoperatorio inmediato cuando ya se había administrado una dosis de fondaparinux como profilaxis tromboembólica (2.5 mg subcutáneos). Existía una mínima alteración de los test básicos de coagulación y se detuvo la hemorragia con la administración conjunta de rFVIIa (90 mcg/Kg) en dosis única y ácido tranexámico (15 mg/Kg). No menciona la aparición de efectos secundarios o complicaciones tromboembólicas (**Huvers F et al 2005**).

En 2008, se comunicó otro paciente que presentó hematoma subdural agudo estando bajo el efecto de fondaparinux [2.5 mg al día en prevención de accidente vascular cerebral (AVC) por FA] en el que se indicó tratamiento quirúrgico. Se administró rFVIIa en dosis de 90 µg/Kg y la hemostasia durante la cirugía se consideró adecuada. A pesar de ello, el paciente falleció como consecuencia del edema cerebral originado. Los autores no pudieron descartar que la causa del edema fuese una trombosis vascular ocasionada por la administración del rFVIIa (**Bordes J et al 2008**).

En conclusión, en los pacientes con hemorragia con compromiso vital que se encuentren bajo el efecto de fondaparinux puede estar indicado el uso de rFVIIa. La dosis y los posibles efectos secundarios no están claramente establecidos. Si está disponible el rFVIIa, no se recomienda el uso de CCP o CCPa (**Elmer J & Wittels A 2012**). A pesar de ello, en 2012, se publicó una revisión de la Cochrane sobre el uso de rFVIIa en pacientes con sangrado sin hemofilia y concluyen que la eficacia del rFVIIa no ha sido probada y se ha mostrado un aumento de riesgo de eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con este agente hemostático por lo que recomiendan que el uso sea exclusivamente en ensayos clínicos (**Simpson E et al 2012**).

4.4. Recomendaciones

- Al igual que con el resto de fármacos anticoagulantes, los pacientes tratados con anticoagulantes parenterales pueden encontrarse en dos situaciones clínicas de especial interés: el sangrado con compromiso vital y la necesidad de intervención quirúrgica urgente no demorable. En ambos casos, la opción válida es la reversión total de su efecto, pero lamentablemente esto solo es posible con la HNF.
- HNF
 - Si existe estabilidad hemodinámica o la cirugía es demorable, suspender su administración y esperar 4 h. Controlar efecto con TPTA.
 - En caso contrario, revertir su efecto con protamina (aproximadamente 1 mg por cada mg (100 UI) de HNF administrada en la última 2-3 h o mejor guiar dosis en base a valores analíticos como TPTA o tiempo de coagulación activado (TCA) si están disponibles. Administrar en 15-20 minutos para disminuir los efectos secundarios.
 - Existe posibilidad de re-heparinización o de anticoagulación paradójica si se sobredosifica la dosis de protamina
- HBPM
 - No existe un reversor específico para las HBPM. Se recomienda demorar la cirugía hasta la desaparición de su efecto (12-24 h en función del grado de función renal). En caso de cirugía emergente proceder a la intervención y actuar en base al nivel de sangrado.

- Protamina revierte su efecto solo parcialmente (efecto IIa) pero no actúa sobre la acción antiXa de la HBPM. Además, el grado de reversión varía entre las distintas HBPM. Se recomienda administrar 1 mg por cada 100 UI de HBPM administradas en las últimas 8 horas con una dosis máxima de 50 mg.
- Si el sangrado persiste, puede valorarse la administración de una segunda dosis de protamina de 0.5 mg por cada 100 UI de HBPM. Para la evaluación clínica de la persistencia del efecto de la HBPM puede ser utilizada la medición de actividad anti-Xa pero no siempre está disponible en situaciones urgentes.
- Fondaparinux
 - No existe un reversor específico de fondaparinux en el momento actual.
 - Protamina tampoco revierte su efecto.
 - Su larga t_{1/2} dificulta una actitud de demora.
 - En caso de sangrado vital valorar la utilización de CCP (50 UI/Kg) o rFVIIa (90 µg/Kg).
 - Al igual que con la HBPM, su efecto anticoagulante puede valorarse mediante la determinación de la actividad antiXa
- Bivalirudina y argatrobán
 - Al igual que con fondaparinux, no existen reversores específicos para estos fármacos.
 - Afortunadamente, la corta vida de estos compuestos permite la intervención quirúrgica pasadas unas horas tras la finalización de su administración.
 - Su acción anticoagulante puede ser valorada mediante TPTA y TCA.
 - Bivalirudina puede ser dializable parcialmente en caso de necesidad.
 - En caso extremo valorar la utilización de rFVIIa (90 µg/Kg).

4. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES ANTIVITAMINAS K. (Ángela María Soriano Pérez).

4.1 Características generales de los anticoagulantes orales antivitamina K.

En el grupo farmacológico de los AVK se incluyen dos compuestos derivados del dicumarol de similar estructura química: warfarina (más utilizado internacionalmente y, por tanto, sobre el que se acumula mayor experiencia) y acenocumarol (mayor uso a nivel nacional) (**Martín-Suarez A et al 1999; Quintero Gonzalez JA 2010**). Estos compuestos inhiben el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. La vitamina K reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas proteínas vitamina-K dependientes, que incluyen tanto a factores de la coagulación (protrombina o II, VII, IX, X) como a proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y ATIII), aunque el efecto clínico final neto es producir anticoagulación (**Agno W et al 2012**). Su efecto anticoagulante requiere, por tanto, el consumo de los factores vitamina K-dependientes sintetizados previamente a su administración por lo que es necesariamente más lento que el producido por las heparinas (**Thijssen HH et al 2000**). Sus principales características farmacológicas, posología e indicaciones se muestran en la Tabla 5.

Tienen muy buena biodisponibilidad por vía oral. Su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo, y explica su capacidad de atravesar la barrera placentaria. El acenocumarol tiene una vida media de 9 horas, y la warfarina de 36 horas. En el plasma circulan unidos a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar a los hepatocitos, donde son metabolizados por oxidación.

Están indicados en el tratamiento y profilaxis secundaria de la TVP y el EP, y para prevenir la trombosis y embolización en la FA, valvulopatías y prótesis valvulares (**Petersen P et al 1989; Connolly S et al 1991; Stroke prevention in atrial fibrillation investigators 1991; Ezekowitz M 1992; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 1994; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 1996**). Su dosis debe ajustarse al grado de anticoagulación deseada. Para ello se utiliza el INR habitualmente en un rango entre 2,5-3,5. El tratamiento debe ser individualizado, ya que son frecuentes las interacciones con alimentos y medicamentos, lo que exige un control periódico del nivel de anticoagulación para evitar fenómenos de infra o sobredosificación con sus correspondientes consecuencias (recurrencia de trombosis o hemorragias). Diversos estudios comparativos no han podido demostrar superioridad de un compuesto sobre otro ni en eficacia ni en seguridad. La dosis de inicio varía en función del fármaco usado (1 a 3 mg/día de acenocumarol o 2 a 5 mg de warfarina). La dosis de mantenimiento varía en función del paciente y ha de ajustarse individualmente en base a los valores INR. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), con problemas de hígado o con insuficiencia cardíaca grave con congestión hepática o pacientes desnutridos, pueden necesitar dosis más bajas tanto al inicio del tratamiento como en el mantenimiento. (**Pattacini M et al 1994; Amián et al 1996; Barcellona D et al 1998; Berini EL et al 2008**).

4.2. Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante con AVK

Los AVK se utilizan ampliamente a pesar de sus inconvenientes (estrecho índice terapéutico, gran variabilidad, interacciones, etc.). Una de las complicaciones más frecuentes y temidas de este tipo de fármacos es el sangrado (**Nutescu EA 2013**) agravado por factores predisponentes como anemia, insuficiencia renal o edad avanzada en los que el riesgo se duplica.

Hemorragia grave

La incidencia de hemorragia inducida por warfarina es del 15-20 % anual (1-3% amenazan la vida o son fatales).

Determinadas patologías se asocian con un incremento del riesgo como por ejemplo la FA (incremento del sangrado mayor del 0,3-0,5%/año y de la hemorragia intracraneal en un 0,2%/año). Mayor riesgo de sangrado presentan los pacientes con antecedentes personales de tromboembolismo venoso (sangrado mayor 7.2%/año personas/año y sangrado mortal 1.31%/año) (**Linkins LA et al 2003**). Las hemorragias gastrointestinales son más frecuentes que las intracraneales, pero estas últimas son de mayor impacto vital (5.1% vs 50% en 30 días) (**Fang MC et al 2007; Fang MC et al 2012**). En resumen, la incidencia de hemorragia intracraneal, gastrointestinal o retroperitoneal producida por el uso de warfarina oscila entre el 0-16% por año, con una proporción, también variable (0-3% anual), de hemorragias fatales (**Pollack C 2013**), un 3,09-3,5% de hemorragias graves (**Miller CS et al 2012**) y 0.2-0.5 % de mortalidad anual.

Otros factores predisponentes (**Marwa S & Margaret CF 2013**) son: (a) Edad avanzada, que predispone a hemorragia mayor y, sobre todo, intracraneal (**Fang MC et al 2007**). (b) Enfermedades graves como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, enfermedad cerebro vascular, hepática, renal o diabetes. (**Kearon C et al 2012**). (c) Historia previa de sangrado y anemia. (d) Enfermedad neoplásica (**Palareti G et al 2000**). (f) Determinados polimorfismos genéticos que pueden predisponer a mayor riesgo de sangrado. (**Herman D et al 2006**). (g) Tratamiento simultáneo con antiagregantes. En este sentido, el AAS aumenta el riesgo de hemorragia por 2,5 y la triple terapia antitrombótica (AAS, clopidogrel y warfarina) triplica el riesgo de sangrado si se compara con monoterapia con warfarina. Otros fármacos como AINES pueden aumentar el riesgo de sangrado y debería evitarse en pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes (**Shireman TI et al 2004**).

Se han diseñado herramientas de predicción del riesgo hemorrágico en pacientes tratados con AVK que valoran la existencia de cada uno de estos factores de riesgo. De la misma manera, existen escalas de sangrado diseñadas para patologías concretas (como la escala HAS-BLED, utilizada en la fibrilación auricular) que pueden orientar en este sentido (Tabla 6).

Perioperatorio

De manera general, el riesgo de sangrado perioperatorio por efecto de las AVK es elevado y sólo debería ser asumido si el riesgo hemorrágico es mínimo y/o existe la posibilidad de realizar una hemostasia eficaz. Por este motivo, tradicionalmente se ha propuesto la suspensión preoperatoria del anticoagulante oral un tiempo variable (3-5 días) que garantice la normalización de la hemostasia. En casos de alto riesgo trombótico, se ha recomendado su sustitución por HBPM (terapia puente), generalmente enoxaparina (1 mg/Kg dos veces al día, última dosis 24 h antes de la intervención o 1,5 mg/Kg en dosis única diaria, última dosis también 24 h antes de la intervención) (**Spyropoulos AC et al 2016**).

Sangrado espinal

La incidencia real de hematoma espinal como complicación de la anestesia regional espinal se estima en menos de 1:150,000 anestesia epidural y menos de 1:220,000 anestesia intradural,

aunque estudios epidemiológicos recientes sugieren que la frecuencia está aumentando y puede ser tan alta como 1 en 3000 (**Horlocker TT et al 2010**). La literatura científica recoge como más frecuente el hematoma extradural seguido del subdural y subaracnoideo (**Domenicucci M et al 2005**). Es, por tanto, un evento poco frecuente, pero si se produce puede originar un déficit neurológico importante que puede llegar a ser irreversible.

Entre los principales factores de riesgo figura el tratamiento con fármacos anticoagulantes. Diversos autores han confirmado que prácticamente 2/3 de los pacientes con hematoma espinal estaban en tratamiento con anticoagulantes (**Vandermeulen E et al. 1994; Wulf H 1996; Tyagi A & Bhattacharya A 2002**), lo que confirma la necesidad de respetar los intervalos de seguridad recomendados (**Douketis JD et al 2008**). Sin embargo, esta relación es fuertemente dependiente de la dosis de anticoagulante ya que dosis bajas de warfarina utilizadas en la tromboprofilaxis perioperatoria (método frecuente en EEUU, pero no en nuestro medio) aparentemente no se relaciona con hematomas espinales en pacientes portadores de catéteres peridurales que se retiraron antes del incremento de dosis para la anticoagulación efectiva (**Horlocker TT et al 1994; Horlocker TT et al 2003.**)

4.3. Reversores

El efecto anticoagulante las AVK pueden ser revertidos de forma eficaz por fármacos como vitamina K, que favorece la síntesis hepática de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, o por hemoderivados como PFC y CCP que aportan directamente estos factores.

Vitamina K

La vitamina K no es un fármaco hemostático de forma estricta, pero es de utilidad en el tratamiento de hemorragias asociadas a anticoagulación por AVK. Es una vitamina liposoluble que interviene en la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX, X, así como de las proteínas anticoagulantes proteína C, proteína S y ATIII. Las AVK, como se mencionó anteriormente, e impiden este proceso de síntesis al inhibir una enzima imprescindible (vitamina K oxidorreductasa).

Aunque existen preparados orales, la forma habitual de utilización en el medio hospitalario es la parenteral en forma de fitomenadiona. El comienzo de la acción es entre 1-3 horas tras la administración iv observándose sus primeros efectos pasadas 6-8 h, pero el descenso del INR < 1,4 puede necesitar más de 24 h (**Tsu LV et al 2012**). Tras su administración se han descrito reacciones anafilactoides y, en raras ocasiones, irritación venosa o flebitis.

Una dosis única de 5 mg iv puede ser suficiente para normalizar el TP durante la terapia anticoagulante con AVK aunque en caso de sangrado grave se recomienda una dosis de 10 mg iv (1C) que posiblemente deba repetirse en días posteriores hasta que desaparezca el efecto de la AVK (**Llau JV et al 2015**). No se recomienda administrar más de 50 mg de fitomenadiona por vía iv al día. Se deberá administrar una segunda dosis (hasta 20 mg) si no se observa efecto suficiente al cabo de 8-12 horas

Plasma fresco congelado

El PFC se congela dentro de las 8 h de su recolección a -30° (se mantiene estable durante 1 año) y contiene todos los factores de coagulación conocidos. Al igual que con cualquier hemoderivado existe riesgo de transmisión de agentes infecciosos, fundamentalmente VHC, VHB, VIH, y otros secundarismos como hemolisis por incompatibilidad ABO, sobrecarga de volemia, reacciones alérgicas, urticariformes y anafilácticas, toxicidad por el citrato (hipocalcemia grave) y lesión pulmonar.

La transfusión de PFC es la más utilizada en pacientes sangrantes con alteración de la coagulación o como profilaxis previa a un procedimiento invasivo, aunque en este último caso no existe evidencia clara del beneficio para el paciente. Existe un acuerdo prácticamente unánime sobre las indicaciones del PFC en función de su grado de eficacia en determinadas situaciones clínicas (Tabla 7) (**Jimenez Marco T 2015**) entre las que se incluye la reversión de la anticoagulación producida por las AVK. En estos casos, el volumen de PFC recomendado debe basarse en parámetros clínicos (control de la hemorragia) y analíticos (INR) (1C) (**Llau JV et al 2015**). La dosis habitual de 15-20 ml/Kg consigue una significativa reducción del INR, aunque en algunos casos se precisan cifras más elevadas (30 ml/Kg) para su normalización (INR < 1,2). No se precisan pruebas cruzadas, pero sí la compatibilidad ABO con los hematíes del receptor. Debe de ser descongelado a temperatura controlada en un tiempo aproximado de 20 minutos. El plasma debe ser transfundido inmediatamente una vez descongelado no excediendo las 2 h para preservar los factores lábiles de la coagulación. Tras la administración de PFC Se debe evaluar el estado de la coagulación mediante test de laboratorio (TP, INR o TTPa) o tromboelastográficos.

Concentrado de complejo protrombínico

Los CCP son concentrados altamente purificados con actividad procoagulante derivados del plasma que contienen los cuatro factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Contienen además una cantidad variable de proteínas anticoagulantes (C, S y Z) y heparina a dosis bajas. De forma general, una unidad de CCP presenta una concentración de factores de la coagulación por unidad de volumen del orden de 25-30 veces mayor que el PFC (**Tabla 8**).

Se dosifican en función de su actividad factor IX, de forma que una UI de F-IX corresponde a la actividad de F-IX en 1 ml de plasma. Existen diferentes preparados comerciales que son similares en su composición, aunque no idénticos. En España disponemos de tres de ellos (Prothomplex, Beriplex y Octaplex). Existen CCP de tan solo tres factores (sin factor VII), de uso frecuente en EEUU, y también existe un preparado de cuatro factores que contiene importantes cantidades de FVII activado (concentrado de complejo protrombínico activado o CCPa, Feiba®-Baxter SL). (**Colomina MJ et al 2012**).

Los CCP se utilizan para la profilaxis y tratamiento del sangrado en los pacientes con déficits congénitos y adquiridos de factores pertenecientes al complejo protrombina (factores II, VII, IX y X) (1B) (**Keeling D et al 2011**). Esto incluye algunos tipos de hemofilias y, especialmente, la reversión del efecto anticoagulante de los AVK en los casos de sobredosis sintomática, episodios de sangrado activo o necesidad de cirugía urgente (dosis habitual 15-30 UI/Kg en función del valor de INR).

En esta indicación, los CCP se muestran más eficaces y seguros que la administración de PFC ya que su utilización se asocia con una significativa reducción de la mortalidad de cualquier causa, una reducción más rápida del INR (< a 30 min), y menos sobrecarga de volumen sin incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos (**Sarode R et al 2013;; Makris M et al 2013; Chai-Adisaksoha C et al 2016**). La utilización de los CCP sin la administración concomitante de

vitamina K, se acompaña de un descenso en la actividad plasmática de los factores dependientes a partir de las 6-8 h de su administración. Esto es debido a que la vida media tanto de la warfarina como del acenocumarol exceden a la vida media de los factores presentes en los CCP. Por esta razón, se recomienda la administración conjunta de los CCP con vitamina K para la reversión de los AVK (**Colomina MJ et al 2012**). Los CCP también se han utilizado de forma empírica en diversas situaciones clínicas como coagulopatías asociadas a enfermedad hepática severa, tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas perioperatorias, sangrado masivo en paciente anticoagulado con traumatismo o coagulopatía por sepsis (**Ghadimi et al 2016**) La utilización de CCP en el tratamiento del sangrado asociado al tratamiento con ACODs se analiza más adelante. Los CCP no deben utilizarse para permitir una cirugía electiva o no urgente. (**Nutescu EA et al 2013; Makris M et al 2013; Douketis JD 2011.; Pollack CV 2013**).

La administración de CCP se ha relacionado con la aparición de complicaciones de naturaleza trombótica (alrededor del 2%), incluyendo ictus, síndrome coronario agudo, enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y coagulación intravascular diseminada (CID). Para disminuir este riesgo, los CCP presentan niveles bajos de FVIIa, FIXa, FXa y se añade heparina, ATIII o proteína C en su composición. En este apartado destacan las complicaciones tromboembólicas, aunque dichos eventos son poco frecuentes (se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada). Existe riesgo potencial de contaminación por virus no encapsulados (hepatitis A, parvovirus B19) y reacciones alérgicas.

4.4. Recomendaciones en cirugía de urgencias

El manejo perioperatorio del paciente en tratamiento con AVK en situación de urgencia o sangrante requiere la realización de un proceso que debe estar plenamente estandarizado en cuatro pasos (**Douketis JD et al 2012, Pollack CV 2013, Frontera JA et al 2016,; Christos S & Naples R 2016, Kozek Langenecker SA et al 2017, Vivas D et al 2018**)

- Valorar el grado de urgencia de la situación clínica en función del proceso quirúrgico indicado y el grado de sangrado. Recordar que la reversión del anticoagulante puede incrementar el riesgo trombótico del paciente.
- Recogida de información, conocer que AVK (warfarina o acenocumarol), dosis y momento de la última toma. Indagar si el paciente toma algún otro medicamento con efecto anticoagulante o antiagregante. Valorar el resto de historia clínica y comorbilidades. Valorar el riesgo trombótico y hemorrágico.
- Valorar las pruebas de laboratorio para determinar el grado de anticoagulación que presenta. En caso de los AVK, TP e INR son los parámetros recomendados. Se acepta globalmente que un valor INR < 1.5 permite realizar una cirugía con aceptable seguridad. Por el contrario, un valor INR > 1.5 requiere la valoración individual del proceso.
- Establecer una estrategia consistente en la suspensión del tratamiento anticoagulante, la aplicación de medidas físicas de hemostasia y la administración de reversores por vía oral o intravenosa valorando ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos (Tabla 9). De forma general, esta estrategia puede consistir en:
 - En los pacientes que la intervención pueda demorarse más de 24 h, administrar vitamina K oral o iv, basándose en los niveles de anticoagulación y en el control posterior.

- En pacientes que precisan ser intervenidos en menos de 24 h, administrar vitamina K iv.
- En emergencia (intervención <1h) administrar 5-10 mg iv de vitamina K asociada a PFC (15-30 ml/Kg) ó preferentemente CCP (**Douketis JD et al 2012**). La dosis de CCP a utilizar oscila habitualmente entre 15-30 UI/Kg aunque puede incrementar hasta 50 UI/Kg en función del INR actual del paciente y el objetivo que fijemos (habitualmente < 1,5) (**Colomina MJ et al 2012**). Una aproximación posológica es: 20 UI/Kg (INR 2,5), 25 UI/Kg (INR 3,5) y 30 UI/Kg (INR 4,5).

5. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS. (Gabriel José Yanes Vidal).

5.1 Características generales de los anticoagulantes orales directos

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) son fármacos con un creciente uso e indicaciones. Estos fármacos están desplazando a las AVK en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y del ictus y embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular, debido a sus ventajas en cuanto a eficacia, menor interferencia con otros fármacos y alimentos y mejor perfil de seguridad. Diversos metanálisis han comparado eficacia y seguridad de los ACODs frente a los AVK, en ellos se ha demostrado disminución de la mortalidad de todas las causas y del riesgo de ictus en los pacientes tratados con ACODs, además del sangrado intracraneal que también se redujo en pacientes tratados con ACODs.

La predictibilidad de respuesta de los ACODs hace que no precisen monitorización de rutina para controlar su efecto y ajustar la dosis, lo cual es una ventaja para los pacientes y para el sistema sanitario. No obstante, en determinadas circunstancias clínicas puede ser necesario conocer su nivel plasmático.

En la urgencia quirúrgica o el sangrado médico que pueda precisar intervencionismo se debe tener en cuenta la interacción entre el riesgo trombotico y el riesgo hemorrágico. De una parte, el riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente que ha motivado el tratamiento con ACODs o el asociado a la cirugía o situación clínica; cuando este riesgo es elevado, el periodo sin anticoagulación debe ser el mínimo necesario. Por otra parte, el riesgo hemorrágico de la cirugía que puede incrementarse por la acción del fármaco anticoagulante. En estas circunstancias, la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco permite adoptar medidas específicas como la duración del periodo de demora de la cirugía o la necesidad de reversión.

El riesgo tromboembólico en pacientes en tratamiento con anticoagulantes se puede clasificar según la probabilidad de eventos tromboembólicos anuales en alto (> 10%), medio (5-10%) y bajo (< 5%). Esta probabilidad está definida según la patología del paciente (portador de válvulas cardiacas, fibrilación auricular (FA) o tromboembolias venosas), la cronología de eventos previos, asociación con enfermedades y escalas de riesgo (CHA₂DS₂-VASc para la FA). En nuestro anterior protocolo de uso perioperatorio de fármacos inhibidores de la hemostasia en cirugía programada se puede información y tablas detalladas (www.aaear.org). El riesgo tromboembólico en pacientes tratados con antiagregantes se determina en función de otros factores y se describe en otro capítulo del citado protocolo.

El riesgo hemorrágico dependerá del tipo de procedimiento quirúrgico o intervencionista. Como norma general, es bajo si es factible una hemostasia adecuada, una hemorragia no representa un riesgo vital ni compromete los resultados de la cirugía y no precisa transfusión. El riesgo hemorrágico moderado es aquel en que la hemostasia quirúrgica puede ser difícil y la hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención. El riesgo hemorrágico alto es cuando se compromete la vida del paciente o el resultado de la cirugía. Además del tipo de procedimiento factores relacionados con el paciente y el medio pueden incrementar el riesgo hemorrágico, se describen edad > 65 años, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trombocitopenia/trombocitopatía y labilidad INR en tratados con AVK.

La presencia de una indicación quirúrgica urgente/emergente en los pacientes tratados con ACODs no permite respetar los márgenes de seguridad de suspensión del fármaco recomendados en el caso de intervenciones programadas. Por lo tanto, la estrategia a seguir puede ser muy distinta de la utilizada para el caso de la cirugía programada. La retirada inmediata del fármaco anticoagulante en una situación de urgencia con sangrado o con posible necesidad de

intervención quirúrgica es un primer paso para todos los casos. Sin embargo, en la cirugía programada existen diversas situaciones en las que la evidencia permite el mantenimiento del fármaco anticoagulante como es el caso del AVK para el implante de marcapasos (estudio BRUISE CONTROL) (**Birnei DH et al 2013**) o para pacientes con ACODs los resultados preliminares del estudio BRUISE CONTROL-2, aun no publicado, en el que no se han encontrado diferencias en eventos tromboticos y/o hemorrágicos al comparar mantenimiento o interrupción del fármaco. No obstante, las evidencias respecto a realización de determinados procedimientos sin suspensión ni reversión del ACOD aún son escasas y no permiten esta actuación con seguridad.

Los ACODs tienen una farmacocinética predecible que está influida por la función renal. Por tanto, conociendo la hora de la última toma y el aclaramiento de creatinina es posible estimar la actividad anticoagulante presente en el momento del procedimiento quirúrgico de urgencia. En función del tipo de procedimiento quirúrgico, tipo de ACOD y hora de la última toma y función renal se valorará demorar la cirugía si es posible o la utilización de reversores o antidotos, como se analizará más adelante. Si es posible, lo ideal es retrasar la cirugía al menos 24h desde la toma del ACOD, para que se cumplan al menos 2 semividas de eliminación del fármaco (**Raval AN et al 2017**). Respecto al uso de pruebas de laboratorio, existen test cuantitativos específicos que tienen la limitación de una disponibilidad escasa en la mayoría de nuestros hospitales. Como alternativa, se pueden usar los test de coagulación clásicos que tienen la ventaja de su disponibilidad universal pero que solo representan una aproximación cualitativa.

Tipos de anticoagulantes orales directos

Se dividen en 2 grupos según la diana terapéutica: los antagonistas de la trombina (factor IIa) cuyo representante es el dabigatrán y los antagonistas del factor Xa representados por rivaroxabán, apixaban y edoxabán. Las características farmacológicas de estos fármacos ya están descritas en el anterior protocolo de uso perioperatorio de fármacos inhibidores de la hemostasia en cirugía programada de este grupo de trabajo. En la tabla 10 se reflejan los parámetros farmacocinéticos más destacables de los fármacos ACODs

Dabigatrán

Es un fármaco con actividad antitrombina directa, sin precisar cofactor. Su vida media en individuos sanos con función renal normal es de 12-14h aproximadamente, con un 80% de eliminación renal. Su rango en terapia, descrito como los niveles en percentil 5 a 95, para dosis de 150 mg dos veces al día durante una semana se sitúa entre 31-443 ng/ml (**Ezekowitz MD et al 2007**).

Rivaroxabán

Es un inhibidor competitivo del factor Xa. Su vida media es aproximadamente 6-13h en pacientes con función renal normal. Tiene un aclaramiento renal del 36%. El rango en terapia varía entre 6-419 ng/ml en los estudios farmacocinéticos con dosis de 20 mg/día (**Kubitza D et al 2005**).

Apixaban

Inhibidor directo del factor Xa metabolizado por múltiples rutas y con mínima dependencia de la función renal. Su vida media es aproximadamente 12 horas y el rango en terapia varía entre 41-321 ng/ml en estudios farmacocinéticos a dosis de 5 mg/12h (**Frost C et al 2013**).

Edoxaban

Inhibidor directo del factor Xa con vida media de aproximadamente 10-14 horas. Aproximadamente el 50% de los metabolitos se aclaran por vía renal y los niveles en terapia están entre 10-250 ng/ml a dosis de 60 mg/día (**Cuker A et al 2014**).

Monitorización de los ACODs

La alta predictibilidad farmacocinética de estos fármacos hace innecesaria la monitorización de sus niveles durante el tratamiento. Ante una cirugía programada, esta alta predictibilidad permite la suspensión preoperatoria dentro de unos márgenes de tiempo suficientes que permiten obviar un test que evalúe el nivel de actividad del anticoagulante. Sin embargo, en situaciones clínicas de sangrado, en el paciente politraumatizado o con necesidad de cirugía urgente/emergente se hace necesaria la evaluación de la actividad anticoagulante para guiar el manejo clínico. Existen otras situaciones clínicas que se apartan de este escenario, pero en las que también sería útil conocer si la concentración plasmática del fármaco está en rango terapéutico como, por ejemplo, paciente anciano frágil, peso corporal extremo, función renal deteriorada, desordenes de mala absorción gastrointestinal o sospecha de interacciones farmacológicas.

El método estándar de referencia en la medición de los ACODs es la cromatografía líquida de alta presión acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) (**Eby C 2013, Schmitz EM et al 2014**). Este método se ha utilizado para definir los niveles plasmáticos de ACOD en estudios farmacocinéticos y ha demostrado una amplia variabilidad tanto individual como entre diferentes individuos. Esta variabilidad pone de manifiesto la necesidad de disponer de herramientas que determinen de manera precisa en nivel del anticoagulante en situaciones de urgencia. Los niveles plasmáticos obtenidos por la LC-MS se correlacionan muy bien con los obtenidos por test cuantitativos de laboratorio para dabigatrán [tiempo de trombina diluido (TTd) y Tiempo de coagulación de ecarina (TCE)] y para los antiXa (determinación de actividad anti Xa específica) que se describen más adelante. Lamentablemente, estos métodos no se encuentran disponibles en la mayoría de los hospitales de nuestro medio, por lo que ante la imposibilidad de conocer con exactitud la concentración plasmática de estos fármacos, necesitamos valorar el estado de la coagulación del paciente mediante la estimación del nivel plasmático (en base a la hora de la última toma, la t_{1/2} y función renal) y grado de alteración de test de coagulación habituales (TP y TTPa).

La estimación de la concentración plasmática del ACOD necesita conocer el momento de la última toma y del grado de función renal. Así, por ejemplo, un paciente con función renal normal (ClCr >80 ml/min) en tratamiento con dabigatrán cuya última dosis se ha producido 48 h antes posiblemente presente un nivel plasmático en sangre por debajo de rango terapéutico o aceptable para cirugía (<50 ng/ml para cirugía urgente y bajo riesgo de sangrado y <30 ng/ml para cirugía alto riesgo). Una limitación importante para esta estrategia puede ser la capacidad del paciente o su entorno familiar para recordar con exactitud la hora de la última toma o inadecuado registro en la historia clínica. Respecto a los test habituales (TTPa y TP) presentan como limitaciones su insuficiente sensibilidad y un bajo grado de linealidad con la concentración del fármaco determinada por métodos cuantitativos por lo que solamente orientan de forma cualitativa del grado de alteración de la coagulación sanguínea (Figura 1). Además pueden confundirnos los resultados si la determinación de estos test de coagulación se ha realizado cuando la toma del ACOD se ha realizado en las últimas 3h y por tanto aún no se han alcanzado niveles plasmáticos pico.

Dabigatrán

El TT es muy sensible a la actividad de dabigatrán y puede permanecer alargado hasta 24-36 horas tras la última toma, incluso con niveles muy por debajo del rango terapéutico del fármaco (< 25-30 ng/ml) pueden presentarse tiempos muy alargados (**Chin PK et al 2014**). Por tanto, un nivel alargado del TT se puede presentar tanto con niveles clínicamente relevantes como con niveles insignificantes y no es útil para cuantificar el dabigatrán. Pero al ser tan sensible sí tiene utilidad para excluir cualquier nivel clínicamente relevante cuando tenga un valor normal (**Hapgood G et al 2013**).

La desproporcionada sensibilidad del TT puede ser superada con el TTd, este test permite una medida cuantitativa de la actividad del fármaco ya que ha demostrado una alta linealidad (R^2 0,96-1) cuando se ha comparado con determinación LC-MS (**Schmohl M et al 2015**). Este método puede ser modificado en laboratorio interno de cada centro o puede realizarse con un calibrador comercializado para dabigatrán (HEMOCLLOT®) (**Hawes EM et al 2013**).

El TCE proporciona una medida directa de la concentración plasmática de dabigatrán. En el TCE se añade ecarina a la muestra citrada, es un veneno de serpiente que convierte la protamina en meizotrombina, metabolito activo que se inhibe con dabigatrán y afecta al tiempo de formación del coagulo. El análisis cromogénico de ecarina (ECA) es un método alternativo que permite determinar la concentración exacta de inhibidores directos de la trombina (IDT): dabigatrán, hirudinas, argatrobán, etc. Se basa también en que la meizotrombina es inhibida por el IDT y la no inhibida se hidroliza a un sustrato cromógeno (p-nitroanilina: pnA). La generación de pnA es inversamente proporcional a la concentración plasmática del fármaco. Tanto el TCE como el ECA tienen alta sensibilidad y una fuerte correlación lineal con el dabigatrán.

Los valores de corte relevantes para considerar el uso de reversores o postoponer la cirugía son niveles de 50 ng/ml en el caso de sangrado mayor o cirugía asociada a bajo riesgo de sangrado y de 30 ng/ml en caso de sangrado que amenaza la vida o cirugía asociada a alto riesgo de sangrado (**Levy JH et al 2016**).

El TTPa proporciona información cualitativa de la actividad del dabigatrán y puede incrementarse con el tratamiento hasta valores de 1,5-2 veces. Tiene una relación curvilínea entre la concentración de dabigatrán y el valor TTPa correspondiente. Es relativamente lineal a concentraciones bajas (< 150 ng/ml) con un aplanamiento de la curva a concentraciones de dabigatrán superiores a 200-300 ng/ml (**Stangier J et al 2007; van Ryn J et al 2010**). Por tanto, esto impide una cuantificación del fármaco especialmente a altas dosis. El TTPa se considera insuficientemente sensible al dabigatrán para excluir concentraciones en rango ya que tiene un rango de detección > 80 ng/ml, no tiene linealidad y su sensibilidad depende del reactivo comercial utilizado (**Douxflis J et al 2012; Hellin Ta et al 2013**). Diversos estudios se ha demostrado normalidad en el TTPa a pesar de presencia de concentraciones terapéuticas de dabigatrán (equivalentes a la concentración valle encontradas justo antes de la siguiente toma) (**Antovic JP et al 2013; Bonar R et al 2016**). Tampoco se ha encontrado correlación entre la concentración plasmática de dabigatrán medida por LC-MS y los resultados de TTPa (**Douxflis J et al 2013**). No obstante, también se ha encontrado que concentraciones subterapéuticas (10-43 ng/ml) muestran resultados de TTPa ratio inferiores a 1,18-1,46 de manera consistente (**Douxflis J et al 2012**). Así, se ha establecido un valor de TTPa ratio < 1,25 como umbral para intervención quirúrgica urgente sin demora ni reversión (**Hidalgo F et al. 2015; Vivas D et al 2018**). Esta práctica parece razonable ya que un TTPa normal después de las 3h de ingesta prácticamente excluye un efecto significativo del dabigatrán (niveles < 80 ng/ml), sin embargo no garantiza niveles < 30-50 ng/ml que es el umbral más aceptado actualmente para sangrado mayor o cirugía con riesgo hemorrágico. Un TTPa -ratio > 2 en el momento correspondiente al "valle" puede identificar a los pacientes en riesgo de hemorragia.

El tiempo de protrombina (TP) es menos sensible al dabigatrán que el TTPa y puede estar normal estando en concentraciones en rango terapéutico e incluso por encima del rango (**Hawes EM et al 2013**). También se modifica la sensibilidad en función del reactivo utilizado al igual que le sucedía al TTPa. También se ha demostrado la inutilidad del INR para evaluar el dabigatrán ya que puede permanecer normal incluso a concentraciones en el límite alto del rango terapéutico (**Antovic JP et al 2013**).

Respecto a los test viscolásticos el *clotting time* (CT) puede estar prolongado en la tromboelastometría rotacional (ROTEM) en presencia de niveles terapéuticos, pero es un dato inespecífico y no se acompaña de cambios en otros parámetros del ROTEM. En tromboelastografía (TEG) se encuentra una prolongación dosis dependiente en *reaction time* y *time to maximum rate of thrombus generation* pero de nuevo limitado por falta de especificidad (**Dias JD et al 2015**).

Rivaroxabán, apixaban y edoxabán

La determinación de la actividad anti-Xa permite la evaluación de estos inhibidores específicos del factor (**Asmis LM et al 2012**). Si se utiliza un análisis para actividad anti-Xa calibrado con estándar específico para cada anti-Xa se demuestra alto grado de correlación lineal en el rango de terapia para rivaroxabán, apixabán y edoxabán (**Mendel J et al 2013; Studt JG et al 2017**). La calibración específica para cada fármaco incrementa la precisión para la cuantificación, pero no es necesaria para excluir niveles clínicamente relevantes si no está disponible. Cuando no está disponible la calibración específica se utilizará la curva calibrada para heparina no fraccionada o de bajo peso molecular como un subrogado razonable para excluir niveles > 25-30 ng/ml (**Pathologists CoA 2013**).

La recomendación de las sociedades científicas para considerar el uso de reversores o posponer la cirugía son niveles de anti-Xa de 50 ng/ml en el caso de sangrado mayor o cirugía asociada a bajo riesgo de sangrado y de 30 ng/ml en caso de sangrado que amenaza la vida o cirugía asociada a alto riesgo de sangrado (**Levy JH 2016**).

El efecto sobre el TP dependerá del tipo de fármaco antiXa y del reactivo utilizado (**Douxflis J et al 2012**) esto implica una limitación en sensibilidad y especificidad, por este motivo un gran número de autores no recomiendan usar los análisis basados en TP (**Cuker A 2016**). Existen métodos cromogénicos y calibradores específicos para cada fármaco que permiten medición de niveles. Para rivaroxabán, si se utiliza un reactivo específico se reduce la variabilidad derivada del reactivo (**Samama MM et al 2013**) y el TP puede variar de manera dosis dependiente y se ha demostrado estrecha correlación lineal con las concentraciones plasmáticas del fármaco. No obstante, la correlación encontrada a nivel clínico entre TP y concentraciones de rivaroxabán es muy pobre (**Douxflis J et al 2013**). La variabilidad entre los TP se reduce con el uso del índice específico de sensibilidad internacional para rivaroxabán, pero no con el uso de INR utilizado para los AVK (**Tripodi A et al 2011**). Sin embargo, niveles pico de rivaroxabán si pueden ser detectados con una alta sensibilidad mediante un test a la cabecera del paciente como es el CoaguChek® (**Fontana P et al 2017**). Se ha encontrado que un TP ratio de aproximadamente 1 correlaciona con niveles subterapéuticos de 1-5 ng/ml de rivaroxabán (**Douxflis J et al 2012**). Sin embargo, a nivel clínico el TP no tiene suficiente sensibilidad para excluir niveles de rivaroxabán en rango terapéutico como se ha demostrado en un estudio con muestras ex vivo en el que entre el 19-93% de muestras en niveles valle tenían un TP normal (**Francart SJ et al 2014**). Respecto a edoxabán también hay relación lineal entre su concentración y el TP, sin embargo al igual que con rivaroxabán no tiene sensibilidad suficiente para excluir niveles en rango terapéutico y existe

una amplia variabilidad según el reactivo de tromboplastina utilizado (*Zafar MU et al 2007; Morishima Y & Kamisato C 2015*). Para apixabán el TP es aún menos sensible (*tripodi A et al 2015*) la mayoría de reactivos para TP carecen de suficiente sensibilidad para detectar no solo rangos en terapia sino incluso niveles por encima de rango (*Bonar R et al 2015*).

El TTPa no es útil para estos fármacos con actividad anti-Xa ya que es menos sensible que el TP. En estudios con muestras ex vivo a dosis de 20 mg/día de rivaroxabán se encuentra que el 56%-89% con niveles valle tienen un TTPa normal (*Francart SJ et al 2014*). Por tanto, un TTPa normal no excluye niveles terapéuticos de los anti-Xa, ni tan siquiera con niveles por encima de rango. ROTEM y TEG pueden reflejar niveles en rango o por encima de inhibidores de Xa pero no son específicos y carecen de precisión (*Eller T et al 2014; Dias JD 2015*).

En conclusión, en pacientes con dabigatrán un TT normal excluye la presencia de niveles clínicamente relevantes, aunque puede estar prolongado con bajas concentraciones del fármaco. El TTd o los test basados en ecarina se recomiendan para la medición de los niveles de fármaco. En general el TTPa y el TP tienen limitaciones como ya se ha descrito pero a bajas concentraciones de fármaco mejora su valor predictivo negativo siendo útil en la práctica clínica, de manera que se considera que su normalidad (ratio < 1,2) puede descartar con alta probabilidad una actividad anticoagulante significativa en la mayoría de pacientes (*Levy JH et al 2016*). El TTPa aporta una valoración cualitativa útil como aproximación en la práctica clínica cuando tiene un valor ratio bajo. Para pacientes con inhibidores del factor Xa, el análisis de la actividad anti-Xa calibrado para el fármaco es el test de elección. Si no está disponible el análisis específico anti-Xa, el TP se puede considerar como screening para rivaroxabán o edoxabán teniendo presente que un TP normal puede no excluir niveles en rango terapéutico. El TP y el TTPa no tienen suficiente sensibilidad para los pacientes con apixabán. Tener también presente que existen muchos otros factores que pueden alterar los test clásicos de laboratorio TP y TTPa tanto farmacológicos como clínicos, por lo que una prolongación en estos tiempos en pacientes con ACODs no descarta que pueda ser atribuido a otra circunstancia que habrá que investigar.

En la tabla 11 se refleja resumen los test diagnósticos más útiles para los fármacos ACODs y su interpretación

5. 2. Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento con anticoagulantes orales directos

En la sección 4.2 de este documento se describen los factores de riesgo de sangrado de los pacientes tratados con AVK que, probablemente, se puedan hacer extensivos a los ACODs. La Tabla 12 muestra como en general la incidencia de sangrado grave producida por ambos grupos terapéuticos (AVK y ACODs) es similar o incluso menor para algunos compuestos (*Hidalgo F. Et al 2015*).

5. 3. Reversores

Idarucizumab

Es un fragmento de anticuerpo monoclonal con gran afinidad por dabigatrán al que antagoniza específicamente. Fue aprobado tras el ensayo REVERSE-AD (*Pollack CV et al 2015*) y ha

demostrado efectividad en estudios clínicos con reversión rápida y completa del efecto anticoagulante del dabigatrán (**Pollack CV et al 2017**). Su administración es con 2 viales de 2,5 gr vía intravenosa de manera consecutiva separados por 15 min. Los datos hasta el momento muestran una buena tolerancia, con riesgo bajo para eventos tromboticos asociados ya que no induce generación de trombina (**Glund S et al 2015**). Hay que tener presente que entre el 7% y el 18% de pacientes tienen incremento de los niveles de dabigatrán a las 12-24h de administración del antídoto, lo cual puede reflejar una redistribución desde tejidos extravasculares que sucede tras el aclaramiento plasmático de idarucizumab. La indicación es para pacientes en tratamiento con dabigatrán que presentan hemorragia severa crítica o en un órgano vital y/o precisan intervención quirúrgica o procedimiento invasivo urgente de alto riesgo hemorrágico que no puede ser retrasado al menos 8 horas (**Niessner A et al 2017**). La disponibilidad de métodos cuantitativos de determinación de los niveles plasmáticos puede ser útil para determinar qué pacientes se beneficiarán de la administración o repetición de dosis del antídoto.

Tras la disponibilidad de idarucizumab otras estrategias como la hemodiálisis o el uso de "agentes bypass" como CCP, CCP activado (FEIBA) o rFVIIa queda relegado a situaciones en las que persiste el sangrado a pesar de su administración o no está disponible el antídoto. La persistencia del sangrado obliga a descartar otras etiologías del sangrado y en caso de sangrado tardío se considerarán dosis adicionales del antídoto, aunque las evidencias para esta práctica son escasas.

Respecto a la anticoagulación posterior, la relativa corta vida media de dabigatrán (45 min) hace improbable la interferencia con la reintroducción del fármaco (**Glund S et al 2015**).

Andexanet alfa

Es un fármaco aún en fase de desarrollo, se trata de un reversor específico para inhibidores del factor Xa. Es la proteína recombinante similar al factor Xa pero sin capacidad catalítica ni actividad de unión a membrana, con lo cual no participa en la coagulación pero si tiene capacidad para unir y secuestrar a los inhibidores del factor Xa (**Lu G et al 2013**). Ha demostrado su eficacia y buena tolerancia en estudios animales y en voluntarios sanos (**Lu G et al 2017**) así como estudios clínicos en pacientes con sangrado mayor (**Connolly SJ et al 2016**). Ya que tiene una vida media corta (aprox 1 hora), su administración será vía intravenosa a dosis de 400-800 mg en 15-30 min seguido de perfusión de 480-960 mg en 2 horas (**Siegal D et al 2015; Connolly SJ et al 2016**). Se ha encontrado un incremento de eventos tromboembólicos y mortalidad sin tener aún suficientes datos para aclararlo. Se ha sugerido que se debe al riesgo trombotico subyacente de los pacientes en tratamiento, pero por otra parte se ha descrito con su uso incremento en la generación de trombina, atribuido a la unión a proteínas anticoagulantes endógenas, al inhibidor de la vía del factor tisular y otros mecanismos. Muy recientemente (mayo de 2018), andexanet alfa ha sido autorizado en EEUU con la indicación de revertir el efecto anticoagulante de rivaroxabán y apixaban cuando exista sangrado vital o no controlado. Su uso en sangrado por edoxabán o HBPM no ha sido autorizado. Las dosis recomendadas son: a) apixaban: bolo IV 400 mg + infusión 4 mg/ min durante 2 h y b) rivaroxabán: Bolo IV 800 mg + infusión 8 mg/ min durante 2 h.

Concentrado de complejo protrombínico, rFVIIa, ácido tranexámico y métodos que favorecen la eliminación

Las características farmacológicas de CCP y rFVIIa han sido descritas previamente en esta guía (ver secciones 3.3 y 4.3) y el ácido tranexámico se describe en la sección 6.3.

El uso de "agentes bypass, como se denomina a los CCP y CCPa cuando se usan con esta indicación activan la cascada de coagulación en fases posteriores o por vías no afectadas totalmente por los ACODs (factor IIa para dabigatrán y factor Xa para el resto). No está claro, por tanto, el mecanismo por el que estos agentes promueven la hemostasia en los pacientes tratados con ACODs ya que estos inhiben factores posteriores en la cascada a los que estimulan estos agentes. Así, por ejemplo, el factor IIa inhibido por dabigatrán es posterior al factor VIIa administrado con CCPa. Es probable que esta falta aparente de explicación se deba a las complejas interrelaciones entre factores celulares y factores de coagulación descritas en el modelo celular de la coagulación. Las evidencias de estos agentes bypass para la reversión de ACODs están limitadas a estudios in vitro, modelos animales de sangrado, estudios en voluntarios sanos y casos clínicos (**Barco S et al 2016**). Piran S et al ha realizado un estudio retrospectivo (2015-2017) de pacientes tratados con antiXa (62% rivaroxabán y 38% apixaban) que precisaron cirugía urgente y que fueron tratados en el comienzo de la cirugía con CCP de cuatro factores (dosis media 26 UI/Kg). En el 85% de los casos, los cirujanos estimaron el estado de la hemostasia como aceptable y no se produjo ningún evento trombótico en el perioperatorio inmediato (**Piran S et al 2018**).

El CCPa (FEIBA®) ha demostrado corregir el TP y la generación de trombina, pero sin efecto en la actividad anti-Xa (**Martin AC et al 2015**). Los concentrados de complejo protrombínico (CCP) han demostrado corregir el TP y parámetros de generación de trombina en pacientes con anti-Xa (**Martin AC et al 2015; Nagakari K et al 2017**). Son necesarios datos precisos respecto a su uso para el paciente sangrante con ACODs y sobre su perfil de seguridad para riesgo tromboembólico. CCP se sugieren preferentemente en el tratamiento de pacientes tratados con los anti-Xa a dosis de 25-50 UI/kg según la situación clínica para la reversión no específica de la anticoagulación (**Siegal DM 2015**).

El rFVIIa corrige así mismo la alteración del TP y la generación de trombina inducida por ACODs (**Marlu R et al 2012**). Este compuesto no tiene una clara eficacia, pero se sigue considerando como último recurso para la hemorragia refractaria con amenaza vital cuando no hay control con otras medidas. La dosis recomendada es de 90 µg/kg y precisa corrección de pH y plaquetas (**Dager WE 2013**).

El uso de ácido tranexámico, además de sus beneficios mostrados en el paciente politraumatizado (CRASH-2) y en la reducción de la necesidad de transfusiones en contextos quirúrgicos como la ortopedia, también ha demostrado eficacia en el contexto del uso de ACODs (**Clavé A et al 2012**). Respecto al posible incremento de riesgo de tromboembolismo, el ácido tranexámico es un fármaco seguro y aunque las evidencias con ACODs son escasas, se sugiere su uso en el sangrado asociado a anticoagulación a dosis similares a las descritas para el paciente politraumatizado (**Levi M et al 2016**).

El plasma fresco congelado no ha demostrado utilidad para antagonizar el efecto de los ACODs. No hay datos clínicos respecto al uso de desmopresina (DDAVP) u otros prohemostáticos

Finalmente, en el proceso de reversión se contemplan medidas que faciliten la eliminación del ACOD. Si el tiempo de ingesta es < 2 h se puede utilizar carbón activo para impedir la absorción. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 50% del dabigatrán circulante durante 1,5-5h (**Bouchard J et al 2015; Ruff CT et al 2016**), pero la colocación del catéter de diálisis puede ser problemática en un paciente anticoagulado y un incremento plasmático rebote del dabigatrán puede observarse por redistribución desde espacio extravascular. Los inhibidores del factor Xa no se pueden eliminar con hemodiálisis debido a su mayor unión a proteínas.

Tras el control de la hemorragia no hay que olvidar que son pacientes con indicación de anticoagulación por sus patologías previas a la cirugía y por tanto son pacientes en riesgo

tromboembólico en los que se ha revertido su anticoagulación y han recibido medicaciones prohemostáticas. Por tanto, se debe valorar profilaxis tromboembólica postoperatoria

5. 4. Recomendaciones

- Paciente sangrante. Valorar:
 1. Clasificación del sangrado:
 - a. Leve, aquella hemorragia cuya intensidad no requiere medidas de soporte ni compromete al paciente.
 - b. Moderada, requiere medidas de soporte, transfusión y/o medidas quirúrgicas correctoras. Se corresponde con reducción de Hb 20-50 %, transfusión de < 4 concentrados de hematíes (CH) y/o hemorragia en área u órgano crítico.
 - c. Grave, por su localización o intensidad compromete la vida del paciente o causa daños orgánicos severos con alta posibilidad de secuelas. Se corresponde con la hemorragia intracraneal, reducción de Hb > 50 %, transfusión de > 4 CH, hipotensión que precisa reanimación con inotrópicos y/o hemorragia que precisa cirugía de urgencia.
 2. Tipo de ACOD y hora de la última toma.
 3. Análisis general de laboratorio con determinación de la función renal del paciente (ClCr). Test de coagulación clásicos con TP, TPTA, fibrinógeno y tiempo de trombina (TT).
 4. Determinación cuantitativa (concentración plasmática) del ACOD implicado mediante cromatografía o test específicos de laboratorio [tiempo de trombina diluido (TTd), tiempo de ecarina (TCE) o actividad anti-Xa específica]. Se consideran valores seguros para cirugía cifras < 30 ng/ml para dabigatrán y un valor de actividad anti-Xa equivalente a < 30 ng/ml para rivaroxabán, apixabán y edoxabán.
 5. En ausencia de métodos cuantitativos, estimación de la vida media de eliminación del fármaco. En la tabla 10 se puede observar como la t_{1/2} de dabigatrán se incrementa notablemente en función del descenso del ClCr. Este efecto es menos manifiesto con los antiXa.
 6. Actitudes:
 - a. Sangrado leve:
 - i. Medidas de control local del sangrado
 - ii. Considerar la retirada transitoria del ACOD
 - b. Sangrado moderado
 - i. Medidas de control local y suspensión del ACOD
 - ii. Medidas de soporte, transfusión de hemoderivados según necesidades, observación y monitorización de la estabilidad hemodinámica y/o intervencionismo radiológico, endoscópico o quirúrgico.
 - iii. La administración de PFC o de vitamina K carece de utilidad con los ACODs.
 - iv. Si la última toma del ACOD se ha producido en las 2-3 horas previas, está indicado lavado gástrico con carbón activado ya que puede evitar la absorción de hasta un 80% de la dosis.
 - v. Si el ACOD implicado es el dabigatrán se puede considerar hemodiálisis, especialmente si existe insuficiencia renal y la última toma del fármaco se ha producido en las 24 horas previas. Una sesión de 4 horas elimina el 65-80% del dabigatrán en plasma. La hemodiálisis no es útil con los ACOD anti-Xa ya que tienen una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas.
 - c. Sangrado grave/riesgo vital.

- i. Utilizar antídoto/reversor
 1. Dabigatrán:
 - a. Utilizar reversor específico (idarucizumab, 2 bolos de 2,5 g/50 ml en 5-10 min):
 - i. Cuando se confirme toma de dabigatrán en últimas 24 h y exista riesgo vital para el paciente (hemorragia en sistema nervioso central, intraespinal, intraocular, intrapulmonar, retroperitoneal o intramuscular con síndrome compartimental) se administrará sin esperar los tiempos de coagulación.
 - ii. Cuando se confirme toma de dabigatrán en últimas 24 h, exista sangrado severo (politraumatismo, afectación de órgano vital o múltiples fracturas) y tiempos de coagulación (TPr y TPTAr) alargados. Si tiempos de coagulación normales, no está indicada su administración.
 - iii. éstos sustituirán a los tiempos de coagulación habituales (TPr y TPTAr).
 - b. Si no está disponible idarucizumab considerar la utilización de CCPa (FEIBA®) a dosis de 25-50 UI/kg.
 - c. Si tampoco existe disponibilidad de usar CCPa, usar CCP a la dosis de 25-50 UI/kg.
 2. AntiXa:
 - a. Utilizar CCP a la dosis de 25-50 UI/kg.
 - b. Cuando esté disponible el antídoto Andexanet alfa (aprobado por FDA, aún no aprobado por EMA):
 - i. Si rivaroxabán: dosis bolo iv 800 mg + perfusión de 8 mg/min durante 120 min.
 - ii. Si apixaban: dosis bolo iv 400 mg + perfusión de 4 mg/min durante 120 min.
 - c. Administrar tranexámico (1-2 g iv).
 Administrar rFVIIa cuando no hay control con otras medidas.
 La dosis recomendada es de 90 µg/kg y precisa corrección de pH y plaquetas.
- Cirugía urgente/emergente
 1. Utilización de las medidas descritas en el paciente sangrante si es posible (lavado gástrico, hemodiálisis, test de coagulación, etc.)
 2. Ante la ausencia de evidencias, parece recomendable evitar las técnicas loco-regionales en este tipo de pacientes salvo que se dispongan de técnicas cuantitativas para la determinación de los niveles de ACOD y estos se encuentren en rango subterapéuticos.
 3. Tipo de ACOD y hora de la última toma:
 - a) Si ≥ 48 h para dabigatrán y ≥ 24 para antiXa, posiblemente no exista efecto residual del ACOD (o sea mínimo) y los tiempos de coagulación TP ratio (TPr) y TPTa ratio (TPTAr) estén en rango aceptable ($\leq 1,2$) o ligeramente prolongados. Proceder a la intervención y actuar según sangrado.
 - b) Si < 48 h para dabigatrán y < 24 para antiXa:
 - i. Cirugía demorable (> 8 h). Realizar test de coagulación a las 8 h y repetir cada 8 h (no válidos para apixabán):

1. Si TPr y TPTAr < 1,2 proceder a la intervención.
 - a) Valoración individualizada para apixabán.
Recomendable un mínimo de dos vidas medias de eliminación (24 h).
 2. Si TPr y TPTAr alargados: valorar nueva demora. Si no es posible, actuar como no demorable.
- ii. Cirugía no demorable (< 8 h): actuar según riesgo hemorrágico de la cirugía:
1. Riesgo hemorrágico bajo: intervenir
 2. Riesgo hemorrágico moderado: individualizar
 3. Riesgo hemorrágico alto: Tipo de ACOD
 - a) Dabigatrán:
 - idarucizumab, 2 bolos de 2,5 g/50 ml en 5-10 min
 - Si no está disponible idarucizumab considerar la utilización de CCPa (FEIBA®) a dosis de 50 UI/kg.
 - Si tampoco existe disponibilidad de usar CCPa, usar CCP a la dosis de 50 UI/kg.
 - b) AntiXa: valorar la administración de CCP (50 UI/Kg).

6. REVERSIÓN DE FIBRINOLÍTICOS. (Aurelio Gómez Luque).

6.1 Características generales de los fibrinolíticos

Los fibrinolíticos o trombolíticos, administrados local o sistémicamente, se comportan como activadores directos o indirectos del plasminógeno, generando plasmina que disuelve un trombo instaurado, por lo que también se les denomina trombolíticos. Aunque existen diversos compuestos, en nuestro medio solo se utilizan tres compuestos representativos de cada generación: uroquinasa (primera generación), alteplasa (segunda generación) y tenecteplasa (tercera generación) (**Tabla 12**) (*Welt JL 2011*). Se diferencian fundamentalmente en dos factores: a) su vida media, que es más corta para los dos primeros y determina que deban ser administrados por vía intravenosa de forma continua, mientras que tenecteplasa puede ser administrado en un único bolo iv (*Collen D & Linen HR 2005*) y, b) la "fibrino-especificidad", es decir, la capacidad de unirse más selectivamente a la fibrina y en menor medida al plasminógeno circulante por el plasma. Esta capacidad es más patente en el compuesto de tercera generación y determina un efecto trombolítico más local en el lugar del coágulo y menos fibrinolítico sistémico (*Verstraete M 2000; Qureshi AI et al 2002*).

Todos estos fármacos deben ser administrados por vía parenteral, intravenosa o intraarterial, a dosis y esquemas variables dependiendo del agente utilizado y su indicación clínica (**Tabla 12**). La corta vida media de los trombolíticos asegura su eliminación plasmática en un tiempo inferior a 24-36 h (**Tabla 12**). Sin embargo, la acción biológica de los fibrinolíticos sobrepasa su vida media plasmática debido a que: a) se fijan al trombo, donde continúan actuando, b) a que forman plasmina, cuya vida media es más prolongada que la de los propios trombolíticos, y c) a que disminuyen el nivel plasmático de fibrinógeno. Por este motivo se recomienda en general un tiempo de seguridad de 48 h.

Se utilizan en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, ictus isquémico, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. En el tratamiento de la cardiopatía isquémica, las guías del tratamiento del SCACEST recomiendan reservar la terapia fibrinolítica ante la imposibilidad de realizar un intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en un tiempo inferior a 120 min y practicándola lo más precoz posible (< 30 min) (recomendación I A) (*Ibanez B et al 2017*). La ICP ha demostrado asociarse con menor número de muertes, reinfartos e ictus hemorrágico que la fibrinólisis, por lo que constituye la estrategia terapéutica más idónea del SCACEST (*Bundhun PK et al 2016*). La terapéutica fibrinolítica es especialmente eficaz si se realiza precozmente (en las primeras dos horas) por lo que forma parte del tratamiento prehospitalario del SCACEST cuando está indicada (*Bonnefoy E et al 2009*). En el tratamiento del ictus isquémico, la terapia trombolítica precoz (< tres horas) incrementó un 30% la probabilidad de tener mínima o ninguna discapacidad respecto a los controles (OR 1,7) a los 90 días del evento, aunque con incremento significativo en la incidencia de hemorragia intracraneal (6,4 vs 0,6%) (*Stroke Study Group 1995*). El efecto de la terapia trombolítica en el tratamiento del embolismo pulmonar ha sido analizado en dos estudios clínicos (*Sharifi M et al 2013; Meyer G et al 2014*). Del resultado de estos estudios se concluye que el tratamiento fibrinolítico facilita la estabilización hemodinámica y, posiblemente, produce un menor riesgo de embolismo pulmonar recurrente y mejora la supervivencia. Sin embargo, estos beneficios se acompañan de un incremento en el riesgo de sangrado grave y de hemorragia intracraneal. Finalmente, el tratamiento de la TVP requiere un manejo multidisciplinar que estratifique al paciente y valore opciones terapéuticas (fibrinólisis sistémica, dirigida por catéter o trombectomía quirúrgica) (*Vedantham S et al 2016*). Los resultados de las primeras dos opciones han sido evaluados en una reciente revisión que concluye que la trombolisis incrementa la permeabilidad de las venas y reduce la incidencia de síndrome post-trombótico en aproximadamente un 30%. Este estudio no encuentra diferencias entre el

tratamiento sistémico y el dirigido por catéter y asocia el tratamiento con un incremento de riesgo de sangrado (RR 2,23) (**Watson L et al 2016**).

6.2. Riesgo hemorrágico asociado al tratamiento fibrinolítico

La mayor fuente de registro de sangrado producido por la terapéutica trombolítica consiste en la "Safe Implementation of Treatments in Stroke" (SITS-ISTR). Esta base de datos tiene registrados más de 20.000 pacientes con ictus isquémico agudo tratados con terapia trombolítica precoz (< 3 h). La incidencia de hemorragia intracraneal sintomática se ha estimado en 1,7%.

Si se produce una hemorragia potencialmente peligrosa, en particular hemorragia intracraneal, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico. Como medida general se recomienda mantener una actitud expectante debido a la corta vida media de los trombolíticos y a su efecto mínimo sobre los factores de la coagulación sistémicos. La mayoría de los pacientes que presentan hemorragia pueden controlarse mediante interrupción del tratamiento trombolítico y anticoagulante, y aplicación de presión manual a un vaso comprimible. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas después de la presentación de la hemorragia. También puede indicarse el uso racional de productos de transfusión (PFC, fibrinógeno) en pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras y, más raramente, la administración de un antifibrinolítico (ácido tranexámico).

6.3 Reversores

Ácido tranexámico

Es un derivado sintético del aminoácido lisina. Su mecanismo de acción se basa en bloquear el proceso de fibrinólisis al antagonizar competitivamente la unión del plasminógeno a la fibrina en el sitio de unión de la lisina. A altas dosis, tiene además la capacidad de bloquear enzimáticamente a la plasmina. Puede administrarse por vía oral e intravenosa. La máxima concentración plasmática se alcanza a las 3 horas tras su administración oral, el 95% se elimina en orina, atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, con mínima presencia en leche materna.

Entre sus principales efectos adversos, destacan alteraciones gastrointestinales, riesgo de acumulación en insuficiencia renal (contraindicado en insuficiencia renal grave) y convulsiones con dosis elevadas, especialmente en pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca con disfunción renal (**Manji RA et al 2012**).

El ácido tranexámico (en dosis tan variables como 1-4 g de dosis total) se ha utilizado para disminuir el sangrado en patologías que cursan con hiperfibrinólisis (metrorragias, sangrado digestivo alto y sangrado dental). Además, se ha utilizado para prevenir el sangrado perioperatorio en cirugía recomendándose su utilización en cirugía cardíaca (1A), y cirugía ortopédica mayor y hepática (1B) y se sugiere su utilización en cirugía ginecológica y urológica (2A) (**Documento Sevilla**). Igualmente, la administración de ácido tranexámico ha demostrado disminuir la mortalidad por sangrado en pacientes politraumatizados (si la administración es precoz, < 3 h) (**Ker K et al 2015**) y en la hemorragia posparto (**Shakur H et al 2018**).

6.4 Recomendaciones

- La corta vida media de los trombolíticos asegura su eliminación plasmática en un tiempo inferior a 24 h). Por este motivo, en caso de sangrado se recomiendan medidas locales (compresión si la zona lo permite) y, en caso de administración concomitante de anticoagulantes realizar su reversión si existe la posibilidad (por ejemplo, protamina para heparina).
- Solo en situaciones de sangrado no controlado se debería valorar la posibilidad de administrar PFC y/o fibrinógeno y/o de revertir el fibrinolítico con ácido tranexámico, si es posible guiado por resultados de laboratorio (dímeros-D o técnicas viscoelásticas).
- Existe un amplio consenso en evitar la cirugía y, por extensión la anestesia regional, en pacientes bajo los efectos de un fármaco fibrinolítico (**Horlocker TT et al 2010; Vandermeulen E et al 2011**). El tiempo de seguridad recomendado varía entre 10 días (**Harrop-Griffiths W et al 2013**), 48 h (**Narouze S et al 2015**) o 24 h (**Breivik H et al 2010**).
- De todos ellos, el tiempo probablemente más razonable sea el de 48 h especialmente si se descarta hipofibrinogenemia residual e hiperplasminemia por métodos analíticos o viscoelásticos.
- Cuando un paciente al que se ha practicado una anestesia raquídea (punción única subaracnoidea) o catéter epidural deba ser tratado con un fibrinolítico por un motivo emergente se deben extremar al máximo las medidas de monitorización de la función motora (cada 2 h) para facilitar el diagnóstico precoz de un sangrado espinal (**Horlocker TT et al 2010**). Además, no se recomienda la retirada del catéter hasta pasado el tiempo de seguridad (no inferior a 48 h) (**Narouze S et al 2015**).

Agno W, Gallus AS, Wittkowsky Owsk A, Crowther M, Helek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.

Almquist J, Penney M, Pehrsson S, Sandinge AS, Janefeldt A, Maqbool S, et al. Unraveling the pharmacokinetic interaction of ticagrelor and MEDI2452 (ticagrelor antidote) by mathematical modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5:313-23.

Altman R, Scazzioia AS, Herrera M, Gonzalez C. Thrombin generation by activated factor VII on platelet activated by different agonists. Extending the cell-based model of hemostasis. *Thromb J*. 2006;4:5.

Altun G, Hemşinli D, Pulathan Z, Civelek A. Emergency coronary bypass surgery in patients under the influence of dual antiplatelet therapy: effects of tranexamic acid and desmopressin acetate. *Turk J Med Sci*. 2017;47:1708-14.

American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122:241-75.

Amián A, Rodríguez JN, Muñiz R, Diéguez JC, Moreno MV, Quesada JA et al. Estudio comparativo de la estabilidad del tratamiento anticoagulante oral (warfarina versus acenocumarol). *Sangre* 1996; 41:9-11.

Angheloiu GO, Gugiu GB, Ruse C, Pandey R, Dasari RR, Whatling C. Ticagrelor removal from human blood. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(2):135-145.

Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):60-76.

Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Hoffman M, Steiner S, Costin J. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thrombosis Research* 2016;146:113-118.

Antman EM. TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial Investigators. Am Heart J*. 1998; 135(6 Pt 3 Su):S353-60

Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, Boija EE, Soderblom L, Norberg E-M, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69:1875-81.

Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*. 2012; 129:492-98.

Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2605-13.

Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.

Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost*. 1998; 80:899-902.

Barco S, Whitney Cheung Y, Coppens M, Hutten BA, Meijers JC, Middeldorp S. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol*. 2016;172:255-61.

Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:53-67.

Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med*. 2013;368:2113-24.

Baschin M, Selleng S, Zeden JP, Westphal A, Kohlmann T, Schroeder HW, et al. Platelet transfusion to reverse antiplatelet therapy before decompressive surgery in patients with intracranial haemorrhage. *Vox Sanguinis*. 2017;112:535-41.

Becker RC. Reversal of antithrombotic therapy. Is it necessary and sufficient?. *J Am Coll Cardiol*. 2017;2(2):146-8.

Berini EL, Galan P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:96-7.

Bernlochner I, Morath T, Brown PB, Zhou C, Baker BA, Gupta N et al. A prospective randomized trial comparing the recovery of platelet function after loading dose administration of prasugrel or clopidogrel. *Platelets*. 2013;24(1):15-25.

Bertling A, Fender AC, Schüngel L, Rumpf M, Mergemeier K, Geißler G, et al. Reversibility of platelet P2Y12 inhibition by platelet supplementation: ex vivo and in vitro comparisons of prasugrel, clopidogrel and ticagrelor. *J Thromb Haemost*. 2018 Mar 26. doi: 10.1111/jth.14014.

Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017; 4:e105-13.

Bijsterveld N, Moons A, Boekholdt S.M, van Aken B, Fennema H, Peters R, et al. Ability of recombinant Factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106:2550-2554.

Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Varma A, Tang AS, Krahn AD et al. BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368:2084-93.

Bonar R, Favalaro EJ, Mohammed S, Ahuja M, Pasalic L, Sioufi J, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology*. 2016; 48:60-71.

Bonhomme F, Bonvini R, Reny JL, Poncet A, Fontana P. Impact of non-inhibited platelet supplementation on platelet reactivity in patients treated with prasugrel or ticagrelor for an acute coronary syndrome: An ex vivo study. *Platelets*. 2015;26:324–30.

Bordes J, Asencio Y, Kenane N, Fesselet J, Meaudre E, Goutorbe P. Recombinant activated factor VII for acute subdural haematoma in an elderly patient taking fondaparinux. *BJA* 2008;101(4):575-76

Bouchard J, Ghannoum M, Bernier-Jean A, Williamson D, Kershaw G, Weatherburn C, et al. Comparison of intermittent and continuous extracorporeal treatments for the enhanced elimination of dabigatran. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53:156–63.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Circulation*. 2011;124(4):489-532.

Buchanan A, Newton P, Pehrsson S, Inghardt T, Antonsson T, Svensson P, et al. Structural and functional characterization of a specific antidote for ticagrelor. *Blood* 2015;125:3484–90.

Burger W, Chemnitius JM, Kneissel GD, Rücker G. Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its preoperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation—review and meta-analysis. *J Int Med* 2005;257:399-414.

Calmette L, Martin AC, Le Bonniec B, Zlotnik D, Gouin-Thibault I, Bachelot-Loza C, et al. Ticagrelor reversal: in vitro assessment of four haemostatic agents. *J Clin Pathol* 2017;70(9):733-739.

Cao C, Indraratna P, Ang SC, Manganas C, Park J, Bannon PG, et al. Should clopidogrel be discontinued before coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:3092-8.

Cequier A, Maristany J, Gómez J, Iraculis E, Jara F, Esplugas E. Inhibidores directos de la trombina en el intervencionismo coronario percutáneo. Bivalirudina. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6: 18H-28H

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, Crowther M. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;116: 879-90.

Chin PK, Patterson DM, Zhang M, Jensen BP, Wright DF, Barclay ML, et al. Coagulation assays and plasma fibrinogen concentrations in real-world patients with atrial fibrillation treated with dabigatran. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78:630–8.

Christos S, Naples R. Anticoagulation reversal and treatment strategies in major bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med*. 2016;17:264–70 .

Chu EW, Chernoguz A, Divino CM. The evaluation of clopidogrel use in perioperative general surgery patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg*. 2016;211:1019-25.

Clareus A, Fredriksson I, Wallén H, Gordon M, Stark A, Sköldenberg O. Variability of platelet aggregation in patients with clopidogrel treatment and hip fracture: a retrospective case-control study on 112 patients. *World J Orthop* 2015;6:439–45.

Clark NP, Pharm D, Douketis JD, Hasselblad V, Schulman S, Kindzelski AL, Ortel TL. Predictors of perioperative major bleeding in patients who interrupt warfarin for an elective surgery or procedure: Analysis of the BRIDGE trial. *Am Heart J* 2018;195:108-114

Clavé A, Fazilleau F, Dumser D, Lacroix J. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: A case-control study in 70 patients. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98:484–90.

Cohen M, Demers CP, Gurfinkel E , Turpie A, Fromell G, Goodman S et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997; 337:447-52.

Colomina MJ, Díez Lobo A. Garutti I. Gómez-Luque A. Llau J. V. Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiologica* 2012;78:358-68.

Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL, et al. A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2018;267(1):1-10.

Connolly S, Laupaucis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18:349-55.

Connolly S, Milling T, Eikelboom J, Gibson CM, Curnutte J, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141.

Crowther MA and Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008;111:4871-79.

Crowther M, Levy G, Lu G, Conley PB, Castillo J, Hollenbach S et al. Reversal of enoxaparin-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for direct and indirect fXa inhibitors-a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstracts of the 60th annual meeting of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis June 23–26, 2014. *J Thromb Haemost.* 2014; 12:7.

Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:1128–39.

Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:241–7.

Dager WE. Developing a management plan for oral anticoagulant reversal. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70 (suppl 1): S21-31.

Dai Y, Ge J. Clinical Use of aspirin in treatment and prevention of cardiovascular disease. *Thrombosis* 2012; 2012:245037.

Dalén M, Ivert T, Lindvall G, van der Linden J. Ticagrelor-associated bleeding in a patient undergoing surgery for acute type A aortic dissection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:e55–e57.

Dangas G, Lefèvre T, Kupatt C, Tchetché D, Schäfer U, Dumonteil N, et al. Bivalirudin versus heparin anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement. The randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2860–2868.

Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, Crivellari M, Doree C, Estcourt LJ, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):263-272.

Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494-503.

Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139:665–73.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–7.

Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34:1077-90.

Doleman B, Moppett I. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015;46:954–62.

Domenicucci M, Ramieri A, Paolini S, Russo N, Occhiogrosso G, Di Biasi C et al. Spinal subarachnoid hematomas: our experience and literatura review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147:741-50.

Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2016, Issue 10. Art. No.: CD005134

Dopeker B, Mount K, Ryder L, Gerlach A, Murphy C, Philips G. Bleeding risk factors associated with argatroban therapy in the critically ill. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34(4):491-498.

Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):299S-339S.

Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence based and practical approach. *Blood*. 2011 12;117:5044-9.

Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.

Douketis J, Spyropoulos A, Kaatz S, Becker RC, Caprini J, Dunn A, Garcia D, Jacobson A, Jaffer A, Kong D, Schulman S, Turpie A, Hasselblad V, Ortel T, for the BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833

Douxflis J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107:985-97.

Douxflis J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res.* 2012;130:956-66.

Douxflis J, Dogné JM, Mullier F, Chatelain B, Rönquist-Nii Y, Malmström RE, et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2013;110:543-9.

Douxflis J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogné JM, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;110:723-31.

Eby C. Novel anticoagulants and laboratory testing. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35:262–268.

Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A, Batorova A, Boda Z, Christory F et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2018;120:645-656.

Eller T, Busse J, Dittrich M, Flieder T, Alban S, Knabbe C, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52:835–44.

Elmer J, Wittels A. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literatura. *Transfus Med* 2012;22:108-115.

EMA. Ficha técnica de ticagrelor. 2015. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf

Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;377:1132-1142

Ezekowitz M, Bridgers S, James K, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC. et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327:1406-12.

Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007; 100:1419–26.

F. Hidalgo, A. Gómez-Luque, R. Ferrandis, J.V. Llau, J. de Andrés, C. Gomar, P. Sierra, J. Castillo y L.M. Torres. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2015; 62:450-60.

Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S-325S.

Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007; 120:700–5.

Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke.* 2012; 43:1795-99.

Fang X, Baillargeon JG, Jupiter DC. Continued antiplatelet therapy and risk of bleeding in gastrointestinal procedures: A systematic review. *J Am Coll Surg.* 2016;222:890-905.

Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944–82.

Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1761–81.

Fontana P, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis LM, Korte W, Mendez A, et al. Impact of rivaroxaban on point-of-care assays. *Thromb Res.* 2017; 153:65–70.

Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, Adcock DM, Gosselin R, Jeanneret C, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost.* 2014; 111:1133–40.

Frontera JA, Lewin JJ, 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016;24:6–46.

Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76:776–86.

Fujikawa T, Tanaka A, Abe T, Yoshimoto Y, Tada S, Maekawa H, et al. Does antiplatelet therapy affect outcomes of patients receiving abdominal laparoscopic surgery?. Lessons from more than 1.000 laparoscopic operations in a single tertiary referral hospital. *J Am Coll Surg.* 2013;217(6):1044-53.

Fuster V, Sweeny JM. Clopidogrel and the reduced-function CYP2C19 genetic variant: a limited piece of the overall therapeutic puzzle . *JAMA.* 2010;304(16):1839–40.

Gabriel RS, White HD. ExTRACT-TIMI 25 trial: clarifying the role of enoxaparin in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007; 5:851-7.

Gallice M, Rouberol F, Albaladejo P, Brillat Zaratzian E, Palombi K, Aptel F, et al. Managing antithrombotic therapy in vitreoretinal surgery. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38:61-73.

García D, Baglin T, Weitz J, Samama M. Parenteral anticoagulants. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practices guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl):e24S-e43S

Geisler T, Droppa M, Gawaz M, Steinhubl S, Bertrand M, Lincoff A.M, et al. Impact of anticoagulation regimen prior to revascularization in patients with Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ACUITY Trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:174-181

Gelli M, Allard MA, Farges O, Paugam-Burtz C, Mabrut JY, Regimbeau JM, et al. Use of aspirin and bleeding-related complications after hepatic resection. *Br J Surg*. 2018;105:429-38.

Gent M, Beaumont D, Blanchard J, Bousser MG, Coffman J, Easton JD, et al. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*.1996;348:1329-39.

Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. *Anesth Analg*. 2016 ;122:1287-300.

Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, et al. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):921-8.

Gidon E, Camm A, Datta SN. Novel anticoagulants and antiplatelet agents; a guide for the urologist. *Br J Urol Int*. 2015;116:687–96.

Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015; 113:943–51.

Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med* 2015;372:196–7.

Gomez A, Fernandez B, Soriano AM, Yanes GJ, Diaz P. Protocolo del uso perioperatorio de fármacos inhibidores de la hemostasia en cirugía programada. AAEAR 2017. Disponible en <https://www.aaear.es/index.php/14-documentos/85-protocolo-del-uso-perioperatorio-de-farmacos-inhibidores-de-la-hemostasia-en-cirurgia-programada>.

Gremmel T, Panzer S. Oral antiplatelet therapy: impact for transfusion medicine. *Vox Sanguinis*. 2017;112:511-7.

Gresele P. Antiplatelet agents in clinical practice and their haemorrhagic risk. *Blood Transfus*. 2013;11:349-56.

Gurbel PA, Bliden KP, Antonino MJ, Stephens G, Gretler DD, Jurek MM et al. The effect of elinogrel on high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy and the relation to CYP2C19*2 genotype: first experience in patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):43-53.

Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without Tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. The BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(13):1336-1346.

Han Y; BRIGHT investigators. Bivalirudin versus heparin and heparin plus tirofiban in patients with AMI undergoing PCI. Thirty-day and one-year outcomes of the BRIGHT trial. TCT 2014, Washington DC, September 2014. Disponible en <http://www.cardiosource.org/en/News-Media/Publications/Cardiology-Magazine/2014/09/BRIGTH-Bivalirudin-Monotherapy-vs-Heparin-Monotherapy-vs-Heparin-Plus-Tirofiban-in-AMI-Patients.aspx>.

Hansson EC, Shams C, Åström-Olsson K, Hesse C, Wallén H, Dellborg M, et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*. 2014;112:570–575.

Hapgood G, Butler J, Malan E, Chunilal S, Tran H. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples. *Thromb Haemost*. 2013;110:308-15.

HAS. Haute Autorité de santé. Recommandation de bonne pratique. Transfusion de plaquettes: produits, indications; 2015.

Hata K, Kimura T, Tsuzuki S, Ishii G, Kido M, Yamamoto T, et al. Safety of fondaparinux for prevention of postoperative venous thromboembolism in urological malignancy: A prospective randomized clinical trial. *Int J Urol*. 2016; 23:923-928.

Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook AM, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1493–502.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17: 1467e507

Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-84.

Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem*. 2013; 59:807–14.

Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement. [Thromb Haemost](#).2006;95:782-7.

Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, Andrés J, Gomar C et al. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015; 62:450-60.

Hirs J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):188S-203S.

Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 th Edition) *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):141S-159S.

Hobl EL, Derhaschnig U, Firbas C, Schoergenhofer C, Schwameis M, Jilma B. Reversal strategy in antagonizing the P2Y₁₂ -inhibitor ticagrelor. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1258-61.

Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL. Postoperative epidural analgesia and oral anticoagulant therapy. *Anesth Analg*. 1994;79:89-93.

Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28:172-97.

Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2005;111(20):2560-64.

Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:64-101.

Huvers F, Slappendel R, Benraad B, van Hellemond G, van Kraaij M. Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *Neth J Med.* 2005 ;63:184-6.

Jiménez Marco T. Guía sobre Transfusión de Componentes Sanguíneos y Derivados Plasmáticos. 5ª edición. Barcelona: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 2015.

Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl JMed* 2016;375:35-43.

Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, Nolan BW, Rzucidlo EM, Powell RJ, et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2016;63:1262-70.

Jones DW, Schermerhorn ML, Brooke BS, Conrad MF, Goodney PP, Wyers MC, et al. Perioperative clopidogrel is associated with increased bleeding and blood transfusion at the time of lower extremity bypass. *J Vasc Surg.* 2017;65:1719-28.

Joseph B, Rawashdeh B, Aziz H, Kulvatunyou N, Pandit V, Jehangir Q, et al. An acute care surgery dilemma: emergent laparoscopic cholecystectomy in patients on aspirin therapy. *Am J Surg.* 2015;209:689-694.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S

Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Brit J Haematol.* 2011;154:311–324.

Keeling D, Campbell R, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet Therapy. *Br J Haematol,* 2016;175:602-13.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236.

Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res.* 2001; 102:295-309

Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270–382.

Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:332-95.

Kruger P, Chan N, Eikelboom JW. Platelet Transfusion for Ticagrelor Reversal. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2017;10:e005579. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005579>

Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61:873–80.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e601S-36S.

Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Medicina Intensiva* 2013;37:259-83.

Lee AT, Gagnidze A, Pan SR, Sookplung P, Nair B, Newman SF, et al. Preoperative low-dose aspirin exposure and outcomes after emergency neurosurgery for traumatic intracranial hemorrhage in elderly patients. *Anesth Analg.* 2017;125:514-20.

Leffert L, Dubois H, Butwick A, Carvalho B, Houle T, Landau R. Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma. *Anesth Analg* 2017;125:223–231

Leithauser B, Zielske D, Seyfert UT, Jung F. Effects of desmopressin on platelet membrane glycoproteins and platelet aggregation in volunteers on clopidogrel. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39:293–302.

Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care.* 2016; 20:249.

Levine M, Swenson S, McCormick T, Henderson SO, Thomas SH, Markland FS. Reversal of thienopyridine-induced platelet dysfunction following desmopressin administration. *J Med Toxicol.* 2013;9:139–43.

Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14:623–7.

- Levy JH. Discontinuation and management of direct-acting anticoagulants for emergency procedures. *Am J Emerg Med*. 2016;34:14–8.
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001; 103:1838-43.
- Lewis B, Wallis D, Leya F, Hursting M, Kelton J. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163:1849-1856
- Li C, Hirsh J, Xie C, et al.: Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost*. 2012;10:521–528.
- Li X, Sun Z, Zhao W, et al. Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral haemorrhage. *J Neurosurg*. 2013;118:94-103.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Metaanalysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006; 144 (9): 673 – 684
- Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al, REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003; 289(7):853-63.
- Lincoff M, Bittl J, Harrington R, Feit F, Kleiman N, Jackman JD, et al. Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Intervention REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:853-863.
- Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Mehta S et al.. Comparison of Bivalirudin versus Heparin during percutaneous coronary intervention (the randomized evaluation of PCI linking Angiomax to reduced clinical events (REPLACE) 1 Trial). *Am J Cardiol*. 2004; 93(9):1092-6..
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kleiman DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD et al. For the Replace-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE 2 randomized trial. *JAMA*. 2004; 292(6):696-703.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139:893–900.
- Llaurà JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva*. 2015;39:483-504.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013; 19:446–451.
- Lu G, Hollenbach SJ, Baker DC, Tan S, Hutchaleelaha A, Curnutte JT, et al. Preclinical safety and efficacy of andexanet alfa in animal models. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1747–56.

Maillard J, Cartier Faessler V, Fontana P, Bonhomme F. Lack of effect of platelet transfusions and desmopressin on intracranial bleeding in a patient receiving ticagrelor. *A A Case Rep.* 2015;4:169–171.

Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160:35–46.

Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P et al. Stratagem Study Group. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth.* 2011;107:899–910.

Marczewski MM, Postula M, Kosior D. Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications-focus on ticagrelor. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:419-29.

Marginean A, Bănescu C, Moldovan V, Scridon A, Mărginean M, Bălașa R, et al. The impact of CYP2C19 loss-of-function polymorphisms, clinical, and demographic variables on platelet response to clopidogrel evaluated using impedance aggregometry. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(3):255-265.

Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012; 108:217–24.

Martin AC, Berndt C, Calmette L, Philip I, Decouture B, Gaussem P, et al. The effectiveness of platelet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of platelet aggregation: An in-vitro study. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:361-367.

Martin AC, Gouin-Thibault I, Siguret V, Mordohay A, Samama CM, Gaussem P, et al. Multimodal assessment of non-specific hemostatic agents for apixaban reversal. *J Thromb Haemost.* 2015; 13:426-36.

Martin AC, Houssany-Pissot S, Zlotnik D, Taylor G, Godier A. Prise en charge du risque hémorragique associé aux agents antiplaquettaires. Management of the bleeding risk associated with antiplatelet agents. *Rev Medic Intern* 2017;38:467-73.

Martín Suarez A, Atencio D, Méndez Esteban ME, Martínez Lanao J. Interacciones de importancia clínica con Acenocumarol y otros derivados cumarínicos. *Aten Farm.* 1999; 1: 550-61.

Marwa S, Margaret CF. Assessing Bleeding Risk in Patients Taking Anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 35: 312–319.

Mattesi L, Noailles T, Rosencher N, Rouvillain JL. Discontinuation of Plavix® (clopidogrel) for hip fracture surgery. A systematic review of the literature. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(8):1097-1101.

Mazzeffi M, Szlam F, Jakubowski JA, Tanaka KA, Sugidachi A, Levy JH. In vitro effects of recombinant activated factor VII on thrombin generation and coagulation following inhibition of platelet procoagulant activity by prasugrel. *Thromb Res* 2013;132:106–11.

McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med.* 2006;119:624-38.

Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556–66.

Mendell J, Noveck RJ, Shi M. A randomized trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, following a switch from warfarin. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75:966–78.

Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion SM, Shimony A, Filion KB, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:453-60.

Moja L, et al. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *Plos One* 2012;7:e46175. doi: 10.1371/journal.pone.0046175.

Monden K, Sadamori H, Hioki M, Ohno S, Saneto H, Ueki T, et al. Safety and feasibility of liver resection with continued antiplatelet therapy using aspirin. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24:375-381.

Morishima Y, Kamisato C. Laboratory measurements of the oral direct factor Xa inhibitor edoxaban: comparison of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and thrombin generation assay. *Am J Clin Pathol*. 2015; 143:241–7.

Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Manown IB, Goodman SG et al. Efficacy and safety of the low molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007; 28:2077-86

Nacul FE, de Moraes E, Penido C, Paiva RB, Meier-Neto JG. Massive nasal bleeding and hemodynamic instability associated with clopidogrel. *Pharm World Sci*. 2004;26:6-7.

Nagakari K, Emmi M, Iba T. Prothrombin Time Tests for the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants and Their Evaluation as Indicators of the Reversal Effect. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23:677-84.

Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:182-212.

Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Kandzari DE, et al. Comprehensive Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Bivalirudin Versus Heparin With or Without Routine Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(1 Pt B):201-13

Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management - a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1710–16.

No autor. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996; 348:633-38.

No autor. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.

No autor. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final Results. *Circulation*. 1991; 84: 527-39.

No autor. The Assessment of the safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358:605-13

Noda T, Hatano H, Dono K, Shimizu J, Oshima K, Tanida T, et al. Safety of early laparoscopic cholecystectomy for patients with acute cholecystitis undergoing antiplatelet or anticoagulation therapy: a single-institution experience. *Hepato Gastroenterol*. 2014;61:1501-6.

Nutescu EA, Dager WE, Kalus JS, Lewin JJ 3rd, Cipolle MD. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: clinical practice considerations. *AM J Health Syst Pharm* 2013;1;70:1914-29.

O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, Martin R, Kerneis M, Abtan J, et al. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8:e002786. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002786.

O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989-97.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425.

Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*. 2010;104:305- 12.

Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost*. 2000;84:805-10.

Pathologists CoA. Surveys Participant Summary for CGE, CGL, GCS, and ACM. Northfield IL: College of American Pathologists; 2013.

Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality for oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocumarol). *Thromb Haemost*. 1994; 71:188-91.

Pearcy C, Almahmoud K, Jackson T, Hartline C, Cahill A, Spence L, et al. Risky business?. Investigating outcomes of patients undergoing urgent laparoscopic appendectomy on antithrombotic therapy. *Am J Surg*. 2017;214(6):1012-1015.

Pehrsson S, Hansson K, Nelander K, Nylander S. Boosting the coagulation restores haemostasis in ticagrelor-treated mice. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;8:913-9.

Pehrsson S, Johansson KJ, Janefeldt A, Sandinge AS, Maqbool S, Goodman J, et al. Hemostatic effects of the ticagrelor antidote MEDI2452 in pigs treated with ticagrelor on a background of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(6):1213-22.

Pellaton C, Cayla G, Silvain J, Zeymer U, Cohen M, Goldstein P, Huber K, Pollack C, Kerneis M, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Incidence and consequence of major bleeding in primary percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction in the era of radial access: an analysis of the international randomized Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up trial. *Am Heart J* 2015;170:778-786.

Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Adersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet*. 1989;28; 1:175-9.

Piran S, Gabriel C, Schulman S. Prothrombin complex concentrate for reversal of direct factor Xa inhibitors prior to emergency surgery or invasive procedure: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 May;45:486-95.

Pollack CV Jr. Managing bleeding in anticoagulated patients in the emergency care setting. *J Emerg Med*. 2013;45:467-77.

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015; 373:511-20.

Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-44.

Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2338-43.

Pruller F, Drexler C, Archan S, Macher S, Raggam RB, Mahla E. Low platelet reactivity is recovered by transfusion of stored platelets: a healthy volunteer in vivo study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1670-3.

Quintero González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Invest Clin*. 2010; 51: 269-87.

Ramndeeep K, Dat C, Fauzia. R. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: rationale for use and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4: 302-304.

Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e604-e633.

Robson A, Sturman J, Williamson P, Conboy P, Penney S, Wood H. Pre-treatment clinical assessment in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laringol Otolology*. 2016;130 (Suppl. S2):S13-S22.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused update of the Guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):2020-45.

Rosencher N, Llau JV, Mueck W, Loewe A, Berkowitz S.D, Homering M. Incidence of neuraxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs. enoxaparin) *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 565–572

Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x.

Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, Masiero G, Barbato E, Calabrò P, et al. A multidisciplinary approach on the perioperative antithrombotic management of patients with coronary stents undergoing surgery: surgery after stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(5):417-34.

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*. 2016;134:248–61.

Samama MM, Guinet C, Le Flem L, Ninin E, Debue JM. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: An observational study. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:140-6.

Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-43

Scharbert G, Wetzel L, Schrottmaier WC, Kral JB, Weber T, Assinger A. Comparison of patient intake of ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel on restoring platelet function by donor platelets. *Transfusion*. 2015;55:1320-6.

Schenk B, Lindner AK, Treichl B, Bachler M, Hermann M, Larsen OH, et al. Fibrinogen supplementation ex vivo increases clot firmness comparable to platelet transfusion in thrombocytopenia. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):576-82.

Schmitz EM, Boonen K, van den Heuvel DJ, van Dongen JL, Schellings MW, Emmen JM et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2014; v12: 1636-46.

Schmohl M, Gansser D, Moschetti V, Stangier J. Measurement of dabigatran plasma concentrations by calibrated thrombin clotting time in comparison to LC-MS/MS in human volunteers on dialysis. *Thromb Res.* 2015; 135:532–36.

Schoener L, Jellinghaus S, Richter B, Pfluecke C, Ende G, Christoph M, et al. Reversal of the platelet inhibitory effect of the P2Y12 inhibitors clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in vitro: a new approach to an old issue. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:868–74.

Schotola H, Bräuer A, Meyer K, Hinz J, Schöndube FA, Bauer M, et al. Perioperative outcomes of cardiac surgery patients with ongoing ticagrelor therapy: boon and bane of a new drug. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(2):198-205.

Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth* 2008;55:146–54.

Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke.* 2004 ;35:2362-7.

Shubert D, Bono J, Nandi S. Uninterrupted perioperative clopidogrel and bleeding-related events after total joint arthroplasty: a case series. *J Surg Orthop Adv.* 2015;24:115-9.

Siegal D, Curnutte J, Connolly S, Lu G, Conley P, Wiens B, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424.

Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39:395–402.

Sierra P, Gómez-Luque A, Llau JV, Ferrandis R, Cassinello C, Hidalgo F. Recomendaciones de manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. Grupo de trabajo de la Sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Actualización de la Guía de práctica clínica 2018 (en preparación).

Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia (Review). *Cochrane database of systematic reviews* 2012;3:Art No: CD005011

Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovella F. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter; the EXPERT Study. *Anesth Analg.* 2007; 105:1540-7

Singer D, Hughes R, Gress D, Sheehan M, Oertel L, Kistler J, et al. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1990;29;323:1505-11.

Smythe M, Priziola J, Dobesh P, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:165-86

Smythe M, Trujillo T, Fanikos J. Reversal agents for use with direct and indirect anticoagulants. *Am J Health-Syst Pharm* 2016;73(suppl 2):S27-48.

Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Point-of-care testing for assessment of adequacy of oral antiplatelet therapy in patients with cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2010;6(3):289-99.

Soo CG, Della Torre PK, Yolland TJ, Shatwell MA. Clopidogrel and hip fractures, is it safe?. A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Mar 22;17:136. doi: 10.1186/s12891-016-0988-9

Spinier SA, Inverso SM, Cohen. N, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J*. 2003; 146:33-41.

Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*. 2016;14:875-85.

Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303.

Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al, Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007; 369:907-19.

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al, HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358:2218-30.

Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C et al. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1730-7.

Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002;162:1451–56.

Strosberg DS, Corbey T, Henry JC, Starr JE. Preoperative antiplatelet use does not increase incidence of bleeding after major operations. *Surgery*. 2016;160:968-76.

Studt JD, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis LM, Fontana P, Korte W, et al. Accuracy and consistency of anti-Xa activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1576–83.

Taylor G, Osinski D, Thevenin A, Devys JM. Is platelet transfusion efficient to restore platelet reactivity in patients who are responders to aspirin and/or clopidogrel before emergency surgery? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:1367-9.

Teng R, Carlson GF, Nylander S, Andersson TL. Effects of autologous platelet transfusion on platelet inhibition in ticagrelor-treated and clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2016;14:2342–52.

Teng R, Mitchell PD, Butler K. The effect of desmopressin on bleeding time and platelet aggregation in healthy volunteers administered ticagrelor. *J Clin PharmTher*. 2014;39:186–91.

Thijssen HH, Flionois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dis* 2000; 28: 1284-90.

Tokuhara K, Matsushima H, Ueyama Y, Nakatani K, Yoshioka K, Kon M. Efficacy and safety of thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in Japanese colorectal cancer patients undergoing laparoscopic surgery: A phase II study. *Int J Surg* 2017;42:203-208.

Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:226–228.

Tripodi A, Padovan L, Veena C, Scalabrino E, Testa S, Peyvandi F. How the direct oral anticoagulant apixaban affects thrombin generation parameters. *Thromb Res.* 2015; 135:1186–90.

Tsu LV, Dienes JE, Dager WE. Vitamin K, dosing to reverse warfarin based on INR, route of administration, and home warfarin dose in the acute/critical care setting. *Ann Pharmacother.* 2012; 46:1617-26.

Turpie A, Levine M, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986;315:925–29.

Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:317-29.

Valgimigli M, E. Frigoli, S. Leonardi, M. Rothenbuhler, A. Gagnor, P. Calabro. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 373:997-1009

van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010; 103:1116–27.

Van Veen J, Maclean R, Hampton K, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective?. *Coagul Fibrinolysis* 2011;22:565-570.

Vandermeulen E, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79:1165-77.

Vásquez RSV, Romero PR. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? *Br J Anaesth* 2015;115:688-98.

Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost.* 2007;5:82-90.

Vivas D, Roldan I, Ferrandis R, Marín F, Roldan V, Tello A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombotico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENECA, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol.* 2018. DOI:10.1016/j.recesp.2018.01.001

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl JMed* 2009;361:1045–57.

Wasowicz M, Vegas A, Borger MA, Harwood S. Bivalirudin anticoagulation for cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Can J Anaesth.* 2005; 52(10):93-8.

Weber CF, Gorlinger K, Byhahn C, Moritz A, Hanke AA, Zacharowski K, et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:57-62.

Venker B, Ganti B.R, Lin H, Lee E, Nunley R, Gage BF. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty* 2017; 32:645-52.

Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e576S-600S.

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996; 43:1260-1271

Yassa R, Khalfaoui MY, Hujazi I, Sevenoaks H, Dunkow P. Management of anticoagulation in hip fractures: A pragmatic approach. *EFORT Open Rev.* 2017;2(9):394-402.

You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e531S-e575S.

Young G, Yonekawa K, Nakagawa P, Blain R, Lovejoy A, Nugent D. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:547-553.

Yu WS, Jung HS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY, Lee CY. Safety of thoracoscopic surgery for lung cancer without interruption of anti-platelet agents. *J Thorac Dis.* 2015;7:2024-32.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno PR, et al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: Phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost.* 2007; 98:883-888.

Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, Sartori S, Small DS, Jakubowski JA, Fuster V, Badimon JJ. Platelet function normalization after a prasugrel

loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost.* 2013;11:100–6.

Zafar MU, Smith DA, Baber U, Sartori S, Chen K, Lam DW, et al. Impact of timing on the functional recovery achieved with platelet supplementation after treatment with ticagrelor. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(8). pii: e005120. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005120.