



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA
DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

Pontificia Universidad
Católica del Ecuador



**ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA,
REANIMACIÓN Y TERAPIA DEL DOLOR.**

**NIVEL DE CONOCIMIENTOS SOBRE NUEVOS ANTICOAGULANTES
ORALES POR PARTE DE ANESTESIOLOGOS SUSCRITOS A LA SOCIEDAD
DE ANESTESIOLOGÍA DE PICHINCHA, 2021.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN Y TERAPIA DEL DOLOR.**

Autores:

**DR. POZO MEDINA JORGE FIDEL
DRA. RAMIREZ LAZARO ORIANA
CAROLINA**

**DR. XAVIER MANTILLA.
Director.**

**DRA. MARIA FERNANDA RIVADENEIRA.
Director metodológico.**

QUITO, 2022

**NIVEL DE CONOCIMIENTOS SOBRE NUEVOS ANTICOAGULANTES
ORALES POR PARTE DE ANESTESIÓLOGOS SUSCRITOS A LA
SOCIEDAD DE ANESTESIOLOGÍA DE PICHINCHA, 2021.**

Agradecimiento

A nuestras familias por el apoyo incondicional durante estos cuatro años.

A la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y a sus docentes, en especial al Dr. Xavier Mantilla y a la Dra. María Fernanda Rivadeneira, tutores de este trabajo de grado.

Dedicatoria

Por el apoyo, esfuerzo y dedicación, este trabajo de investigación se lo dedicamos a nuestras familias.

Índice general

Índice general	5
Resumen	13
Summary	15
Capítulo I	16
Introducción	16
Capítulo II	19
Revisión bibliográfica	19
<i>Concepto y clasificación de los Nuevos anticoagulantes orales</i>	19
<i>Indicaciones</i>	19
<i>Descripción de los NACOs: Farmacología, eficacia, efectos adversos, contraindicaciones</i>	20
<i>Uso de NACOs en situaciones especiales</i>	31
<i>Monitorización</i>	35
<i>Transición Anticoagulante</i>	35
<i>Interacciones farmacológicas</i>	41
<i>Antídotos</i>	49
<i>Manejo Perioperatorio</i>	51
Capítulo III	55
Métodos	
<i>Planteamiento del problema</i>	55

<i>Problema de investigación</i>	57
<i>Objetivos</i>	57
<i>Metodología</i>	58
<i>Plan de análisis</i>	63
<i>Aspectos bioéticos</i>	63
<i>Aspectos administrativos</i>	64
Capítulo IV	68
Resultados	68
<i>Características de la muestra</i>	68
<i>Fiabilidad de la encuesta sobre conocimientos acerca de NACOs</i>	69
<i>Nivel de conocimiento sobre NACOs total y por temas</i>	69
<i>Conocimiento sobre indicaciones / tiempo de suspensión / tiempo de reinicio</i>	70
<i>Conocimiento sobre contraindicaciones/interacciones</i>	73
<i>Conocimiento sobre efectos adversos:</i>	75
<i>Conocimiento sobre monitorización/ antídotos</i>	76
<i>Conocimientos del manejo de NACOs por sexo, edad y años de experiencia</i>	78
Capítulo V	84
Discusión	84
Capítulo VI	86
Conclusiones	86
Recomendaciones	88
Anexos	89

Bibliografía.....	115
--------------------------	------------

Lista de tablas

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los NACOs	30
Tabla 2. Recomendaciones de NACOs basadas en el grado de insuficiencia hepática.....	33
Tabla 3. Monitoreo de laboratorio de NACOs.....	36
Tabla 4. Momento recomendado para la interrupción de los NACOs antes de procedimientos electivos o cirugía	37
Tabla 5. Algoritmo para cambiar entre anticoagulantes	40
Tabla 6. Mecanismos comunes de interacciones farmacológicas	42
Tabla 7. Recomendaciones para el manejo de NACOs en relación al bloqueo neuroaxial.....	54
Tabla 8. Operacionalización de variables	60
Tabla 9. Presupuesto	65
Tabla 10. Cronograma de actividades	66
Tabla 11. Distribución de la población de estudio según edad, género y años de experiencia en anestesiología	68
Tabla 12. Fiabilidad de la encuesta: Alfa de Cronbach	69
Tabla 13. Porcentaje de respuestas correctas por temas y total.....	70
Tabla 14. Respuestas a las preguntas sobre indicaciones, tiempo de suspensión, tiempo de reinicio. Anestesiólogos Sociedad Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105).....	70
Tabla 15. Respuestas a las preguntas sobre contraindicaciones e interacciones. Anestesiólogos Sociedad Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105).....	73
Tabla 16. Respuestas a las preguntas sobre efectos adversos. Anestesiólogos Sociedad Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105).....	75
Tabla 17. Respuestas a las preguntas sobre monitorización y antidotos. Anestesiólogos Sociedad	

Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105).....	76
Tabla 18. Respuestas correctas sobre uso de NACOs según grupo de edad	79
Tabla 19. Respuestas correctas sobre uso de NACOs según genero	80
Tabla 20. Respuestas correctas sobre uso de NACOs según años de experiencia.....	82

Lista de figuras.

Figura 1. Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre indicaciones, tiempo de suspensión, tiempo de reinicio (n=105)	72
Figura 2. Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre contraindicaciones e interacciones (n=105).....	74
Figura 3. Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre efectos adversos (n=105).....	76
Figura 4. Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre monitorización y antídotos (n=105).....	78

Lista de abreviaturas

NACOs: Nuevos anticoagulantes orales

aTTP: Tiempo de tromboplastina parcial activado

AUC: Área bajo la curva

AVK: Antagonista de vitamina K

BCRP: Proteína de resistencia al cáncer de mama

CBC: Hemograma completo

Cmax: Concentración máxima

CrCl: Clearance de creatinina

CRNM: Sangrado no mayor clínicamente relevante

CYP450: Citocromo P450

dTT: Tiempo de trombina diluido

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECT: Tiempo de ecarina trombina

ERC: Enfermedad renal crónica

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FANV: Fibrilación auricular no valvular

FDA: Food and Drug Administration

FXa: Factor X activado

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

IC: Intervalos de confianza

INR: Índice normalizado internacional

LGTBI: Lesbianas, gays, bisexuales, transgénero, travestis, intersexuales o queer.

N/A: No aplica

OATP: Poliproteína transportadora de aniones orgánicos

OCT: Transportador de cationes orgánicos

OR: Odds Ratio

P-gp: Glicoproteína-P

SFAR: Sociedad francesa de anestesiología y reanimación

TEP: Tromboembolia pulmonar

TEV: Tromboembolismo venoso

TP: Tiempo de protrombina

TT: Tiempo de trombina

TVP: Trombosis venosa profunda

Vd: volumen de distribución

Resumen

Introducción: Aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben terapia anticoagulante ameritará cirugías o procedimientos invasivos en algún momento de su vida, por lo cual un adecuado conocimiento por parte de los anestesiólogos sobre la farmacología y uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) en el período perioperatorio es un pilar fundamental para ofrecer una atención de calidad.

Objetivo: Evaluar el nivel de conocimiento sobre NACOs por parte de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021.

Metodología: Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo transversal, evaluando el nivel de conocimiento sobre NACOs de 105 anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha en el año 2021, a través de una encuesta digital validada por expertos y con una fiabilidad aceptable según Alfa de Cronbach. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de cada variable y se hicieron cruces de variables entre el nivel de conocimientos según género, edad, años de experiencia, con la obtención de Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) para determinar asociaciones.

Resultados: El nivel de conocimiento general sobre NACOs fue de 51,9%, logrando mayores respuestas correctas en el tema de contraindicaciones e interacciones con un 64,78% y menores respuestas correctas en el tema de indicaciones, tiempo de suspensión y reinicio de NACOs en el perioperatorio con un 44,4%. No hubo asociación entre el género y los años de experiencia de los anestesiólogos con el nivel de conocimiento sobre NACOs, y en cuanto a la edad, se mostró que los más jóvenes presentaron un mayor conocimiento respecto al antídoto del dabigatrán.

Conclusiones: El nivel de conocimientos generales sobre NACOs por parte de los

anestesiólogos encuestados no es óptimo, lo cual puede afectar la toma de decisiones adecuadas en el manejo de pacientes que reciben esta terapia y disminuir la seguridad y calidad de atención de los mismos en el período perioperatorio. Se sugiere capacitaciones y actualizaciones permanentes respecto al manejo de NACOs en instituciones públicas y privadas.

Palabras Clave: *Nuevos anticoagulantes orales, conocimiento, perioperatorio, anestesiólogos*

Summary

Introduction: Around 10% of patients who have been prescribed anticoagulation therapy, would require surgery or an invasive procedure during their life. For this reason, it is critical that the physician's anesthesiologists have extensive knowledge about Direct Oral Anticoagulants (DOACs) because they are essential in any perioperative period.

Objective: Evaluate the knowledge about DOACs in anesthesiologists who are part of Sociedad de Anestesiología de Pichincha 2021.

Methodology: Completed an observational, descriptive cross-sectional study. A survey was conducted to 105 physicians who were part of the Sociedad de Anestesiología de Pichincha. A descriptive analysis of the level of knowledge was made based on gender, age, and years of experience. Applied statistics parameters like Odd Ratio (OR) and Confidence Interval (CI) helped to establish the association of the results.

Results: Overall the knowledge about DOACs was that 51,9% of survey respondents answered correctly about contradictions of the medicine. Moreover, 64,78% answered properly about instructions for this drug. Furthermore, 44,4% knew the proper time to eradicate DOACs during the perioperative period. On the other hand, there is not any relationship between the knowledge of DOACs and gender or years of experience, in terms of age, it was shown that the youngest present a greater knowledge regarding the dabigatran antidote.

Conclusions: The level of knowledge about DOACs is not suitable enough to make appropriate decisions relating to patients who have been prescribed anticoagulation therapy. This lack of knowledge could decrease the safety and quality during the perioperative period. Training and updating about DOACs in the public and private health system would be a good suggestion.

Keywords: Direct Oral Anticoagulants, knowledge, perioperative, anesthesiologists.

Capítulo I

Introducción

Durante muchos años sólo se contó con los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina) como opciones de anticoagulantes orales, siendo la warfarina la única opción disponible en nuestro país, sin embargo, su prescripción requiere monitoreo del grado de anticoagulación mediante la determinación frecuente del INR (International Normalized Ratio), así mismo sus interacciones alimenticias y farmacológicas son innumerables, incluidos los medicamentos de uso frecuente en la práctica clínica. Esas características en los antagonistas de la vitamina K han provocado la necesidad de la aparición y uso creciente de los NACOs (García y Solís, 2013).

Los NACOs son medicamentos que tienen una farmacocinética y farmacodinamia más predecible, y por lo tanto permiten una dosificación diaria fija sin necesidad de monitorización, adicionalmente tienen una vida media más corta que la warfarina y han demostrado una eficacia no inferior a la misma en varios estudios (Ordovás et al., 2009).

La trombina es un agonista de la activación plaquetaria y su acción es decisiva en el paso de fibrinógeno a fibrina en la fase plasmática de la coagulación. Los NACOs inhiben de forma directa etapas muy definidas de la coagulación y, de ese modo, disminuyen la generación de trombina o, directamente inhiben el producto final enzimático, la trombina. Esta acción antitrombínica tiene, además, la posibilidad de modificar la activación plaquetaria mediada por trombina, una acción que no poseen los fármacos que inhiben específicamente la función plaquetaria, al menos en el grado necesario para obtener un nivel suficiente de prevención de la enfermedad tromboembólica arterial (García y Solís, 2013).

El factor X constituye el punto en el que convergen las vías intrínseca y extrínseca de la fase plasmática de la coagulación, que conforma la vía común. Apixabán, rivaroxabán, edoxabán y betrixabán son inhibidores directos altamente selectivos del factor Xa. El etexilato de dabigatrán inhibe de forma directa y reversible a la trombina; es hidrolizado por esterasas plasmáticas a su forma activa, posterior a su absorción intestinal. Para su adecuada absorción, el etexilato de dabigatrán requiere un medio ácido, por eso la cápsula contiene microesferas cubiertas por el fármaco y un centro de ácido tartárico. Los NACOs tienen un inicio de acción rápido y una vida media más corta que los antagonistas de la vitamina k (Fernández y Brugada, 2012).

En cuanto a su eliminación e interacciones, el 80% de dabigatrán se elimina por la orina, mientras que sólo 33 y 25% de rivaroxabán y apixabán respectivamente, tienen eliminación renal; el resto es convertido por el citocromo P450 a sus metabolitos inactivos. Estos anticoagulantes son sustratos de la glicoproteína-P (p-gp) lo que provoca que fármacos como el verapamilo, claritromicina y amiodarona interactúen de manera principal con el dabigatrán, por eso, éste último fármaco requiere ajuste de la dosis en los pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente. El rivaroxabán interactúa con ketoconazol y ritonavir, lo que aumenta la concentración del anticoagulante. El dabigatrán se une menos a las proteínas plasmáticas, en comparación con rivaroxabán y apixabán y, por lo tanto, puede dializarse, lo que brinda una ventaja en casos de hemorragia severa (Gutiérrez y Cuervo, 2020).

En general, no se recomienda el uso NACOs en combinación con fármacos que sean inhibidores potentes de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-gp. Por el contrario, los inductores potentes de P-gp y / o CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina, etc.) reducirán notablemente los niveles plasmáticos de los NACOs y se recomienda que deben

evitarse o utilizarse con gran precaución y vigilancia (Craig T, 2014).

La importancia de un conocimiento óptimo de la farmacología de estos medicamentos en la práctica clínica de anestesiología radica en los riesgos que implica un manejo inadecuado de los mismos en el periodo perioperatorio, pudiendo llegar a tener consecuencias catastróficas en la vida de los pacientes, que pueden abarcar dos extremos críticos como lo son las hemorragias y los eventos trombóticos (Naccarelli, 2020).

Si bien la primera causa de hematomas espinales- epidurales es la idiopática, los casos relacionados con la terapia anticoagulante constituyen la segunda causa, y cuando se asocia con la anestesia neuroaxial, el uso de anticoagulantes de manera concomitante representa el principal factor de riesgo. Este tipo de complicaciones acarrea graves consecuencias y altos costos relacionados con el tratamiento de las mismas, por eso es importante el desarrollo de estrategias sólidas para el manejo de pacientes anticoagulados durante la anestesia neuroaxial (Fonseca et al., 2020).

Capítulo II

Revisión bibliográfica

Concepto y clasificación de los Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes orales son nuevos medicamentos que inhiben directamente un factor de coagulación activado y son usados para la prevención y tratamiento de la trombosis en múltiples contextos cardiovasculares. Se clasifican en dos grupos: inhibidores directos del factor Xa orales (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán) e inhibidores directos de la trombina (dabigatrán). Son fármacos relativamente nuevos, el primero en ser aprobado por la FDA fue el dabigatrán, en el año 2010, seguido de rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán en los siguientes años (Stepanović y Nastic, 2020).

Se han convertido en alternativas atractivas al tradicional tratamiento estándar de anticoagulación (antagonistas de la vitamina K), sobre los cuales presentan ciertas ventajas como: seguimiento menos frecuente con menores requisitos de monitorización, disminución de las interacciones farmacológicas y alimentarias, vida media más corta e inicio de acción más rápido, lo cual juega un papel fundamental en el período perioperatorio (Zamora et al., 2018).

Indicaciones:

Como afirma Chen et al. (2020), las indicaciones de los NACOs son las siguientes:

Dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán: Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y embolia en la fibrilación auricular no valvular (FANV), profilaxis y tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP).

Betrixabán: Trombopprofilaxis prolongada en pacientes hospitalizados con enfermedad médica aguda con riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).

Rivaroxabán: En combinación con aspirina se usa para reducir eventos cardiovasculares importantes en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica (EAC) o enfermedad arterial periférica. Es el único NACO que tiene como indicación oficial la prevención de eventos aterotrombóticos luego de un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados (bien sea en combinación con aspirina sola o aspirina y clopidogrel).

Así mismo White y Coons (2021) mencionan que rivaroxabán, apixabán y dabigatrán se han aprobado para la profilaxis de TEV durante la cirugía ortopédica.

Descripción de los NACOs: Farmacología, eficacia, efectos adversos, contraindicaciones

Etexilato de dabigatrán. Es un profármaco del dabigatrán, inhibidor directo competitivo de la trombina que evita la interacción de la misma con diferentes sustratos. La trombina permite la conversión del fibrinógeno en fibrina, estimula las plaquetas y activa los factores V, VIII y XI, por lo que, al ser inhibida se evita la formación de coágulos. Ha sido aprobado para la profilaxis de la TVP en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla (Narouze et al., 2018).

Perfil farmacocinético: Tras la administración oral, el etexilato de dabigatrán se absorbe y se convierte en dabigatrán gracias a la acción de las esterasas plasmáticas y hepáticas. Tiene una biodisponibilidad oral sin impacto por la ingesta de alimentos del 3-7% y su unión a proteínas plasmáticas es de 35%. Su eliminación está representada por la excreción renal del fármaco inalterado en un 80% (Stepanović y Nastic, 2020). Después de la administración, sus niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 2 a 4 horas y tiene una vida media de eliminación de 12 a 17 horas, la cual puede incrementar hasta 28 horas en insuficiencia renal grave (Fonseca et al., 2020).

Acorde a lo expuesto por Horlocker et al. (2018), en el tratamiento de TEV y TEP, en la prevención de TEV y TEP recurrentes y en la prevención de la embolia sistémica en FANV se usa una dosis de 150 mg. dos veces al día, la cual se recomienda ajustar en caso de insuficiencia renal. Así mismo, en la prevención de TEV después de un reemplazo total de rodilla o cadera, se administra la primera dosis oral de dabigatrán de 110 mg. el primer día del postquirúrgico, luego 220 mg. dos veces al día en los días posteriores. En estos pacientes se recomienda una reducción de la dosis con la presencia de un Clearance de Creatinina (CrCl) entre 30 y 50ml/min, edad mayor a 75 años o uso concomitante con inhibidores de la glicoproteína P.

Eficacia: RE-LY es un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico que incluyó 18113 pacientes en donde se comparó el etexilato de dabigatrán (110 mg. o 150 mg. dos veces al día) con la warfarina, confirmando su eficacia en la prevención del accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con FANV. Al usar la dosis más alta de dabigatrán, se logró una reducción del riesgo en un 35% en comparación con la warfarina, y a pesar de que la hemorragia intracraneal fue menor con dabigatrán, la hemorragia gastrointestinal mayor incrementó un 50% en comparación con la warfarina (Connolly et al., 2009; Connolly et al., 2010).

En otros ensayos aleatorizados, doble ciego como RE-MODEL, RE-NOVATE y RE-NOVATE II, se demuestra que la enoxaparina y el etexilato de dabigatrán comparten una eficacia similar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de reemplazo de cadera o rodilla sin diferencias significativas en el riesgo de hemorragia (Burness y McKeage, 2012).

Los estudios multicéntricos, aleatorizados y doble ciego RECOVER I Y RECOVER II incluyeron 5153 pacientes y en ellos se comparó el dabigatrán con la warfarina en la prevención del TEV recurrente en pacientes con TEV agudo, observando una eficacia

similar en ambos grupos, sin embargo, las tasas de hemorragia variaron, siendo de 0,9% en el grupo de dabigatrán y de 1,8% en el grupo de warfarina (Schulman et al., 2013).

Efectos adversos: Los efectos adversos más frecuentes son dispepsia, mareos, disnea y edema periférico. En comparación con warfarina, la tasa de hemorragia gastrointestinal es significativamente mayor con dabigatrán (Stepanović y Nastic, 2020).

Contraindicaciones: En general todos los NACOs se contraindican al existir sangrado activo y factores de riesgo de sangrado mayor, embarazo o lactancia, antecedentes de trombosis con síndrome antifosfolípido, pacientes que son triple positivo (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti beta 2-glicoproteína I). Se recomienda tener precaución si los NACOs se usan con otros anticoagulantes o medicamentos que interfieren con la coagulación, incluidos los AINE y los antiagregantes plaquetarios, debido al incremento del riesgo de sangrado.

En particular, el dabigatrán se debe evitar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml / min) y al usar simultáneamente inhibidores potentes de la glucoproteína P (Ej. Ciclosporina, itraconazol) e inductores de la glucoproteína P (Ej. Carbamacepina, fenitoína, rifampicina) (Stepanović y Nastic, 2020).

Rivaroxabán. Se usa para prevenir la TVP después de la cirugía de artroplastia total de rodilla, así como para la prevención primaria de la TEV después de la cirugía electiva, la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV y la prevención y el tratamiento de la TEV recurrente y embolia pulmonar (Fonseca et al., 2020).

Perfil farmacocinético: Luego de ser administrado por vía oral, es absorbido casi en su totalidad de forma muy rápida. Con una dosis de 10 mg., su biodisponibilidad oscila entre 80% y 100% sin cambios significativos por la presencia o ausencia de alimentos, sin

embargo, al usar dosis mayores (15 mg. – 20 mg.), se recomienda que se administre con alimentos debido a que se ha observado una disminución de la absorción y biodisponibilidad en ayunas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. Se une a proteínas plasmáticas entre 90 y 95%, la vía de excreción renal representa el 33%, seguida de la eliminación a través de las heces (28%), solo el 33% del fármaco se elimina de forma inalterada, el resto lo hace a través de metabolitos inactivos. Tiene una vida media de eliminación de 5 a 9 horas, sin embargo, en los ancianos la vida media puede extenderse de 11 a 13 horas (Stepanović y Nastic, 2020).

Según lo expuesto por Horlocker et al (2018) se recomienda una dosis de 20mg. dos veces al día en la prevención de embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención o recurrencia de TEV o TEP. Se administran 15 mg. dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg. una vez al día para el tratamiento de TEV y TEP. Después de cirugía ortopédica se inicia una dosis de 10mg. una vez al día de 6 a 10 horas luego de la cirugía para la prevención de TEV. En pacientes que presentan FANV con CrCl de 15 a 30ml/min se recomienda una reducción de la dosis a 15 mg. una vez al día.

Eficacia: El ROCKET-AF es un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego que incluyó 14264 pacientes, en el que se evidenció que el rivaroxabán disminuyó en un 21% la embolia sistémica y el ictus en pacientes con FANV comparado con la warfarina. Adicionalmente se observó una disminución en las hemorragias intracraneales con tasas de 0,5% y 0,7% para rivaroxabán y warfarina respectivamente, no obstante, los eventos de hemorragia gastrointestinal importantes fueron mayores con el uso de rivaroxabán, con una tasa de 2% frente a 1,4% de la warfarina (Patel et al., 2011).

El ensayo SELECT-D (ensayo piloto aleatorizado, multicéntrico) incluyó a 406 pacientes y su objetivo fue comparar la eficacia de rivaroxabán y dalteparina en pacientes con cáncer activo y TEV. Se encontró un efecto beneficioso con el uso de rivaroxabán con

respecto a la recurrencia de TEV comparado con dalteparina, con una tasa de 4% con rivaroxabán y del 11% con dalteparina. La hemorragia mayor fue del 6% con rivaroxabán y del 4% con dalteparina, y el sangrado no mayor clínicamente relevante (CRNM) fue igualmente mayor con el uso de rivaroxabán en comparación con dalteparina (13% y 4% respectivamente) (Young et al., 2018).

Los estudios aleatorizados, abiertos y multicéntricos EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE incluyeron 3449 y 4845 pacientes respectivamente, en ellos se encontró una eficacia similar para rivaroxabán y Heparina de bajo peso molecular (HBPM) / Antagonista de vitamina K (AVK) en la tasa de recurrencia de TEV en pacientes con TVP sintomática y embolismo pulmonar. Además, se evidenció una menor tasa de sangrado en pacientes tratados con rivaroxabán (incidencia de 1% versus 1,7%) (Chan y Weitz, 2019).

En el programa RECORD conformado por cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, se incluyeron 12729 pacientes y se logró demostrar que el rivaroxabán es tan eficaz como la enoxaparina en la prevención de TEV después de una artroplastia total de cadera / rodilla con una incidencia baja de episodios hemorrágicos graves (Chan y Weitz, 2019).

Efectos adversos: el más común es el sangrado. Otros efectos adversos como náuseas, aumento de valores de enzimas hepáticas, prurito, erupciones cutáneas e insuficiencia renal pueden producirse tras el uso de rivaroxabán (Stepanović y Nastic, 2020).

Contraindicaciones: No debe usarse en pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa, condiciones que supongan un riesgo hemorrágico mayor, enfermedad hepática y CrCl <15 ml / min. Se debe evitar la coadministración de rivaroxabán con inhibidores potentes de CYP3A4 y glucoproteína P (Ej. Itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH), tener precaución con el uso concomitante de rivaroxabán con inductores potentes de la glicoproteína P y CYP3A4 (Ej., Rifampicina, fenitoína,

carbamazepina) y en pacientes con insuficiencia renal y coadministración de inhibidores débiles / moderados de CYP3A4 (Ej. verapamilo, amiodarona, diltiazem, azitromicina y eritromicina), en estos casos debe considerarse su uso sólo si los beneficios superan los riesgos (Stepanović y Nastic, 2020).

Apixabán. Fue aprobado para anticoagulación en fibrilación auricular no valvular y ha sido indicado para trombotilaxis en cirugías de cadera y rodilla (Fonseca et al., 2020).

Perfil farmacocinético: Según Stepanović y Nastic (2020) se absorbe rápidamente, no interactúa con los alimentos y con una dosis de 10 mg., su biodisponibilidad es del 50%. Al usar dosis mayores a 25 mg., la absorción disminuye por disolución y la biodisponibilidad se reduce. El 87% se une a proteínas plasmáticas, solo el 25% se elimina por los riñones y el 75% tiene metabolismo hepático y biliar excretándose por el intestino. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen en 3 horas, con una vida media de 12 horas aproximadamente, y se requieren 2 dosis diarias. La vida media puede aumentar hasta 17,5 horas en presencia de insuficiencia renal moderada a grave.

La dosis recomendada es de 5mg. dos veces al día para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en la FANV. Luego de la cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla se administra una dosis de 2.5 mg. dos veces al día y se inicia de 12 a 24 horas después de la cirugía. En el tratamiento de TEV o EP se emplea una dosis inicial de 10 mg. dos veces al día durante 7 días, seguida de 5 mg. dos veces al día. Para la prevención posterior de TEV y TEP recurrentes, se recomienda una dosis de 2,5 mg. dos veces al día (Horlocker et al., 2018).

Eficacia: El ARISTOTLE es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico que incluyó a 18201 pacientes, cuyos resultados mostraron que la administración de 5 mg. de apixabán dos veces al día redujo la embolia sistémica o el ictus en un 21% en pacientes

con FANV en comparación con la warfarina. En cuanto a las hemorragias mayores, hubo una reducción del 31% en comparación con warfarina con una tasa de 2.13% respecto a 3.09% con warfarina. Adicionalmente, una de las ventajas sobre otros NACOs fue la presencia de menos episodios de hemorragia gastrointestinal, lo que sugiere que se puede preferir apixabán sobre dabigatrán y rivaroxabán en pacientes con riesgo de hemorragia digestiva (Hylek et al., 2014).

En el ADVANCE, constituido por ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, que incluyeron 8464 pacientes a quienes se les realizó reemplazo de rodilla/cadera, se demostró que el apixaban era más efectivo en comparación con la enoxaparina sin una mayor incidencia de sangrado (Raskob et al., 2012).

El AMPLIFY es un estudio aleatorizado, doble ciego que incluyó 5395 pacientes en el cual se demostró que apixaban no es inferior a la terapia con enoxaparina / warfarina en el tratamiento de adultos con TEV aguda durante 6 meses. En adición, se concluyó que apixabán es más seguro en comparación con el tratamiento anticoagulante tradicional con una incidencia menor de hemorragia mayor y CRNM (Greig y Garnock-Jones, 2016).

El CARAVAGGIO es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y abierto que incluyó a 1168 pacientes en el que se evidenció que la recurrencia de TEV fue del 5,6% con apixaban y del 7,9% en el grupo de dalteparina en pacientes con cáncer y TVP aguda proximal y / o TEP. La hemorragia mayor fue del 3,8% en el grupo de apixaban y del 4,0% en el grupo de dalteparina, y la incidencia de hemorragia digestiva mayor fue de 1,7% con dalteparina versus 1,9% con apixaban (Agnelli et al., 2020).

Efectos adversos: Al igual que con rivaroxabán, el efecto adverso más común es el sangrado, sin embargo, se han reportado otros efectos adversos menos comunes como náuseas, anemia, reacciones cutáneas y aumento de enzimas hepáticas (Stepanović y Nastic, 2020).

Contraindicaciones: No debe usarse en pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa, condiciones en las que exista un riesgo hemorrágico mayor, en uso concomitante con inhibidores duales potentes de CYP3A4 y la glicoproteína P (Ej. Itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir o claritromicina) y no se recomienda la coadministración con inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P (Ej. Rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital) (Stepanović y Nastic, 2020).

Edoxabán. Es también un inhibidor del factor Xa reversible altamente selectivo.

Perfil farmacocinético: Tras su administración, se absorbe en 1-3 horas alcanzando una biodisponibilidad del 61%. Puede tomarse en ayunas o con alimentos. La unión a proteínas plasmáticas es del 55% y la eliminación se produce sin cambios en un 73%, alcanzando la excreción renal un porcentaje de 35% y por las heces un porcentaje de 62% (Stepanović y Nastic, 2020). Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 1 a 2 horas y la vida media de eliminación puede variar de 8,75 a 14 horas (Fonseca et al., 2020).

Se usa una dosis de 60 mg. una vez al día en la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y el tratamiento de TEV y TEP. La dosis debe reducirse a 30mg. en pacientes con un CrCl de 15 a 49 ml/min o pesos corporales menores a 60kg (Horlocker et al., 2018).

Eficacia: En el ENGAGE AF-TIMI 48, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego multicéntrico que incluyó 21105 pacientes, se logró demostrar que el edoxabán a una dosis de 30 mg. y 60 mg. una vez al día, tiene una eficacia similar a la warfarina en la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con FANV, con una tasa de 1,29% en los pacientes con warfarina frente al 1,00% con dosis de edoxabán de 60 mg. y 1,79% con dosis de edoxabán de 30 mg. Así mismo se observó que la dosis más baja de edoxabán redujo significativamente los episodios hemorrágicos graves en un 53%,

en tanto la dosis más alta redujo los episodios hemorrágicos graves en un 20% en comparación con la warfarina (Ruff et al., 2015).

El ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico HOKUSAI VTE CANCER incluyó 1050 pacientes y comparó la eficacia y seguridad de edoxabán a una dosis de 60 mg. una vez al día versus dalteparina subcutánea a una dosis de 200 UI / kg una vez al día durante 1 mes, luego 150 UI / kg una vez al día, durante 6-12 meses en pacientes con cáncer con TEP agudo o TVP proximal, demostrando una eficacia y seguridad similares en ambos grupos. La incidencia de recurrencia de TEV fue del 7,9% con edoxabán versus 11,3% con dalteparina. En cuanto a la tasa de hemorragia mayor, ésta fue más elevada con edoxabán alcanzando un 6,9% en comparación con un 4% para dalteparina (Raskob et al., 2018).

Efectos adversos: De acuerdo a Stepanović y Nastic (2020), el efecto adverso más frecuente es el sangrado, pero existen otros efectos adversos que se pueden presentar con menor frecuencia como anemia, náuseas y reacciones cutáneas.

Contraindicaciones: No debe usarse en pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa o que presenten un riesgo hemorrágico mayor. Por ser un sustrato de la glicoproteína P, se recomienda una reducción del 50% de la dosis al administrarlo con inhibidores potentes de la misma (Ej., Itraconazol, voriconazol, eritromicina) (Stepanović y Nastic, 2020).

Un dato muy curioso es que el edoxabán se ha asociado con una eficacia relativa más baja en comparación con la warfarina en pacientes con FANV con CrCl mayor a 95 ml / min, trayendo como consecuencia un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, es por ello que algunos autores recomiendan evitar el uso del mismo en estos pacientes (Horlocker et al., 2018).

Betrixabán. Es el más reciente de los NACOs y muestra características farmacocinéticas particulares que lo diferencian de los demás, como un aclaramiento renal reducido y un metabolismo hepático mínimo, lo cual lo hace muy conveniente para pacientes con enfermedades agudas (Horlocker et al., 2018).

Perfil farmacocinético:

Posterior a la administración, presenta una absorción rápida, con una biodisponibilidad de aproximadamente 34% y una concentración plasmática máxima a las 3-4 h. Si la administración se realiza con alimentos grasos, disminuye la biodisponibilidad. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 60% y tiene la vida media más larga en comparación con otros NACOs, por lo que se administra una vez al día. Se elimina en su mayoría sin metabolizar, alcanzando una excreción intestinal del 85% y una excreción renal del 5 al 11% (Stepanović y Nastic, 2020). Su vida media de eliminación es de 37 horas, mientras que los efectos farmacodinámicos son evidentes en 19 a 27 horas (Fonseca et al., 2020).

El tratamiento en la profilaxis de la TEV en pacientes adultos hospitalizados por una enfermedad médica aguda con riesgo de tromboembolismo se inicia con una dosis única de 160 mg., seguida de 80 mg. una vez al día (Horlocker et al., 2018).

Eficacia: El APEX, un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico que incluyó a 7513 pacientes, comparó betrixabán con enoxaparina para la profilaxis trombótica en pacientes hospitalizados por una enfermedad médica aguda con factores de riesgo para TEV, encontrando que la enoxaparina subcutánea administrada durante aproximadamente 10 días tenía menor eficacia en comparación con el betrixabán oral administrado durante aproximadamente 40 días. Por otro lado, el riesgo de hemorragia mayor fue similar entre los dos fármacos, no obstante, el riesgo combinado de hemorragia mayor y hemorragia CRNM fue mayor con betrixabán (Lekura y Kalus, 2018).

Contraindicaciones: No debe usarse en sujetos con hemorragia activa clínicamente significativa y condiciones que supongan un riesgo hemorrágico mayor; además se debe reducir la dosis de betrixabán con el uso concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (p. Ej. Amiodarona, azitromicina, verapamilo, claritromicina), debido al riesgo mayor de sangrado (Stepanović y Nastic, 2020).

Tabla 1.

Características farmacocinéticas de los NACOs

Características	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Betrixabán
Objetivo	Trombina (IIa)	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilidad	3-7%	15 mg / 20 mg: 66% sin comida, 80-100% con comida	50%	62%	34%
Máxima actividad	2 h	2-4 h	3-4 h	1-2 h	3-4 h
Vida media	12-17h	5-9 h	12 h	10-14 h	19-27 h
Unión a proteínas	35%	92-95%	87%	55%	60%
Frecuencia de dosificación	Dos veces al día	Una o dos veces al día	Dos veces al día	Una vez al día	Una vez al día
Interacciones	Glicoproteína P	CYP3A4 / Glicoproteína P	CYP3A4 / Glicoproteína P	Glicoproteína P	Glicoproteína P
Eliminación renal	80%	33%	25%	35%	5-11%

Nota. Adaptado de “Direct oral anticoagulants – a new chapter in anticoagulation therapy”(p. 256), por

Stepanović y Nastic, 2020, *Arh. Farm.*

Uso de NACOs en situaciones especiales:

Es muy importante tomar en cuenta las comorbilidades del paciente, principalmente las que afectan la exposición sistémica de los NACOs, con la finalidad de evitar la ocurrencia de episodios trombóticos o hemorrágicos.

Insuficiencia renal. En la enfermedad renal crónica (ERC), los pacientes que reciben NACOs presentan ciertas modificaciones en los parámetros farmacocinéticos: Disminución del aclaramiento, disminución de la unión a proteínas y alteración del Vd (volumen de distribución). Sumado a esto, los sujetos con disminución de la función renal tienen mayor riesgo de episodios hemorrágicos y tromboembólicos, y aproximadamente el 18% de este grupo de pacientes presentan FA concomitante (White y Coons, 2021).

Según Chen et al. (2020) todas las terapias con NACOs son eliminadas por los riñones en distintos grados, por lo que el porcentaje de eliminación renal varía de acuerdo al medicamento empleado, así el dabigatrán es el más eliminado por vía renal, responsable del 80% de su vía de aclaramiento, seguido de edoxabán con un 50%, rivaroxabán con un 35%, apixabán con 27% y betrixabán con 11%, por lo tanto se deben tener en cuenta las alteraciones en el aclaramiento renal al momento de indicar y dosificar estos fármacos, y se recomienda realizar un control de la función renal al menos una vez al año posterior al inicio de la terapia anticoagulante.

El dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán deben someterse a una disminución de la dosis en caso de insuficiencia renal y no deben indicarse en caso de insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml / min}$). El uso de rivaroxaban en enfermedad renal crónica grave es muy controvertido, a pesar de que en la etiqueta se indica que rivaroxabán se puede utilizar en pacientes en diálisis con una disminución de la dosis, las principales guías y consensos no recomiendan el uso de rivaroxabán en pacientes con ERC en estadio 5 o en diálisis.

El apixabán y el betrixabán tienen el menor porcentaje de eliminación renal y por lo tanto podrían ser los NACOs de elección en la insuficiencia renal grave. De acuerdo a los datos de prescripción aprobados por la FDA, apixaban no requiere una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y en hemodiálisis. El ajuste de la dosis de apixaban, debe cumplir al menos 2 de las siguientes características: Edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, creatinina en suero $\geq 1,5$ mg. / dL. El betrixabán es un fármaco con escaso aclaramiento renal, siendo su principal vía de eliminación el sistema hepatobiliar, no obstante, no hay evidencia sólida para recomendar o contraindicar este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (White y Coons, 2021).

La FDA (Food and Drug Administration) emitió una advertencia acerca del uso de edoxabán en pacientes con función renal normal ($\text{CrCl} > 95$ ml /min), debido a que muestra una disminución en la eficacia al compararlo con la warfarina.

En Europa se recomienda evitar los NACOs con $\text{CrCl} < 15$ ml / min, disminuir la dosis con un CrCl de 15 a 30 ml / min y administrar la dosis estandar para $\text{CrCl} > 30$ ml / min. Estudios recientes que sugieren que hasta el 32% de los pacientes experimentan una dosificación inapropiada de NACOs, siendo la más frecuente la dosificación subterapéutica en pacientes con enfermedad renal, con las consecuencias que esto puede acarrear. En resumen, los NACOs son seguros y eficaces en pacientes con ERC moderada (CrCl 30 a 50 ml / min) (Chen et al., 2020).

Insuficiencia hepática. Chen et al (2020) menciona que la biotransformación de los NACOs se ve afectada en distintos grados al existir una disfunción hepática, por esta razón es importante realizar un análisis de sangre para evaluar la función hepática y los parámetros de coagulación antes de iniciar y periódicamente durante el tratamiento con NACOs.

El apixabán depende en gran medida del metabolismo hepático para su eliminación, constituyendo el 75% de su vía de eliminación, seguido de rivaroxabán con un 65%, edoxabán con un 50%, dabigatrán con un 20% y betrixabán con un 18%. Las enzimas del citocromo P450 (CYP) son requeridas por rivaroxabán y apixabán para su metabolismo, por otro lado, dabigatrán y edoxabán requieren un metabolismo de CYP casi nulo. En el caso de betrixabán, la eliminación hepática es mínima, no es metabolizado por las enzimas CYP y tampoco participa en su inducción o inhibición.

Las restricciones para el uso de NACOs en la insuficiencia hepática se basan en la clasificación de Child-Pugh (Tabla 2), la cual evalúa la gravedad de la insuficiencia hepática tomando en cuenta alteraciones clínicas y bioquímicas. Todos los NACOs pueden usarse en pacientes con insuficiencia hepática leve sin ajustar la dosis. Dabigatrán, apixabán y edoxabán son opciones válidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no requieren ajustes de dosis (Chen et al., 2020).

Tabla 2.

Recomendaciones de NACOs basadas en el grado de insuficiencia hepática

NACOs	Contraindicado	Usar con precaución	Sin reducción de dosis
Dabigatrán	Child-Pugh C	Child-Pugh B	Child-Pugh A
Rivaroxabán	Child-Pugh B o C	N/A	Child-Pugh A
Apixabán	Child-Pugh C	Child-Pugh B	Child-Pugh A
Edoxabán	Child-Pugh C	Child-Pugh B	Child-Pugh A
Betrixabán	*Child-Pugh B o C	N/A	Child-Pugh A

N/A: No aplica

* No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática (no se ha estudiado).

Nota. Adaptado de “Direct Oral Anticoagulant Use: A practical Guide to Common Clinical Challenges” (p. 8), por Chen et al, 2020, *Journal of the American Heart Association*, 9 (0).

Pesos corporales extremos: Debido a que los pesos extremos se relacionan con cambios fisiológicos que modifican la depuración de los NACOs, es importante estudiar adecuadamente la estrategia de dosificación en estos pacientes. En los pacientes obesos se producen alteraciones farmacocinéticas como modificaciones del Vd y del aclaramiento, esto debido a la mayor proporción de grasa corporal e incremento del tamaño de los órganos. Cabe mencionar que, en este grupo de sujetos, el riesgo de desarrollar fibrilación auricular y TVP es mayor (White y Coons, 2021).

De acuerdo a un análisis de los ensayos realizados por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, los NACOs se consideran seguros en pacientes ≤ 120 kg o índice de masa corporal (IMC) ≤ 40 kg / m² a dosis estándar y se recomienda evitar su uso en pacientes > 120 kg o IMC > 40 kg / m² (Martin et al., 2016). Sin embargo, de acuerdo a otras bibliografías, rivaroxabán y apixabán se pueden usar con precaución y betrixabán, edoxabán y dabigatrán se deben evitar en este último grupo de pacientes (Chen et al., 2020). Entre rivaroxabán y apixabán, la evidencia sugiere que se podría preferir apixabán debido a que se ha demostrado una menor incidencia de hemorragia mayor (White y Coons, 2021).

En el otro extremo, los pacientes con pesos menores a 60 kg, se acompañan comúnmente de situaciones como edad avanzada, fragilidad e insuficiencia renal, a su vez, la función renal muchas veces es sobreestimada debido a la menor masa muscular, todas estas características pueden conducir a efectos adversos a la hora de usar NACOs en esta población. Se debe considerar disminuir las dosis en pacientes menores de 60 kg con el uso de edoxabán y apixabán debido a una mayor exposición sistémica, se recomienda evitar dabigatrán, y no hay datos disponibles para rivaroxabán y betrixabán (Chen et al., 2020).

Monitorización:

En cuanto a la monitorización o supervisión de los NACOs se sabe que están diseñados para administrarse sin un monitoreo de rutina, pero existen ciertas situaciones en las que la determinación de su actividad anticoagulante puede resultar útil, entre estas tenemos la evaluación de la adherencia, la detección de acumulación o sobredosis, la identificación de los mecanismos de sangrado y la evaluación de su actividad antes de la cirugía o intervención. No existe un método aprobado por la FDA para monitorear el efecto anticoagulante de los NACOs. (Mateo., 2013)

Según Anton et al (2019) para evaluar cualitativamente la actividad anticoagulante, se puede utilizar el tiempo de protrombina para los inhibidores del factor Xa y el tiempo de tromboplastina parcial activado (aTTP) para las concentraciones plasmáticas del fármaco, el tiempo de trombina diluido y tiempo de ecarina para evaluar directamente los efectos de la anticoagulación. Sin embargo, las pruebas cuantitativas no tienen un papel clínico establecido, ya que no se han estandarizado rangos terapéuticos. El dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán prolongan el tiempo de protrombina más que apixabán. De hecho, debido a que el apixabán tiene un efecto tan limitado sobre el tiempo de protrombina, se necesitan ensayos de anti-factor Xa para evaluar su actividad.

De acuerdo a Horlocker et al (2018) el rivaroxabán prolonga el cociente internacional normalizado (INR) en una forma dependiente de la dosis, sin embargo, no se ha observado fiabilidad en los resultados debido a una importante variabilidad interensayo dependiente del reactivo utilizado. El tiempo de protombina (TP) puede proporcionar información cualitativa y el aTTP es incluso menos sensible, no es adecuado para evaluar cualitativa y cuantitativamente los efectos de rivaroxaban. Al igual que con apixabán, edoxabán, y betrixabán, el mejor método para evaluar rivaroxabán es el uso de ensayos cromogénicos antifactor Xa.

El tiempo de trombina (TT) y el TT diluido (dTT) son los más adecuados para controlar el dabigatrán, sin embargo, pueden no estar fácilmente disponibles en muchas instituciones. El TP y el INR no tienen una correlación confiable con los niveles plasmáticos de dabigatrán por lo que no se recomiendan para su monitorización. En el caso del aTTP, éste se prolonga con una correlación dependiente de la dosis, pero no de una forma lineal y se ha observado una considerable variabilidad entre los diferentes ensayos e individuos, por lo que solo podría usarse para proporcionar información cualitativa rápida en situaciones de emergencia (Horlocker et al., 2018).

Tabla 3.

Monitoreo de laboratorio NACOs

Medicamento	aTTP	TT	TP	Niveles AntiFXa	Concentración en plasma	dTT	ECT	CBC	CMP
Dabigatrán	X	X	X		X	X	X	X	X
Rivaroxabán			X	X	X			X	X
Apixabán			X	X	X			X	X
Edoxabán			X	X	X			X	X
Betrixabán				X	X			X	X

aTTP: tiempo de tromboplastina parcial activado, **CBC:** hemograma completo, **CMP:** panel metabólico completo, **dTT:** tiempo de trombina diluida, **ECT:** tiempo de ecarina trombina, **FXa:** factor X activado, **TP:** tiempo de protrombina, **TT:** tiempo de trombina.

Nota. Adaptado de "The European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation" (p.6), por Steffel et al, 2018, Eur Heart, 9.

Así mismo la monitorización basada en la vida media de los NACOs es importante cuando se considera la duración de la interrupción del tratamiento antes de los procedimientos electivos (Ver tabla 4).

Tabla 4.

Momento recomendado para la interrupción de los NACOs antes de procedimientos electivos o cirugía

NACOs	Aclaramiento de creatinina, ml / min	Momento de la interrupción antes de procedimientos electivos o cirugía		
		Bajo riesgo de sangrado	Moderado riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Dabigatrán	30-49 o >50	Sin interrupción de dosis	Si el aclaramiento de creatinina es >50 ml / min, última dosis 2 días antes; si es de 30 a 49 ml / min, última dosis 3 días antes	Si el aclaramiento de creatinina es >50 ml / min, última dosis 3 días antes; si es de 30 a 49 ml / min, última dosis 5 días antes
Apixabán	>30	Sin interrupción de dosis	Última dosis 2 días antes	Última dosis 3 días antes
Edoxabán	>30	Sin interrupción de dosis	Última dosis 2 días antes	Última dosis 3 días antes
Rivaroxabán	>30	Sin interrupción de dosis	Última dosis 2 días antes	Última dosis 3 días antes
Explicaciones				
Definiciones		Procedimientos con riesgo mínimo de hemorragia mayor	Procedimientos con riesgo hemorrágico mayor < 2% a las 48 h	Procedimientos con mayor riesgo de hemorragia > 2% a las 48 horas si la localización del sangrado puede causar complicaciones graves
Procedimientos		Procedimientos dentales (p. Ej., Extracciones dentales simples, procedimientos de endodoncia, raspado o limpieza	Procedimientos endoscópicos gastrointestinales con biopsias, angiografía coronaria u otros procedimientos cardíacos,	Cirugía mayor como cirugía intracraneal o espinal, cirugía ortopédica torácica, abdomino pélvica, vascular

subgingival), extracción de cataratas, procedimientos dermatológicos (p. Ej., Biopsia de piel), procedimientos endoscópicos gastrointestinales sin biopsias	extracción de cataratas	y cardíaca o cualquier cirugía que requiera anestesia neuroaxial
---	----------------------------	--

Nota. Adaptado de " Non-label dosage of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse results"

(p.6), por Steinberg BA, Shrader P., Thomas L., et. Al, 2016, Journal of the American College of Cardiology, 68 (24)

En ORBIT AF-II (Registro de resultados para un tratamiento mejor informado de la fibrilación auricular-II), limitado al mercado de EE. UU., el 87% de los pacientes tenían la dosis indicada en la etiqueta, pero en el 13% restante, la infradosificación fue 3 veces más común que la sobredosis. La sobredosis de NACOs se asoció con un aumento de la mortalidad por todas las causas en comparación con las dosis recomendadas. La infradosificación se asoció con un aumento de complicaciones cardiovasculares. La dosificación extraoficial fue mayor en pacientes mayores, mujeres, pacientes con puntajes más altos de accidente cerebrovascular y hemorragia y pacientes que no fueron tratados por electrofisiólogos cardíacos (Steinberg et al., 2016).

Transición Anticoagulante

De forma similar que con todos los medicamentos de alto riesgo, los nuevos anticoagulantes orales van a requerir una transición en ciertas situaciones, ya sea hacia o fuera de la terapia con NACOs. Dos transiciones comunes incluyen escenarios como: cambio entre anticoagulantes y manejo periprocedimiento (Kovacs et al.,2015).

Cambio entre anticoagulantes. Como mencionó Chen et al. (2020) no es infrecuente precisar de la transición de un anticoagulante a otro debido al costo, condiciones comórbidas,

preferencia del paciente, hospitalización, complicaciones trombóticas y hemorrágicas o procedimientos quirúrgicos. Existen cinco situaciones que componen cambios de terapia de uno a otro anticoagulante:

1. Antagonistas de vitamina K a NACOs
2. NACOs a Antagonistas de vitamina K
3. NACOs a NACOs
4. NACOs a anticoagulante parenteral
5. Anticoagulante parenteral a NACOs

Para todos los escenarios, es necesaria la evaluación del perfil farmacocinético y farmacodinámico de cada medicamento (INR para AVK o tiempo de tromboplastina parcial activada para heparina no fraccionada, etc.), así como la función renal de los pacientes. Por último, es muy importante limitar la interrupción de la anticoagulación terapéutica durante la transición para minimizar el riesgo de aterotrombosis, en ciertos casos, esto requiere la superposición de los 2 anticoagulantes.

Para la transición entre AVK y NACOs y viceversa, es necesario la medición de INR. Al hacer la transición de un AVK a un NACOs es muy importante la vida media del AVK para guiar la terapia, dado que la warfarina es el principal AVK con una vida media de 36 a 48 horas, es aconsejable suspender la warfarina y verificar el INR al menos 3 días después, y se debe iniciar NACOs una vez que el INR es ≤ 2 . Al convertir de un NACOs a un AVK, se deben administrar NACOs concomitantemente con AVK debido al conocido inicio lento de acción de los AVK (5-10 días). Se debe volver a controlar entre los días 3 y 5 de la terapia con warfarina. El INR debe comprobarse justo antes de la dosis del NACO debido a su capacidad para elevar los valores del mismo, al menos el primer mes hasta que se logre la estabilidad del INR (≥ 3 de INR) (Albaladejo et al., 2015).

Tabla 5.*Algoritmo para cambiar entre anticoagulantes*

De:	Hacia:	Acción:
AVK	NACOs	Detenga AVK e inicie NACOs una vez que el INR sea <2 o el límite de INR inferior de rango terapéutico. Se justifica la medición de INR antes y después del inicio de NACOs ya que el NACOs puede elevar falsamente los INR.
Dabigatran	AVK	CrCl > 50 ml / min: iniciar AVK y detener dabigatrán 3 días después. CrCl 31 a 50 ml / min: iniciar AVK y detener dabigatrán 2 días después. CrCl 15 a 30 ml / min: iniciar AVK y detener dabigatrán 1 día después.
Rivaroxaban Apixaban	AVK	Iniciar AVK y detener NACOs 3 días después o para anticoagulación continua: Detenga NACOs e inicie HBPM y AVK en el momento en que NACOs debería ser tomado siguiente dosis, luego detenga la HBPM cuando el INR esté dentro del rango terapéutico.
Edoxaban	AVK	Iniciar AVK y detener NACOs 3 días después o para anticoagulación continua: Pacientes que toman 60 mg: reduzca edoxabán a 30 mg y comience con warfarina concomitantemente. Detenga edoxabán cuando INR > 2 Pacientes que toman 30 mg: reduzca edoxabán a 15 mg y comience con warfarina concomitantemente. Detenga edoxabán cuando INR ≥ 2
Betrixaban	AVK	Iniciar AVK y detener NACOs cuando INR > límite inferior del rango terapéutico
NACOs	NACOs	Detenga el régimen actual de NACOs y comience el nuevo agente NACOs en el hora de la próxima dosis de NACOs
NACOs	Anticoagulación Parenteral	Detenga la NACOs e inicie el anticoagulante parenteral al mismo tiempo que se habría administrado la siguiente dosis de NACOs
Anticoagulación Parenteral	NACOs	Intravenoso: iniciar NACOs 0 a 2 h después de detener la HNF Subcutáneo: Detenga la HBPM e inicie NACOs al mismo tiempo que la siguiente dosis de HBPM se habría administrado

CrCl: indica aclaramiento de creatinina de Cockcroft-Gault, **NACOs:** nuevos anticoagulantes orales, **INR:**

razón internacional normalizada, **HBPM:** heparina de bajo peso molecular, **HNF:** heparina no fraccionada,

AVK: antagonista de la vitamina K, * **Anticoagulante parenteral:** HBPM o HNF.

Nota. Adaptado de " Direct Oral Anticoagulant Use: Practical Guide to Common Clinical Challenges " (p.11), por Chen, A., Stecker, 2020, Journal of the American Heart Association, 9(0).

En cuanto al manejo periprocedimiento, es muy importante tomar en cuenta el riesgo quirúrgico (trombótico y hemorrágico), las características del paciente (comorbilidades, función renal, antecedentes hemorrágicos y edad), el perfil farmacocinético de los NACOs y

los medicamentos concomitantes que esté recibiendo el paciente. Generalmente no es necesario un puente entre procedimientos debido al rápido inicio de acción de los NACOs, no obstante, es sumamente necesario conocer el tiempo para mantener los regímenes antes y después de los procedimientos (Chen et al., 2020).

Interacciones farmacológicas:

Las ventajas terapéuticas de usar NACOs incluyen una respuesta anticoagulante más rápida y predecible, menos interacciones farmacológicas y una necesidad limitada de monitoreo de laboratorio de rutina. En comparación con la warfarina, se ha demostrado que los NACOs tienen una eficacia y seguridad comparables o mejoradas tanto en ensayos controlados aleatorios como en entornos del mundo real (Fox et al., 2012).

Como mencionó Wiggins et al (2020) las interacciones más comunes son las mediadas por la enzima citocromo P450 (CYP450) y / o la glicoproteína de permeabilidad del transportador (P-gp). Sin embargo, también se han implicado otros mecanismos de transporte en interacciones, incluido el transportador de entrada que regula la captación celular, la poliproteína transportadora de aniones orgánicos (OATP), el transportador de cationes orgánicos de entrada / salida (OCT) y el transportador de flujo de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Desde la perspectiva de las interacciones, los medicamentos pueden ser inductores o inhibidores de una o más de estas enzimas o proteínas transportadoras. Cuando ocurre la inhibición, existe una competencia directa entre los medicamentos, lo que resulta en un aumento de las concentraciones séricas de uno o ambos agentes. Por el contrario, la inducción da como resultado una disminución de las concentraciones séricas, lo que potencialmente reduce la eficacia de un medicamento.

Tabla 6.*Mecanismos comunes de interacciones farmacológicas*

Mecanismo	Descripción	Interacción de los NACOs con enzimas y transportadores CYP450				
		Apixabán	Betrixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Enzimas CYP450	<ul style="list-style-type: none"> Enzimas clave involucradas en el metabolismo de medicamentos seleccionados. Enzimas CYP450 comúnmente involucradas en interacciones farmacológicas: o CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5 	20% -25% metabolizado o por CYP3A4	<1% metabolizado o por CYP450	No es un sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas CYP450	<4% metabolizado por CYP3A4	50% metabolizado por CYP3A4
P-gP	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de la familia de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) codificada por la subfamilia B del cassette de unión a ATP (ABCB1) Una bomba de eflujo que minimiza la exposición de los tejidos a sustratos potencialmente dañinos y promueve su eliminación. 	Sustrato	Sustrato Posiblemente un inhibidor débil	Sustrato	Ninguna actividad	Sustrato

BCRP	<ul style="list-style-type: none"> • Un transportador de eflujo involucrado en el metabolismo y la captación de fármacos, cuyo objetivo principal es limitar la absorción intestinal de fármacos sustrato de baja permeabilidad y limitar la exposición de los sustratos a los órganos. 	Sustrato	Posiblemente un inhibidor débil	Ninguna actividad	Ninguna actividad	Sustrato
OATP	<ul style="list-style-type: none"> • Transportadores de afluencia pertenecientes a la superfamilia SLCO, de la cual, la superfamilia SLC22A está formada por los transportadores de aniones orgánicos (OAT) y los transportadores de cationes orgánicos (OCT) • Aunque se han identificado más de 300 miembros de la superfamilia de transportadores OATP (SLCO), solo se sabe que 11 se expresan en humanos 	Ninguna actividad	Ninguna actividad	Efecto inhibidor débil sobre OATP2B1 y OCT	Efectos inhibidores débiles sobre OATP1B1 \ OATP1B3. Efecto mínimo en OAT1, OAT3 y OCT2	Sustrato de OAT3

BCRP: proteína de resistencia al cáncer de mama, **CYP450:** citocromo P450, **NACOs:** nuevos anticoagulantes orales, **OATP:** poliproteína transportadora de aniones orgánicos, **P-gp:** glicoproteína de permeabilidad.

Nota. Adaptado de " Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants " (p.3), por Wiggins, S. Wiggins, 2020, Journal of the American college of cardiology, 75(11).

NACOs y agentes antiarrítmicos. La amiodarona es metabolizada por CYP3A4 y CYP2C8. Es un inhibidor de CYP3A4 y P-gp y también se sabe que inhibe CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6 en diferentes niveles. Existen estudios limitados de interacciones con NACOs y amiodarona.

En un estudio, Connolly (2009) señala lo siguiente:

“La dosis única de amiodarona (600 mg.) aumentó el área bajo la curva (AUC) de dabigatrán en un 58% y la C_{max} en un 50%. Aunque el mecanismo de la interacción no se comprende claramente, el aumento de la concentración de dabigatrán se mitigó con un aumento del 68% en el aclaramiento renal de dabigatrán. En el ensayo RE-LY (Evaluación aleatoria de la terapia de anticoagulación a largo plazo), aproximadamente el 21% de los pacientes inscritos recibieron dabigatrán en combinación con amiodarona sin que se observaran cambios significativos en los niveles plasmáticos. Por el contrario, otros datos han demostrado que los inhibidores de la P-gp, como la amiodarona, pueden aumentar el AUC de dabigatrán entre un 50% y un 200%. Es importante destacar que es probable que esta interacción tenga un mayor peso en el contexto de una función renal reducida”. (p.1143)

Al igual que con dabigatrán, la importancia de las interacciones con amiodarona y rivaroxabán se basa principalmente en la función renal. Aunque se observó un aumento de 1,36 veces en el AUC en pacientes sanos que recibieron rivaroxabán junto con amiodarona (200 mg. al día durante 3 días), esto no se consideró clínicamente significativo. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatina CrCl de 50 a 79 ml / min), el uso concomitante de rivaroxaban y amiodarona aumentó el AUC de rivaroxaban en 1,86 veces. Incluso con una reducción de la dosis de rivaroxabán (15 mg. al día), la coadministración en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 49 ml / min) resultó en un aumento de 1,61 veces en el AUC. Este efecto también se vio potenciado por el aumento de la edad (65 a 78 años), ya que el AUC de rivaroxabán entre aquellos con

insuficiencia renal leve a moderada aumentó 2,4 y 2,1 veces, respectivamente. Con una reducción adicional de la dosis de rivaroxabán (10 mg. al día), la interacción en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal leve a moderada redujo la exposición sistémica para ser equivalente a una dosis de 20 mg. en pacientes más jóvenes (Cheong et al., 2018).

La dronedarona se une en gran medida a proteínas y es un inhibidor moderado de CYP3A4 y P-gp, lo que la hace propensa a posibles interacciones con muchos NACOs. Según los estudios de farmacocinética, la exposición sistémica es entre un 73% y un 99% mayor cuando se coadministra dabigatrán con dronedarona en comparación con dabigatrán solo (Wiggins et al., 2020).

“En insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 50 ml / min), la terapia de combinación da como resultado una exposición a dabigatrán comparable a la observada en pacientes con insuficiencia renal grave. En un estudio prospectivo de 16 voluntarios sanos, la concentración valle de dabigatrán fue de 1,7 a 2,0 veces más alta cuando se coadministró dabigatrán (150 mg. dos veces al día) con dronedarona (400 mg. dos veces al día) durante 4 días. Es importante destacar que los estudios de cohortes retrospectivos sugieren una baja incidencia de hemorragia para esta interacción. Además, la interacción P-gp entre dabigatrán y dronedarona solo es relevante cuando los 2 agentes se ingieren juntos, porque es dabigatrán, no el metabolito activo, el sustrato de la P-gp. Cuando se administran dosis únicas y múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán, el AUC y la Concentración Máxima (C_{máx}) de dabigatrán aumentan en un 23% y un 9%, respectivamente”. (Gandhi., 2013, p. 414)

Recomendaciones para interacciones relacionadas con agentes antiarrítmicos y NACOs. No se recomienda un ajuste de dosis cuando se usa dabigatrán en combinación con amiodarona en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con

insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml / min}$), se debe evitar la combinación cuando se utilice para el tratamiento de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La combinación también debe evitarse en pacientes con fibrilación auricular no valvular con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml / min}$). Finalmente, también debe evitarse el uso de rivaroxabán en combinación con amiodarona si el CrCl es $< 80 \text{ ml / min}$. Para las personas que reciben tanto dabigatrán como dronedarona, lo ideal es que el dabigatrán se administre al menos 2 h antes de la dronedarona. Para pacientes con un CrCl entre 30 y 50 ml / min, la dosis de dabigatrán debe reducirse a 75 mg. dos veces al día. Por el contrario, el rivaroxabán debe evitarse en combinación con dronedarona a menos que el beneficio clínico supere el riesgo, especialmente en individuos con un CrCl entre 15 y 80 ml / min. Se recomienda una reducción de la dosis del 50% de edoxabán cuando se combina con dronedarona. Para aquellos que reciben betrixabán y dronedarona, la dosis de betrixabán debe reducirse (80 mg. una vez seguido de 40 mg. al día); entre aquellos con un $\text{CrCl} < 30 \text{ ml / min}$, el betrixabán debe evitarse por completo. Finalmente, apixaban no requiere ningún ajuste de dosis cuando se administra con dronedarona y es probablemente la mejor opción cuando se necesita un NACO (Gandhi et al., 2013).

NACOs y bloqueadores de los canales de calcio. El diltiazem y el verapamilo son inhibidores moderados a débiles de CYP3A4 y son sustratos de CYP3A4 y P-gp. La interacción entre verapamilo y dabigatrán depende de la formulación y del momento de administración. Cuando se administró verapamilo de liberación inmediata 1 h antes de dabigatrán, la C_{max} y el área bajo la curva medias de dabigatrán aumentaron en un 180% y 150%, respectivamente (Hartter et al., 2013). Por el contrario, cuando se utilizó la formulación de liberación sostenida de verapamilo, la C_{max} media y el área bajo la curva aumentaron en un 90% y un 70%, respectivamente. El uso de verapamilo en dosis múltiples

produjo aumentos de solo un 50% y un 60% en el área bajo la curva y la C_{max}, respectivamente. Finalmente, cuando se administró verapamilo 2 horas después de dabigatrán, solo se observaron cambios menores en el área bajo la curva (20%) y la C_{máx} (10%). Estas interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas no se han observado entre diltiazem y dabigatrán. (Gandhi et al.,2013).

No se han realizado estudios en humanos que evalúen directamente rivaroxaban en combinación con diltiazem. Los datos en animales sugieren que la combinación de rivaroxabán y diltiazem produce un aumento de 1,4 veces la C_{máx} de rivaroxabán. Aunque se ha evaluado la hemorragia entre los que toman rivaroxabán y verapamilo en el contexto de diversos grados de disfunción renal (CrCl > 80 ml / min, CrCl 50 a 79 ml / min, CrCl 30 a 49 ml / min), los números pequeños en estos los grupos hacen que sea poco probable que detecten una diferencia. Dado que diltiazem es un inhibidor moderado de CYP3A4 y P-gp, y la exposición a rivaroxabán aumenta en caso de insuficiencia renal, es probable que los efectos de estas interacciones sean más pronunciados. Se ha demostrado que la combinación de verapamilo con rivaroxabán en estudios con animales aumenta la C_{máx} y el AUC de rivaroxabán en 2,9 y 2,8 veces, respectivamente.

Se ha demostrado que el uso de edoxabán en combinación con verapamilo aumenta las concentraciones de edoxabán de 24 h en un 29,1%. No se cree que este efecto sea clínicamente significativo. Un estudio abierto que evaluó la coadministración de betrixabán y verapamilo dio como resultado un aumento de aproximadamente 3,0 y 4,7 veces en la C_{max} y el AUC de betrixabán, respectivamente. No hay datos disponibles relacionados con las interacciones entre edoxabán o betrixabán y diltiazem (Kim et al., 2019).

Recomendaciones para interacciones relacionadas con bloqueadores de los canales de calcio y NACOs. La combinación de verapamilo y dabigatrán debe evitarse en pacientes con fibrilación auricular no valvular con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml / min), así

como en pacientes con TEV con insuficiencia renal moderada-grave ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml / min}$). El uso de verapamilo en combinación con apixabán y edoxabán se considera aceptable; sin embargo, se debe evitar el rivaroxabán con un $\text{CrCl} < 80 \text{ ml / min}$. Para aquellos que reciben betrixabán y verapamilo, la dosis de betrixabán debe reducirse (80 mg. una vez seguido de 40 mg. al día); sin embargo, en pacientes con un $\text{CrCl} < 30 \text{ ml / min}$, debe evitarse la combinación de verapamilo y betrixabán.

El uso de rivaroxabán en combinación con diltiazem se considera aceptable en ausencia de insuficiencia renal. Sin embargo, la combinación debe evitarse en pacientes con un $\text{CrCl} < 80 \text{ ml / min}$. Aunque no existen estudios con diltiazem y betrixabán, es razonable reducir la dosis de betrixabán a 80 mg. una vez y luego a 40 mg. al día, como es el caso del verapamilo; y evitar si el CrCl es $< 30 \text{ ml / min}$. Dado que el edoxabán no parece tener un efecto clínicamente significativo sobre el diltiazem, esta combinación se considera aceptable. Apixaban y dabigatrán también se pueden utilizar de forma segura en combinación con diltiazem (Kim et al., 2019).

NACOs e inductores enzimáticos. El dabigatrán sirve como un sustrato de índice clínico de P-gp para estudios de interacción farmacológica, por lo que las evaluaciones de PK deben reflejar los efectos mediados por P-gp. Los datos farmacocinéticos han revelado que la rifampicina concomitante (600 mg. / día) reduce la exposición a dabigatrán hasta en un 66%. Es posible que otros inductores de P-gp no tengan datos farmacocinéticos específicos enumerados en el prospecto; sin embargo, se está acumulando evidencia de que otros inductores conocidos pueden ser clínicamente relevantes. Por ejemplo, la fenitoína concomitante se ha asociado con concentraciones mínimas indetectables de dabigatrán, mientras que el fenobarbital concomitante se ha asociado con concentraciones mínimas tan bajas como $9 \mu\text{g} / \text{l}$. En un análisis de subgrupos del estudio RE-LY, se observó un aumento

del 50% del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con concentraciones mínimas de dabigatrán $\leq 28 \mu\text{g} / \text{l}$. Aunque es difícil extrapolar con seguridad los datos de los informes de casos clínicos y farmacocinéticos de medicamentos seleccionados a todos los inductores conocidos de la P-gp, es razonable concluir que existe un riesgo potencial y se debe tener precaución si se utilizan conjuntamente dabigatrán e inductores concomitantes de la P-gp (Wiggins et al., 2016).

Los inhibidores del factor Xa no solo sirven como sustratos de la P-gp, sino que también se metabolizan a través de la vía CYP3A4 en diversos grados (apixabán, rivaroxabán, edoxabán, betrixabán). Es difícil cuantificar el efecto de las interacciones relacionadas específicamente con P-gp y CYP3A4; sin embargo, muchos fármacos interactúan a través de ambas vías. Los datos farmacocinéticos revelan que la rifampicina concomitante (600 mg. al día) reduce la exposición a apixabán hasta en un 54%, a rivaroxabán hasta en un 50% y a edoxabán hasta en un 35% (King et al., 2018).

Recomendaciones para interacciones relacionados con inductores enzimáticos y NACOs.

“Existen datos limitados sobre las potenciales interacciones mediadas por inducción, en particular para aquellos que no se conocen que son tanto inductores de P-gp como inductores potentes de CYP3A4. La orientación proviene de recomendaciones para inductores seleccionados; el resto de recomendaciones se basan en la opinión de expertos”. (Wiggins, 2016, p. E5)

El etiquetado de apixaban y rivaroxaban recomienda evitar el uso concomitante de P-gp e inductores potentes de CYP3A4 (p. Ej., Rifampina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Por el contrario, la información de prescripción de edoxabán recomienda evitar solo la rifampicina. Existe un riesgo potencial de que las concentraciones de betrixabán se reduzcan por los inductores de la enzima CYP o de la gp-P; sin embargo, el etiquetado no

proporciona una recomendación formal, ni existen actualmente datos farmacocinéticos clínicos. En base a esto, es justo concluir que existen riesgos potenciales y se debe tener precaución si se coadministra cualquier NACO e inductor concomitante.

El alcance del efecto sigue siendo desconocido para los fármacos que son inductores de P-gp, pero no se han establecido como inductores potentes de CYP3A4. En estos casos, las concentraciones séricas pueden ayudar con la toma de decisiones clínicas. Debido a que actualmente no existen datos para inductores aislados de P-gp, se justifica considerar una terapia alternativa si se usa apixabán, betrixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán en combinación con clotrimazol, dexametasona, doxorubicina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, morfina, nefazodina, nelfinavir, prazosina, ácido retinoico, ritonavir, saquinavir, espironolactona, tipranavir, trazadona o vinblastina. Además, si existe la capacidad de eliminar el agente ofensivo, debe ocurrir un período de lavado de 7 a 14 días antes del inicio de los NACOs (Wiggins, 2016).

Antídotos:

El análisis de 503 pacientes del ensayo RE-VERSE AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) encontró que idarucizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une a dabigatrán, normalizó rápidamente la hemostasia y redujo los niveles de dabigatrán circulante en sujetos tratados con dabigatrán que tenían hemorragia grave o requirió un procedimiento de urgencia. Idarucizumab ha recibido la aprobación total de la FDA (Pollack et al., 2017).

Andexanet alfa es una proteína modificada recombinante de bioingeniería diseñada para servir como antídoto contra los inhibidores directos del factor Xa. Se informó que revierte los efectos de rivaroxaban y apixaban y fue aprobado bajo la vía de aprobación acelerada de la FDA en base a sus efectos en voluntarios sanos (Siegal et al., 2015).

Manejo Perioperatorio:

Para los nuevos anticoagulantes orales existe poca evidencia acerca de su manejo en intervenciones quirúrgicas o procedimientos de bajo y muy bajo riesgo hemorrágico, o es aún limitada. Es por ello que, para algunos procedimientos de muy bajo riesgo hemorrágico, se ha adoptado una actitud conservadora.

De acuerdo a lo expresado por Adell et al. (2019) en intervenciones quirúrgicas con muy bajo riesgo hemorrágico se recomienda mantener los NACOs. En los que la experiencia de mantener NACOs sea menor, se recomienda omitir la dosis nocturna del día previo a la cirugía en los NACOs que se dosifican cada 12 horas (apixaban y dabigatran), y en el caso de los NACOs que se administran cada 24 horas (rivaroxaban y edoxaban), se debería omitir la dosis solo si la toma habitual es nocturna. Para el resto de las cirugías (riesgo hemorrágico bajo excluyendo las de muy bajo riesgo, riesgo moderado y riesgo alto), se recomienda una interrupción basada en la semivida de eliminación de cada fármaco, la función renal y el riesgo de sangrado.

Una vez que se ha conseguido una adecuada hemostasia durante la intervención y en ausencia de hemorragia postprocedimiento, se recomienda reintroducir la anticoagulación con NACOs a las 24 horas. Si el riesgo hemorrágico es muy bajo/bajo puede reiniciarse a las 6/12 h (el mismo día) y solo si el paciente tiene alto riesgo hemorrágico postoperatorio, el inicio debe posponerse hasta las 48-72 horas (Anexo 1).

El hematoma espinal / epidural, definido como un sangrado sintomático dentro del canal vertebral, es una complicación rara y potencialmente catastrófica de la anestesia neuroaxial, y la imposibilidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis, no ha permitido disponer de un mayor nivel de evidencia (A) disponible (Adell et al., 2019)

Según Fonseca et al (2020) las recomendaciones en cuanto al uso perioperatorio de NACOs en anestesia neuroaxial o en bloqueos nerviosos son las siguientes:

Rivaroxaban. Se sugiere la interrupción de rivaroxaban aproximadamente 72 horas antes del procedimiento neuroaxial. Si no es posible esperar este período, se debe considerar medir el valor plasmático de rivaroxaban o el nivel del factor anti-Xa. Se recomienda la punción o retirada del catéter 6 horas antes de la primera dosis postoperatorio. Si en presencia de un catéter epidural se administra una dosis inesperada de rivaroxabán, debería esperarse de 22 a 26 horas, o medir el factor anti-Xa, antes de retirar el catéter.

Apixaban. Se aconseja la suspensión aproximadamente 72 horas antes de los procedimientos neuroaxiales. Se debe considerar verificar los niveles de apixabán o factor anti-Xa si se suspende menos de 72 horas. Se recomienda la punción o extracción del catéter epidural 6 horas antes de la primera dosis postoperatoria. Si en presencia de un catéter epidural, se administra una dosis imprevista de apixaban, debería esperarse de 26 a 30 horas o evaluar el factor anti-Xa, antes de retirar el catéter.

Edoxaban. Se recomienda suspender edoxabán 72 horas antes de procedimientos neuroaxiales. Aún no se han determinado niveles residuales aceptables de edoxabán. Se sugiere la punción o retiro del catéter neuroaxial 6 horas antes de la primera dosis en el postoperatorio. Si existe una administración inesperada del fármaco antes de la extracción del catéter, debería esperarse de 20 a 28 horas o realizar una prueba anti-factor Xa antes de retirar el catéter.

Betrixaban. Se sugiere la suspensión de betrixabán 72 horas antes de los procedimientos neuroaxiales, y si los mismos son requeridos antes de este período, se deben medir los niveles de betrixabán o comprobarse el factor anti-Xa. Se aconseja suspender los bloqueos neuroaxiales en pacientes con ClCr por debajo de 30 mL/min, además la punción o retirada del catéter neuroaxial debería hacerse 5 horas antes la siguiente dosis de betrixabán. Después de una dosis inadvertida de betrixabán, se sugiere una serie mediciones de la droga durante las siguientes 72 horas, antes de la extracción del catéter.

Dabigatran. Se sugiere suspender el dabigatrán 120 horas antes del bloqueo neuroaxial. Sin embargo, si la función renal es normal y no hay factores de riesgo para hemorragias (mayores de 65 años, hipertensión y fármacos antiplaquetarios concomitantes), el período debe ser reevaluado. Se recomienda la interrupción del dabigatrán aproximadamente 72 horas antes para pacientes con un CrCl superior o igual a 80 ml/min, se sugiere la interrupción aproximadamente 96 horas antes para pacientes con CrCl de 50-79 ml/min, así como también se aconseja la interrupción aproximadamente 120 horas antes para pacientes con CrCl de 30-49 ml/min. No se recomienda realizar bloqueos neuroaxiales en pacientes con dabigatrán con un CrCl por debajo de 30 ml/min, así como tampoco que los catéteres neuroaxiales se retiren dentro de las 6 horas previas a la primera dosis posoperatoria de dabigatrán. Si hay una administración inesperada de dabigatrán en presencia de un catéter neuroaxial, debería esperarse aproximadamente de 34 a 36 horas.

Tabla 7.

Recomendaciones para el manejo de NACOs en relación al bloqueo neuroaxial

Clase de agente	Fármaco	Intervalo entre la última dosis y el bloqueo	Intervalo entre la última dosis y la retirada del catéter	Intervalo entre la punción y la siguiente dosis	Intervalo entre la retirada del catéter y la siguiente dosis
Agentes antifactor Xa	Rivaroxaban	72 horas	Esperar 2 vidas medias	6 horas	6 horas
	Apixaban	72 horas	Esperar 2 vidas medias	6 horas	6 horas
	Edoxaban	72 horas	Esperar 2 vidas medias	6 horas	6 horas
	Betrixaban	72 horas	Esperar 2 vidas medias	5 horas	5 horas
Inhibidores directos de la trombina (agentes anti-factor IIa)	Dabigatran	CICr < 30 mL.min- no hacer CICr 30-49 mL.min 5 días CICr 50-79 mL.min 4 días CICr > 80 mL.min 3 días CICr desconocido 5 días	Esperar 2 vidas medias	6 horas	6 horas

Nota. Adaptado de “Regional anesthesia guideline for using anticoagulants update” (p. 374) por Fonseca, N. M., Pontes, 2020,

Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition), 70(4).

Capítulo III

Métodos

Planteamiento del problema

El manejo anestésico de pacientes que reciben tratamiento anticoagulante es un desafío, los riesgos derivados del manejo inadecuado de este tipo de terapia en el período perioperatorio tienen dos extremos: Uno de ellos está comprendido por complicaciones hemorrágicas, siendo el representante más importante el hematoma espinal, el cual puede presentar un desenlace catastrófico y es bien conocido que su incidencia incrementa en pacientes con terapia anticoagulante concomitante, y el otro extremo está representado por el incremento de las patologías tromboembólicas. Aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben terapia anticoagulante van a ameritar algún tipo de cirugía o procedimiento invasivo, y es el anestesiólogo, en conjunto con los médicos tratantes de cabecera de los pacientes, quienes deben indicar las pautas a seguir en estos casos (Zamora et al., 2018).

Es por esto que se hace necesario un conocimiento profundo de la farmacología de estos agentes por parte de los anestesiólogos, así como de las recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo adecuado de los mismos, con la finalidad de reconocer los riesgos y beneficios que brindan, determinar cuándo deben suspenderse y reiniciarse en el período perioperatorio para mantener un margen de seguridad adecuado, sus interacciones farmacológicas, indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y antídotos.

La terapia anticoagulante es el componente principal para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, así como la protección contra el accidente cerebrovascular isquémico secundario a fibrilación auricular, por lo tanto, a nivel mundial, el número de pacientes que reciben esta terapia, es muy elevado (Chaverri et al., 2015).

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se considera un problema de salud pública mundial, el estudio VITAE en Europa encontró 761,697 casos por año en seis países con 295,982 casos de embolismo pulmonar, las muertes relacionadas con la ETV fueron 370,000. En Estados Unidos se estima que la TVP sintomática se presenta en casi 145 casos/100,000 habitantes y se registran casi 500,000 casos/año de tromboembolia pulmonar con una mortalidad de 2 a 10% (Pingarrón et al., 2017).

Una de las principales causas de episodios tromboembólicos es la fibrilación auricular, la cual es una afección común, y según Mertens et al. (2019) se estima que 10 millones de pacientes la padecían en Europa en 2014 y que aproximadamente 17 millones la padecerán en 2030, incluso Zamora et al. (2018) afirman que afecta del 1 al 2% de la población general y su prevalencia aumenta con la edad.

Los antagonistas de la vitamina K fueron los anticoagulantes clásicamente usados en la práctica clínica mundial y con los que se ha desarrollado una mayor experiencia clínica, sin embargo, tienen ciertas limitaciones como un índice terapéutico muy estrecho, la necesidad de una monitorización estricta, interacciones con otros medicamentos, efectos adversos principalmente sangrado e inicio de acción lenta (Correa et al., 2015).

Es así como en la última década, con el advenimiento de los NACOs (inhibidores directos de la trombina, como el dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa, como el rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixaban) que proporcionan mayor seguridad que la warfarina, el empleo de los mismos ha tenido un aumento drástico debido a sus ventajas: Amplio índice terapéutico, no es necesario su monitoreo rutinario, escasas interacciones farmacológicas, pueden ser utilizados por tiempo prolongado, rápido inicio de acción (Seculini y Tabares, 2016). Sin embargo, es importante mencionar que la principal desventaja hasta hace algunos años, era la

ausencia de fármacos que permitieran su reversión, lo cual ya ha sido superado.

Debido a la importancia del conocimiento profundo de estos nuevos agentes farmacológicos por parte de los anestesiólogos, se plantea la valoración del nivel de conocimiento sobre NACOs por parte de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha en el año 2021, como una muestra de los anestesiólogos del Ecuador.

Problema de investigación:

¿Cuál es el grado de conocimiento sobre la terapia con NACOs por parte de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021?

Objetivos

General.

Evaluar el nivel de conocimiento sobre los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) por parte de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021.

Específicos.

Identificar el nivel de conocimiento de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021 sobre los NACOs relacionándolo con la edad y años de experiencia en la práctica de la especialidad de Anestesiología.

Determinar el nivel de conocimiento de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021 sobre indicaciones, tiempo de suspensión y tiempo de reinicio de los NACOs.

Evaluar el nivel de conocimiento de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021 sobre contraindicaciones e interacciones de los NACOs en el periodo perioperatorio.

Identificar el nivel de conocimiento de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021 sobre efectos adversos los NACOs.

Definir el nivel de conocimiento de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021 sobre monitorización y antídotos de los NACOs.

Metodología

Tipo de estudio. La presente investigación es un estudio observacional de tipo descriptivo transversal para evaluar el nivel de conocimiento sobre los NACOs por parte de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021

Calculo de la muestra. Para cumplir con el estudio, la muestra debe tener un nivel de confianza en los resultados de 95% y un error absoluto de muestreo no mayor de 0.05 y asumiendo que el 50% de los anestesiólogos tienen buenos conocimientos sobre anticoagulantes orales y el otro 50% no, proporciona la mayor varianza de una proporción (0.25), el universo de estudio es de 141 anestesiólogos. Para estimar del tamaño de muestra se utilizó la siguiente formula:

$$np' = K^2 N PQ / K^2 PQ + N E^2$$

Donde: np' = tamaño de muestra para estimar una proporción (de conocimientos),

K = coeficiente de confianza (1.96),

N = tamaño del universo (141),

PQ = Varianza de la proporción (0.025),

E = Error máximo admisible (0.05),

Aplicando la formula resulta np' = 103 el cual se aumentó a 105.

Muestra. La población estuvo comprendida por 141 médicos anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021.

Para este estudio se tomó una muestra de 105 anestesiólogos.

Procedimiento de Recolección de Información. Los datos fueron recolectados por medio de una encuesta digital adaptada por los investigadores, tomando como base una encuesta aplicada en el 2015 en Colombia, en el Hospital Pablo Tobón Uribe, que buscaba determinar los conocimientos médicos de los NACOs (Correa et al., 2015). El instrumento de evaluación estuvo conformado por 20 preguntas, y se dividió en 4 áreas de conocimiento: 1) Indicaciones / tiempo de suspensión / tiempo de reinicio, 2) Contraindicaciones/interacciones, 3) Efectos adversos, y 4) Monitorización/ antídotos) (Anexo 2). Dicha encuesta fue aprobada por 3 expertos y sometida a una prueba piloto, realizando un análisis de fiabilidad según la escala de alfa de Cronbach obteniendo un valor de 0,725, constatando así la validez y confiabilidad.

Posteriormente se procedió a enviar la encuesta digital por medios electrónicos a 105 anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología Capitulo Pichincha en el año 2021 con su respectivo consentimiento informado (Anexo 3).

Criterios de inclusión.

Médicos anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha en el año 2021.

Médicos anestesiólogos que deseen participar en el estudio

Criterios de exclusión.

Médicos anestesiólogos no suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha en el año 2021.

Médicos anestesiólogos que no deseen participar en el estudio

Tabla 8.*Operacionalización de Variables*

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categoría/ escala	Indicador	Fuente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en número de años cumplidos	Número de años cumplidos por el participante	Cuantitativa continua	Años cumplidos	Media, mediana, moda y desviación estándar	Encuesta
Genero	Condición que define al sujeto en masculino/ femenino/ LGTBI	Genero del participante	Cualitativa nominal	Masculino / Femenino/ LGTBI	Frecuencia y porcentaje	Encuesta
Años de experiencia en Anestesiología.	Tiempo desde que se desempeña en el aérea de anestesiología hasta la realización de la encuesta	Años de experiencia de los participantes en anestesiología	Cuantitativa discreta	Número de años	Frecuencia y porcentaje	Encuesta
Nivel de conocimientos sobre NACOs (puntaje obtenido en el test)	Grado de conocimiento sobre terapia con NACOs	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje de obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta
Conocimientos sobre Indicaciones de NACOs	Grado de conocimiento de situación específica de cada paciente, que amerita el uso de NACOs	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta
Conocimientos sobre Tiempo de suspensión de NACOs previo a procedimientos quirúrgicos	Grado de conocimiento del periodo en el que se suspende la administración de NACOs previo a un	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta

Conocimientos sobre Tiempo de reinicio de NACOs posterior a procedimientos quirúrgicos	procedimiento quirúrgico Grado de conocimiento del periodo en el que se reanuda la administración de NACOs posterior a procedimientos quirúrgicos	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta
Conocimientos sobre Contraindicaciones de NACOs	Grado de conocimiento de la situación específica de cada paciente, debido a la cual se debe evitar el uso de NACOs	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta
Conocimientos sobre Interacciones farmacológicas de NACOs	Grado de conocimiento de la modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente con NACOs	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta
Conocimientos Efectos adversos de NACOs	Grado de conocimiento de la respuesta nociva y no intencionada a un NACOs	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta
Conocimientos Monitorización de NACOs	Grado de conocimiento del método de demostración del efecto intrínseco de los NACOs	Valor obtenido en el test acerca del nivel de conocimiento sobre NACOs	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta
Conocimientos Antídotos de NACOs	Grado de conocimiento del medicamento que	Valor obtenido en el test acerca del nivel de	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido en la encuesta	Media, moda, desviación estándar	Encuesta

sirve para neutralizar o contrarrestar los efectos de los NACOs	conocimiento sobre NACOs
--	-----------------------------

Nota: Elaborado por los autores del estudio

Plan de análisis

Una vez llenadas las encuestas, la información fue transcrita en una base de datos en Microsoft Excel 2019 y posteriormente en SPSS versión 25 para su respectivo análisis. Se realizó un análisis descriptivo de cada variable, las variables cualitativas fueron analizadas a través de frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas a través de medidas de tendencia central y dispersión. Se realizaron cruces de variables entre el nivel de conocimientos según sexo, edad, años de experiencia, con la obtención de OR e intervalos de confianza para determinar asociaciones, un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los resultados se presentan mediante tablas y figuras según la naturaleza de cada variable.

Aspectos bioéticos

Este trabajo no involucra ningún tipo de investigación experimental, ni tampoco ningún riesgo para los encuestados ni encuestadores, los datos obtenidos y recolectados pueden ser objeto de revisión, con la debida transparencia y confidencialidad, en el caso de existir solicitud de los mismos.

Se garantiza la confidencialidad de la información, los datos registrados para el estudio no serán utilizados para perjudicar o hacer juicios individuales de las personas involucradas.

Se solicitó la respectiva autorización a cada uno de los participantes de este estudio a través de un consentimiento informado (Anexo 3). Esta investigación cuenta con la aprobación de la Sociedad de Anestesiología de Pichincha (Anexo 4) y se solicitó la respectiva revisión y aprobación del Subcomité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Aspectos administrativos

Lugar donde se realizó la Investigación. Sociedad de Anestesiología de Pichincha en el año 2021.

Instrumento de investigación. Encuesta adaptada por los investigadores.

Recursos Humanos.

Investigadores: Md. Pozo M. Jorge Fidel y Md. Ramírez L. Oriana Carolina.

Tutor de tesis: Dr. Xavier Mantilla

Asesor metodológico: Dr. María Fernanda Rivadeneira.

Tercer lector: Dra. Rocío Vallejo

Materiales de estudio.

Computador tipo laptop portátil para recolección y procesamiento de datos

Papelería y materiales de oficina

Fuentes bibliográficas (Textos físicos y bibliotecas virtuales)

Financieros.

Tabla 9.

Presupuesto

Ítems	Valor unitario	Valor total
Oriana Ramírez	USD \$ 1000	USD \$ 2000
Fidel Pozo (Recurso humano)		
Copias (Recurso materiales)	USD \$ 0.05	USD \$ 25
Calculadora (Equipamiento)	USD \$ 15	USD \$ 15
Internet (Equipamiento)	100 horas	USD \$ 20
Utilización servicio de luz (Equipamiento)		USD \$ 30
	TOTAL APROXIMADO	USD \$ 2090

Nota: Elaborado por los autores del estudio

Cronograma de actividades

Tabla 10.

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	SEMANAS																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Tema	X	X	X	X																
Bibliografía			X	X																
Justificación Y			X	X	X	X	X													
Redacción																				
Recolección de datos								X	X	X	X	X	X	X	X					
Procesamiento y análisis de datos											X	X	X	X	X	X				
Reporte Final																	X	X	X	
Artículo								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Nota: Elaborado por los autores del estudio

Conflicto de intereses

Los autores de la presente investigación, declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Capítulo IV

Resultados

Características de la muestra

El 64.8% de los anestesiólogos encuestados tenía edades comprendidas entre 25 y 35 años, seguido del grupo de 36 a 45 años con un 18.1%, de 46 a 55 años con un 9.5%, de 56 a 65 años con 5.7% y los mayores de 65 años con 1.9%. El 57% estuvo conformado por el género femenino, el 42% por el género masculino y 1% por LGTBI.

El rango de 0 a 10 años de experiencia representa un 78.1%, el de 11 a 20 años un 12.4%, seguido por el rango de 21-30 años con un 3.8% y finalmente los rangos de 31-40 años y más de 40 años con 2.9% cada uno (Tabla 11).

Tabla 11.

Distribución de la población del estudio según edad, género y años de experiencia en anestesiología

	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
25-35 años	68	64,8
36-45 años	19	18,1
46-55 años	10	9,5
56-65 años	6	5,7
Mayor de 65 años	2	1,9
Género		
Femenino	60	57,1
LGTBI	1	1,0
Masculino	44	41,9
Años de experiencia en anestesiología		
0-10 años	82	78,1
11-20 años	13	12,4

21-30 años	4	3,8
31-40 años	3	2,9
Más de 40 años	3	2,9
Total	105	100,0

Nota: Elaborado por los autores del estudio

Fiabilidad de la encuesta sobre conocimientos acerca de NACOs

El resultado del alfa de Cronbach es de 0.725, por lo cual la consistencia interna de la encuesta se considera aceptable (Tabla 12).

Tabla 12.

Fiabilidad de la encuesta: Alfa de Cronbach

Alfa de Cronbach	Alfa de Cronbach basada en elementos estandarizados	Nº de elementos
0,725	0,725	20

Nota: Elaborado por los autores del estudio

Nivel de conocimiento sobre NACOs total y por temas

El nivel de conocimiento total sobre NACOs fue de 51,97%. El porcentaje de respuestas correctas por temas muestra un 64,7% para el tema de contraindicaciones e interacciones, seguido del tema acerca de efectos adversos con un 51,11%, el de monitorización y antídotos con un 47,6% y el de indicaciones, tiempo de suspensión y reinicio de NACOs con un 44,4% (Tabla 13).

Tabla 13.*Porcentaje de respuestas correctas por temas y total*

Temas	Porcentaje promedio de respuestas correctas
Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre indicaciones / tiempo de suspensión / tiempo de reinicio (n=105)	44,40 %
Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre contraindicaciones/interacciones (n=105)	64,76 %
Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre efectos adversos (n=105)	51,11 %
Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre monitorización/antídotos (n=105)	47,6 %
Total general	51,97 %

Nota: Elaborado por los autores del estudio***Conocimiento sobre indicaciones / tiempo de suspensión / tiempo de reinicio***

La Tabla 14 muestra los resultados de las preguntas relacionadas con indicaciones, tiempo de suspensión y tiempo de reinicio de NACOs.

Tabla 14.*Respuestas a las preguntas sobre indicaciones / tiempo de suspensión / tiempo de reinicio.**Anestesiólogos Sociedad Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105)*

	Frecuencia	Porcentaje
<i>1. Ajuste dosis dabigatrán en profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica:</i>		
a. La edad sea mayor de 60 años y la depuración de creatinina mayor de 50 mL/min	25	23,8
b. En mujeres mayores de 65 años sin importar la depuración de creatinina	1	1,0

c. La edad sea mayor de 75 años y la depuración de creatinina esté entre 30 y 50 mL/min	63	60,0
d. No requiere ajuste	16	15,2
<i>2. Ajuste dosis rivaroxabán en prevención de recurrencia en tromboembolismo venoso o pulmonar:</i>		
a. La depuración de creatinina es inferior a 50 ml / min	35	33,3
b. Los pacientes presentan una depuración de creatinina entre 15 y 30 ml/min	53	50,5
c. Los pacientes son mayores de 50 años sin importar la depuración de creatinina	3	2,9
d. No requiere ajuste	14	13,3
<i>3. Inicio tratamiento para profilaxis tromboembólica con rivaroxabán en cirugía ortopédica, bajo riesgo:</i>		
a. 2 a 5 horas después de la cirugía	18	17,1
b. 1 a 3 horas después de la cirugía	10	9,5
c. 15 horas después de la cirugía	10	9,5
d. 6 horas después de la cirugía	67	63,8
<i>4. Horas de suspensión rivaroxabán, apixabán y edoxabán en CrCl > 80ml/min en punción espinal o peridural, riesgo moderado:</i>		
a. 48 horas	48	45,7
b. 24 horas	31	29,5
c. 18 horas	4	3,8
d. 12 horas	22	21,0
<i>5. Indicación dabigatrán:</i>		
a. Profilaxis para cualquier intervención ortopédica	19	18,1
b. Prevención del tromboembolismo en fibrilación auricular valvular	38	36,2
c. Prevención del tromboembolismo en fibrilación auricular no valvular	28	26,7
d. Paciente con mala respuesta al uso de antiagregantes plaquetarios	20	19,0
<i>6. Días suspensión dabigatrán con CrCl 30-49 ml/min o más antes de una anestesia neuroaxial:</i>		
a. 2 días	20	19,0
a. 2 días	1	1,0
b. 1 día	13	12,4
c. 5 días	39	37,1
d. 3 días	32	30,5
<i>7. Concentración máxima de dabigatrán en plasma tras la administración de una dosis única de 10 a 40 mg:</i>		
a. 8 horas	28	26,7

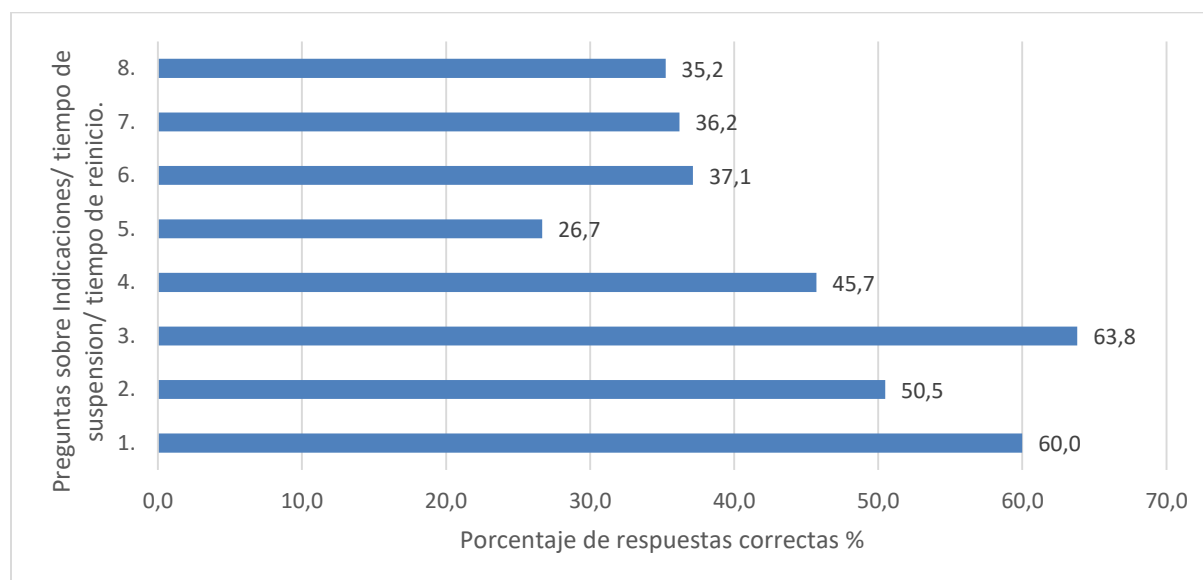
b. 5 horas	33	31,4
c. 2 horas	38	36,2
d. 1 hora	6	5,7
<i>8. Tiempo para cambiar de dabigatran a un anticoagulante parenteral:</i>		
a. 72 horas después de la última dosis	32	30,5
b. 24 horas después de la última dosis	34	32,4
c. 12 horas después de la última dosis	37	35,2
d. 2 horas después de la última dosis	2	1,9
Total	105	100,0

Nota: Elaborado por los autores del estudio

En la sección de preguntas sobre indicaciones, tiempo de suspensión y tiempo de reinicio de NACOs, la pregunta 3 obtuvo un porcentaje de aciertos de 63,8%, seguida por la pregunta 1 con un 60% y la pregunta 2 con un 50,5%. De la pregunta 4 a la 8 se encontró un porcentaje de aciertos menor al 50% (Figura 1).

Figura 1

Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre indicaciones / tiempo de suspensión / tiempo de reinicio (n=105)



Nota: Elaborado por los autores del estudio

Conocimiento sobre contraindicaciones/interacciones

La Tabla 15 muestra los resultados de las preguntas relacionadas con contraindicaciones e interacciones de NACOs.

Tabla 15.

Respuestas a las preguntas sobre contraindicaciones e interacciones. Anestesiólogos Sociedad Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105).

	Frecuencia	Porcentaje
<i>9. Contraindicaciones de rivaroxaban en uso concomitante con:</i>		
a. Ketoconazol	76	72,4
b. Aciclovir	6	5,7
c. Losartán	7	6,7
d. Zidovudina	16	15,2
<i>10. Farmaco que alterara el nivel plasmático del dabigatrán:</i>		
a. Enalapril	7	6,7
b. Imipenem	17	16,2
c. Amiodarona	55	52,4
d. Hidroclorotiazida	26	24,8
<i>11. Farmaco aumenta el riesgo de sangrado en combinación con el rivaroxabán:</i>		
a. Aspirina	6	5,7
b. Diclofenaco	3	2,9
c. Clopidogrel	16	15,2
d. Todas las anteriores	80	76,2
<i>12. Contraindicaciones edoxabán :</i>		
a. Pacientes con un CrCl de 50 ml / min o menos	18	17,1
b. Pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh de clase A	22	21,0
c. Pacientes con un CrCl de menos de 30 ml / min	53	50,5
d. No tiene contraindicación	12	11,4
<i>13. Contraindicacion dabigatran:</i>		
a. Pacientes con un CrCl de menos de 30 ml/min o en diálisis	76	72,4

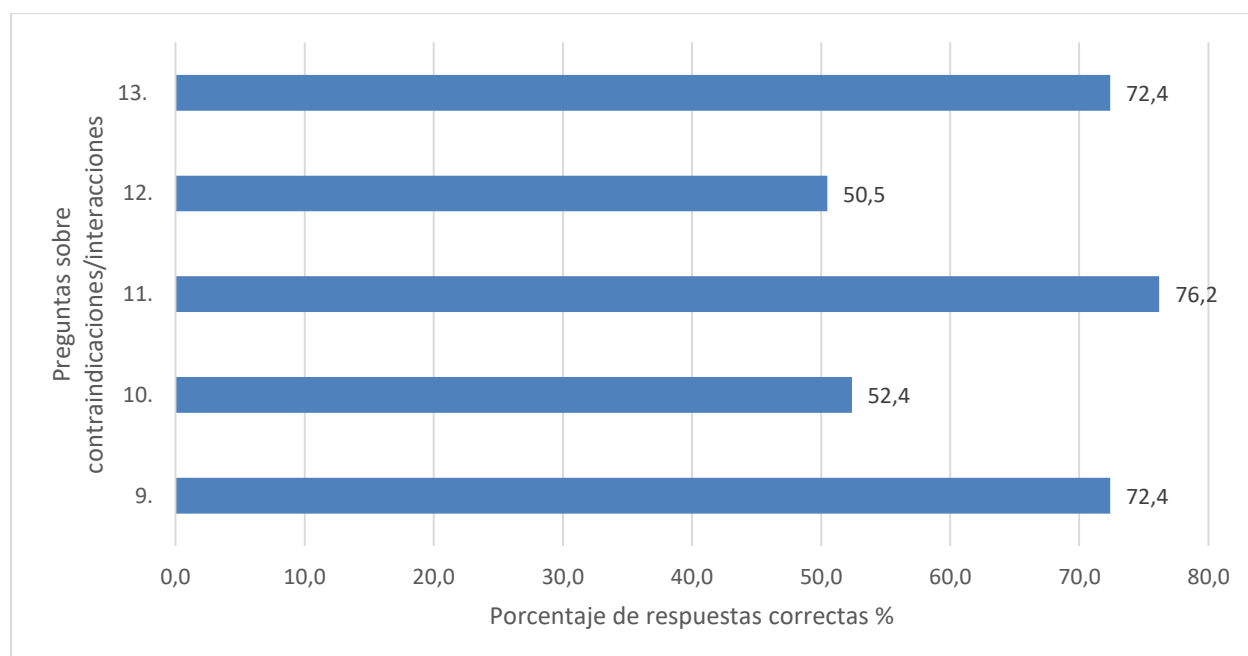
b. Pacientes con un CrCl de menos de 50ml/min	10	9,5
c. Pacientes con valores de creatinina sérica mayor a 1 mg/dl	7	6,7
d. Pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh de clase B	12	11,4
Total	105	100,0

Nota: Elaborado por los autores del estudio

En los temas sobre contraindicaciones e interacciones de NACOs, la pregunta 11 presenta un 76,2% de respuestas correctas, las preguntas 9 y 13 un 72,4% de aciertos cada una, seguidos de la pregunta 10 con 52,4 % y la pregunta 12 con 50,5% (Figura 2).

Figura 2

Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre contraindicaciones/interacciones (n=105)



Nota: Elaborado por los autores del estudio

Conocimiento sobre efectos adversos:

La Tabla 16 muestra los resultados de las preguntas relacionadas con efectos adversos de NACOs.

Tabla 16.

Respuestas a las preguntas sobre efectos adversos. Anestesiólogos Sociedad Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105).

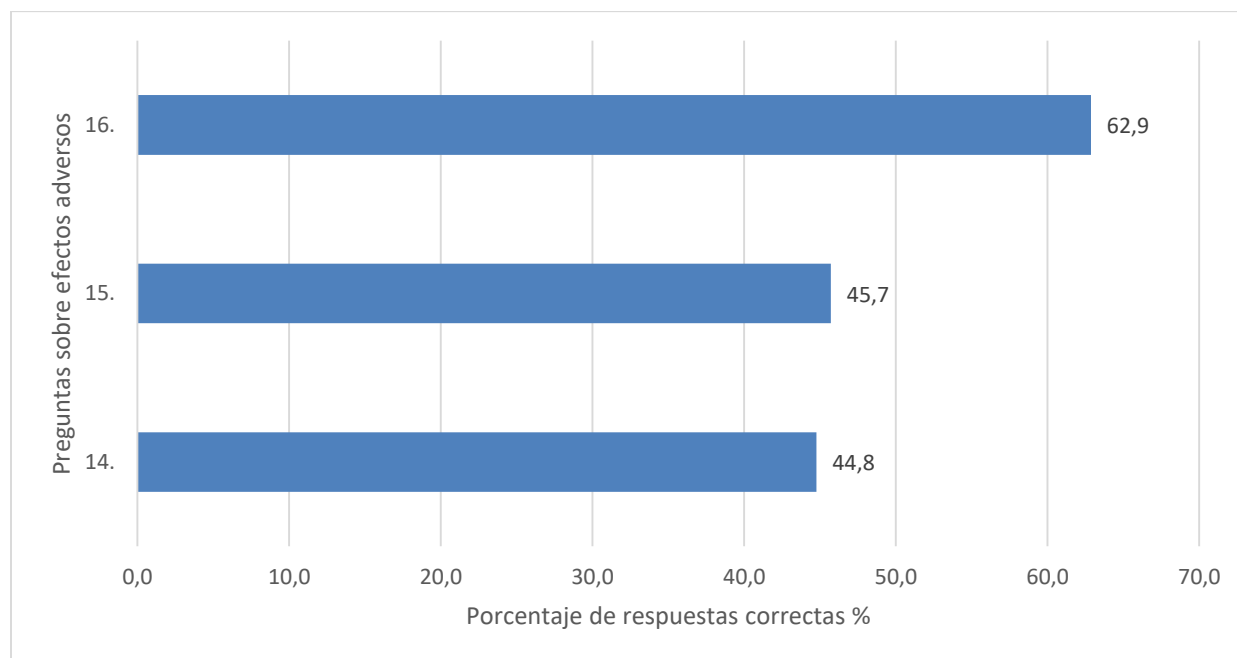
	Frecuencia	Porcentaje
<i>14. Efecto adverso no hemorrágicos con el uso de dabigatrán:</i>		
a. Artralgias	19	18,1
b. Taquicardia	16	15,2
c. Dispepsia	47	44,8
d. Mialgias	23	21,9
<i>15. Respuesta correcta respecto a efectos adversos del rivaroxabán:</i>		
a. En caso de sangrado causado por rivaroxaban se puede revertir su efecto solo con diálisis	7	6,7
b. En todos los casos de sangrado es útil el uso de concentrado del complejo de protrombina	26	24,8
c. En el momento no se ha establecido antídoto específico para el rivaroxaban	24	22,9
d. Todas las afirmaciones son incorrectas	48	45,7
<i>16. Efecto adverso que no se ha reportado con el uso de rivaroxabán:</i>		
a. Sangrados	6	5,7
b. Dolor abdominal	18	17,1
c. Fatiga	15	14,3
d. Diplopía	66	62,9
Total	105	100,0

Nota: Elaborado por los autores del estudio

En la sección de preguntas sobre efectos adversos, la pregunta 16 obtuvo un 62,9% de aciertos, seguido de las preguntas 15 y 14 con porcentajes de respuestas correctas de 45,7% y 44,8% respectivamente (Figura 3).

Figura 3

Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre efectos adversos (n=105)



Nota: Elaborado por los autores del estudio

Conocimiento sobre monitorización/ antídotos

La Tabla 17 muestra los resultados de las preguntas relacionadas con monitorización y antídotos de NACOs.

Tabla 17.

Respuestas a las preguntas sobre monitorización y antídotos. Anestesiólogos Sociedad Anestesiología de Pichincha, 2021. (n=105).

	Frecuencia	Porcentaje
<i>17. Opción correcta respecto a monitorización efecto anticoagulante en los Inhibidores del factor Xa:</i>		
a. La monitorización debe ser estricta para disminuir el riesgo de sangrado	6	5,7
b. Debe realizarse mediante la determinación del TTPa y TP	14	13,3
c. Debe realizarse mediante la determinación del TTPa	25	23,8
d. No es necesaria la monitorización rutinaria, y en caso de necesitarse se debe determinar la actividad del anti factor Xa	60	57,1
<i>18. Opcion correcta respecto a la monitorización del efecto anticoagulante del dabigatrán:</i>		

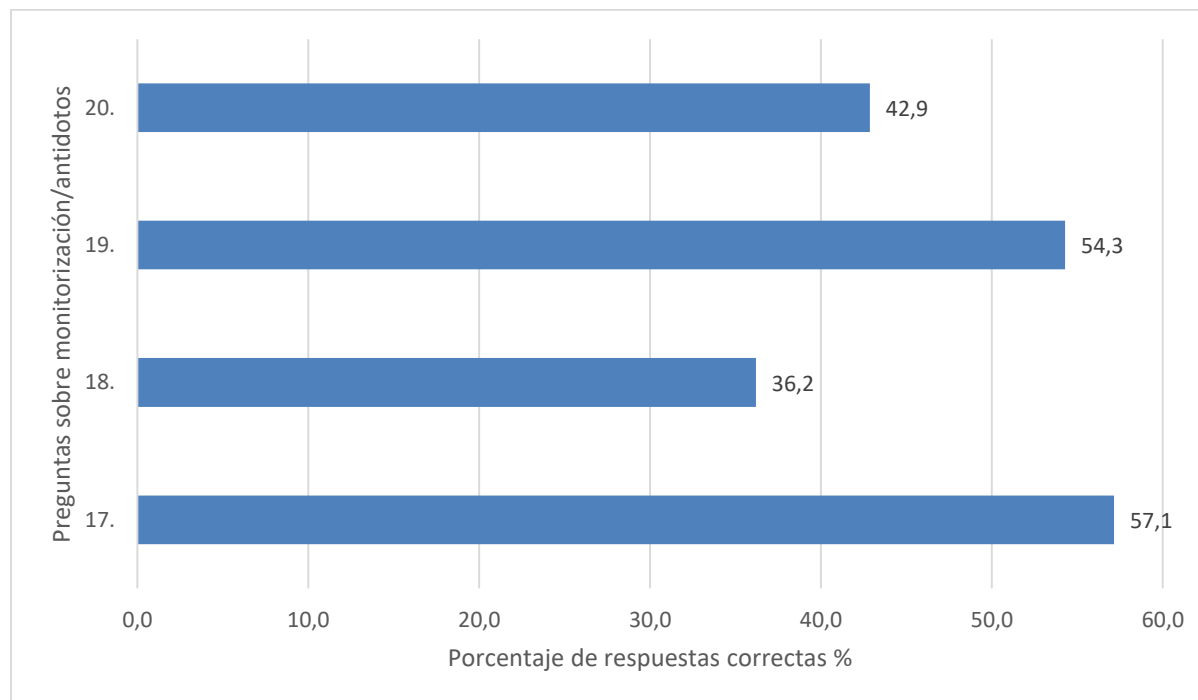
a. No es necesaria la monitorización rutinaria, sin embargo, en caso de requerirse, el tiempo de trombina (TT) y el TT diluido son los más adecuados para controlar el dabigatrán	38	36,2
b. Debe realizarse mediante la determinación del TTP y el INR	25	23,8
c. Debe realizarse mediante la determinación del TTPa	21	20,0
d. No existe forma de monitorizar el dabigatrán	21	20,0
<i>19. Farmaco de elección para reversión rápida efecto anticoagulante dabigatrán:</i>		
a. Andexanet alfa	11	10,5
b. Idarucizumab	57	54,3
c. Crioprecipitado	12	11,4
d. Concentrado de complejo protombinico	25	23,8
<i>20. Agente de reversión específico de efecto anticoagulante de rivaroxabán:</i>		
a. Andexanet alfa	45	42,9
b. Plasma fresco congelado	14	13,3
c. Idaricizumab	5	4,8
c. Idarucizumab	13	12,4
d. Concentrado de complejo protombinico	28	26,7
Total	105	100,0

Nota: Elaborado por los autores del estudio

En el grupo de preguntas sobre monitorización y antidotos, la pregunta 17 alcanzó un porcentaje de aciertos de 57,1%, seguido de la pregunta 19 con un 54,3%, las preguntas 20 y 18 muestran un porcentaje de respuestas correctas de 42,9% y 36,2% respectivamente (Figura 4).

Figura 4

Porcentaje de entrevistados con respuestas correctas a preguntas sobre monitorización/antídotos (n=105)



Nota: Elaborado por los autores del estudio

Conocimientos del manejo de NACOs por sexo, edad y años de experiencia

En la pregunta 19 se encontraron valores de la prueba $\chi^2 = 6,228$ con grado de libertad (gl) = 1 y $P = 0,013$, por lo que existe asociación entre las dos variables del estudio (estadísticamente significativo). El valor de OR fue de 2.82 con límites de confianza del 95% de: 1,236 y 6,463. En el resto de preguntas no se encontraron diferencias significativas en el nivel de conocimiento sobre NACOs según el grupo de edad (Tabla 18).

Tabla 18.

Respuestas correctas sobre el uso de NACOs según grupo de edad.

Variables (Temas)	Edad		chi cuadrado	P	OR	IC de 95 %	
	≤ a 35 años (n=68)	≥ a 36 años (n=37)				Inferior	Superior
	1. Ajuste dosis dabigatrán en profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica:	58,8%				62,2%	0,111
2. Ajuste dosis rivaroxabán en prevención de recurrencia en tromboembolismo venoso o pulmonar:	47,1%	56,8%	0,902	0,342	0,677	0,302	1,516
3. Inicio tratamiento para profilaxis tromboembólica con rivaroxabán en cirugía ortopédica, bajo riesgo:	69,1%	54,1%	2,354	0,125	1,902	0,833	4,346
4. Horas de suspensión rivaroxabán, apixabán y edoxabán en CrCl > 80ml/min en punción espinal o peridural, riesgo moderado:	44,1%	48,6%	0,198	0,656	0,833	0,373	1,860
5. Indicación dabigatrán:	25,0%	29,7%	0,274	0,601	0,788	0,322	1,925
6. Días suspensión dabigatrán con CrCl 30-49 ml/min o más antes de una anestesia neuroaxial:	39,7%	32,4%	0,543	0,461	1,372	0,591	3,186
7. Concentración máxima de dabigatrán en plasma tras la administración de una dosis única de 10 a 40 mg:	35,3%	37,8%	0,067	0,796	0,896	0,391	2,055
8. Tiempo para cambiar de dabigatran a un anticoagulante parenteral:	35,3%	35,1%	0,000	0,987	1,007	0,435	2,329
9. Contraindicaciones de rivaroxaban en uso concomitante con:	72,1%	73,0%	0,010	0,920	0,955	0,389	2,345
10. Farmaco que alterara el nivel plasmático del dabigatrán:	51,5%	54,1%	0,064	0,800	0,902	0,404	2,012
11. Fármaco aumenta el riesgo de sangrado en combinación con el rivaroxabán:	77,9%	73,0%	0,326	0,568	1,309	0,519	3,299
12. Contraindicaciones edoxabán:	57,4%	37,8%	3,651	0,056	2,209	0,973	5,016
13. Contraindicacion dabigatran:	73,5%	70,3%	0,127	0,721	1,175	0,484	2,854
14. Efecto adverso no hemorrágicos con el uso de dabigatrán:	45,6%	43,2%	0,053	0,817	1,100	0,491	2,464

15. Respuesta correcta respecto a efectos adversos del rivaroxabán:	48,5%	40,5%	0,616	0,432	1,383	0,615	3,110
16. Efecto adverso que no se ha reportado con el uso de rivaroxabán:	64,7%	59,5%	0,282	0,595	1,250	0,549	2,848
17. Opción correcta respecto a monitorización efecto anticoagulante en los Inhibidores del factor Xa:	52,9%	64,9%	1,391	0,238	0,609	0,267	1,392
18. Opción correcta respecto a la monitorización del efecto anticoagulante del dabigatrán:	32,4%	43,2%	1,231	0,267	0,628	0,275	1,433
19. Fármaco de elección para reversión rápida efecto anticoagulante dabigatrán:	63,2%	37,8%	6,228	0,013	2,826	1,235	6,463
20. Agente de reversión específico de efecto anticoagulante de rivaroxabán:	47,1%	35,1%	1,391	0,238	1,641	0,718	3,748

Nota: Elaborado por los autores del estudio

En la tabla 19 se observa que no se encontraron diferencias significativas en el nivel de conocimiento sobre NACOs según el género.

Tabla 19.

Respuestas correctas sobre el uso de NACOs según género.

Variables (Temas)	Género		chi cuadrado	P	OR	IC de 95 %	
	Femenino (n=60)	Masculi no (n=44)				Inferior	Superior
1. Ajuste dosis dabigatrán en profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica:	68,3%	50,0%	3,573	0,059	2,158	0,967	4,818
2. Ajuste dosis rivaroxabán en prevención de recurrencia en tromboembolismo venoso o pulmonar:	56,7%	43,2%	1,847	0,174	1,721	0,785	3,773
3. Inicio tratamiento para profilaxis tromboembólica con rivaroxabán en cirugía ortopédica, bajo riesgo:	65,0%	61,4%	0,145	0,704	1,169	0,522	2,618

4. Horas de suspensión rivaroxabán, apixabán y edoxabán en CrCl > 80ml/min en punción espinal o peridural, riesgo moderado:	48,3%	43,2%	0,271	0,603	1,231	0,563	2,692
5. Indicación dabigatrán:	28,3%	25,0%	0,143	0,705	1,186	0,490	2,870
6. Días suspensión dabigatrán con CrCl 30-49 ml/min o más antes de una anestesia neuroaxial:	35,0%	40,9%	0,378	0,539	0,778	0,349	1,734
7. Concentración máxima de dabigatrán en plasma tras la administración de una dosis única de 10 a 40 mg:	35,0%	36,4%	0,021	0,886	0,942	0,419	2,122
8. Tiempo para cambiar de dabigatran a un anticoagulante parenteral:	38,3%	31,8%	0,470	0,493	1,332	0,586	3,026
9. Contraindicaciones de rivaroxaban en uso concomitante con:	68,3%	79,5%	1,622	0,203	0,555	0,223	1,382
10. Fármaco que alterara el nivel plasmático del dabigatrán:	53,3%	52,3%	0,011	0,915	1,043	0,479	2,275
11. Fármaco aumenta el riesgo de sangrado en combinación con el rivaroxabán:	76,7%	77,3%	0,005	0,942	0,966	0,383	2,436
12. Contraindicaciones edoxabán:	51,7%	50,0%	0,028	0,867	1,069	0,491	2,328
13. Contraindicacion dabigatran:	70,0%	75,0%	0,316	0,574	0,778	0,323	1,871
14. Efecto adverso no hemorrágicos con el uso de dabigatrán:	43,3%	47,7%	0,198	0,656	0,838	0,383	1,830
15. Respuesta correcta respecto a efectos adversos del rivaroxabán:	46,7%	45,5%	0,015	0,902	1,050	0,481	2,292
16. Efecto adverso que no se ha reportado con el uso de rivaroxabán:	66,7%	59,1%	0,628	0,428	1,385	0,619	3,099
17. Opción correcta respecto a monitorización efecto anticoagulante en los Inhibidores del factor Xa:	53,3%	63,6%	1,104	0,293	0,653	0,294	1,448
18. Opción correcta respecto a la monitorización del efecto anticoagulante del dabigatrán:	31,7%	40,9%	0,946	0,331	0,669	0,298	1,506
19. Fármaco de elección para reversión rápida efecto anticoagulante dabigatrán:	53,3%	56,8%	0,124	0,724	0,869	0,397	1,900
20. Agente de reversión específico de efecto anticoagulante de rivaroxabán:	43,3%	40,9%	0,061	0,805	1,105	0,502	2,430

Nota: Elaborado por los autores del estudio

En la tabla 20 se observa que no se encontraron diferencias significativas en el nivel de conocimiento sobre NACOs según los años de experiencia en anestesiología.

Tabla 20.

Respuestas correctas sobre el uso de NACOs según años de experiencia.

Variables (Temas)	Experiencia		chi cuadrado	P	OR	IC de 95 %	
	≤ a 10 años (n=82)	≥ a 11 años (n=23)				Inferior	Superior
	1. Ajuste dosis dabigatrán en profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica:	58,5%				65,2%	0,334 ^a
2. Ajuste dosis rivaroxabán en prevención de recurrencia en tromboembolismo venoso o pulmonar:	50,0%	52,2%	0,034 ^a	0,854	0,917	0,363	2,313
3. Inicio tratamiento para profilaxis tromboembólica con rivaroxabán en cirugía ortopédica, bajo riesgo:	65,9%	56,5%	0,677 ^a	0,410	1,484	0,578	3,807
4. Horas de suspensión rivaroxabán, apixabán y edoxabán en CrCl > 80ml/min en punción espinal o peridural, riesgo moderado:	46,3%	43,5%	0,059 ^a	0,808	1,123	0,442	2,850
5. Indicación dabigatrán:	24,4%	34,8%	0,992 ^a	0,319	0,605	0,224	1,636
6. Días suspensión dabigatrán con CrCl 30-49 ml/min o más antes de una anestesia neuroaxial:	39,0%	30,4%	0,568 ^a	0,451	1,463	0,542	3,948
7. Concentración máxima de dabigatrán en plasma tras la administración de una dosis única de 10 a 40 mg:	34,1%	43,5%	0,677 ^a	0,410	0,674	0,263	1,730
8. Tiempo para cambiar de dabigatran a un anticoagulante parenteral:	34,1%	39,1%	0,196 ^a	0,658	0,807	0,311	2,093
9. Contraindicaciones de rivaroxaban en uso concomitante con:	69,5%	82,6%	1,541 ^a	0,214	0,480	0,148	1,556
10. Farmaco que alterara el nivel plasmático del dabigatrán:	52,4%	52,2%	0,001 ^a	0,982	1,011	0,400	2,551

11. Fármaco aumenta el riesgo de sangrado en combinación con el rivaroxabán:	75,6%	78,3%	0,070 ^a	0,792	0,861	0,283	2,617
12. Contraindicaciones edoxabán:	50,0%	52,2%	0,034 ^a	0,854	0,917	0,363	2,313
13. Contraindicación dabigatran:	70,7%	78,3%	0,509 ^a	0,475	0,671	0,224	2,015
14. Efecto adverso no hemorrágicos con el uso de dabigatrán:	46,3%	39,1%	0,378 ^a	0,539	1,343	0,523	3,450
15. Respuesta correcta respecto a efectos adversos del rivaroxabán:	46,3%	43,5%	0,059 ^a	0,808	1,123	0,442	2,850
16. Efecto adverso que no se ha reportado con el uso de rivaroxabán:	61,0%	69,6%	0,568 ^a	0,451	0,684	0,253	1,845
17. Opción correcta respecto a monitorización efecto anticoagulante en los Inhibidores del factor Xa:	52,4%	73,9%	3,382 ^a	0,066	0,389	0,139	1,086
18. Opción correcta respecto a la monitorización del efecto anticoagulante del dabigatrán:	32,9%	47,8%	1,727 ^a	0,189	0,536	0,209	1,369
19. Fármaco de elección para reversión rápida efecto anticoagulante dabigatrán:	56,1%	47,8%	0,495 ^a	0,482	1,394	0,552	3,523
20. Agente de reversión específico de efecto anticoagulante de rivaroxabán:	42,7%	43,5%	0,005 ^a	0,946	0,968	0,381	2,462

Nota: Elaborado por los autores del estudio

Capítulo V

Discusión

En esta investigación se propuso evaluar el nivel de conocimiento de los anestesiólogos sobre los NACOs, obteniendo como uno de los principales hallazgos que el conocimiento general fue de 51,97%, resultado que contrasta con el grado de conocimiento sobre NACOs de un grupo de internistas, cardiólogos, hematólogos, ortopedistas y hepatólogos conseguido por Correa et al. (2015), el cual fue mayor al 60% y al obtenido por El-Bardissy et al. (2018), en el que los médicos encuestados eran mayormente internistas (65%) y obtuvieron un nivel de conocimiento de 61%.

En nuestro estudio el 57% de la muestra estuvo conformada por el género femenino y el 42% por el género masculino, lo cual se asemeja a los resultados obtenidos por Correa et al. (2015) y difiere de El-Bardissy et al. (2018) en cuyo estudio la mayoría de los encuestados fueron hombres (83,4%). El 64,8% de los anestesiólogos tenía edades comprendidas entre 25 y 35 años, a diferencia de los datos obtenidos por Correa et al. (2015), en los que se observó una población mayor con una edad promedio de 61 años.

El género y años de experiencia de los participantes no tuvieron influencia en el nivel de conocimiento; y en cuanto a la edad, solo se evidenció que los menores de 35 años tienen 2.82 veces mayor posibilidad de contestar correctamente la pregunta 19 del cuestionario relacionada con el antídoto del dabigatrán, comparados con los mayores de 35 años. Por el contrario, El-Bardissy et al. (2018) encontró que la edad, el grado de educación y los años de experiencia tuvieron una influencia positiva significativa en el nivel de conocimiento.

Nuestra encuesta estuvo dividida en áreas de conocimiento al igual que los instrumentos de evaluación encontrados en estudios similares, sin embargo, debido a que nuestra investigación

estuvo dirigida a anestesiólogos y por lo tanto se encuentra más enfocada al período perioperatorio, dichas áreas de conocimiento fueron distintas. En el estudio presentado por Olaiya et al. (2016), solo una minoría de los médicos encuestados reconoció el estado de anticoagulación basándose en resultados de laboratorio suministrados, así mismo, apenas el 42% reconoció que era inseguro realizar un procedimiento invasivo en estos pacientes, lo cual se asemeja a nuestro estudio en el que los porcentajes más bajos de conocimientos se obtuvieron en los temas de monitorización, tiempo de suspensión y reinicio de NACOs.

El nivel de conocimientos acerca de contraindicaciones e interacciones de los NACOs obtuvo el mayor porcentaje con un 64,7%, resultado no comparable ya que este tema no fue valorado en otros estudios encontrados.

Como se puede apreciar, al realizar una búsqueda exhaustiva de la literatura reciente se encontró que, aunque estudios previos evaluaron el nivel de conocimiento de los médicos sobre NACOs, ninguno se ha planteado la misma interrogante dirigida a los anestesiólogos, lo cual se considera una limitación para la realización de este estudio. Así mismo fue necesario enviar la encuesta en varias ocasiones para obtener la respuesta correspondiente por parte de los anestesiólogos.

Capítulo VI

Conclusiones

La capacitación y actualización en todos los temas que tengan una repercusión importante en el manejo perioperatorio de los pacientes, es vital para los anestesiólogos en las instituciones de salud públicas o privadas y para los estudiantes de anestesiología durante su formación. Los NACOs son medicamentos relativamente nuevos usados para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica, cuyo manejo perioperatorio amerita un conocimiento óptimo de su farmacología por parte de los anestesiólogos, con la finalidad de incrementar la seguridad del paciente y, por consiguiente, evitar las secuelas potencialmente devastadoras que implica una anticoagulación excesiva o un fracaso terapéutico.

En nuestro estudio se examinó el nivel de conocimiento de los anestesiólogos suscritos a la Sociedad de anestesiología de Pichincha en el año 2021 acerca de los NACOs, encontrando dentro de las características de la muestra que la mayoría de los anestesiólogos encuestados fue una población joven con edades comprendidas entre 25 y 35 años, predominó el rango de experiencia entre 0 y 10 años y la mayor proporción estuvo representada por el género femenino.

Se encontró que el nivel de conocimiento general de los anestesiólogos acerca de los NACOs fue ligeramente superior a la mitad. El tema de contraindicaciones e interacciones presentó un mayor grado de conocimiento por parte de los anestesiólogos encuestados, esto es importante ya que la anestesia implica el uso de una gran cantidad de medicamentos y el entendimiento de las interacciones que pueden tener éstos con los fármacos que se administren los pacientes y las contraindicaciones de los mismos, es de gran interés para ofrecer una atención óptima en el período perioperatorio.

Los temas que obtuvieron un menor conocimiento estuvieron representados por

monitorización y antídotos de NACOs, e indicaciones, tiempo de suspensión y reinicio en el período perioperatorio, estos resultados llaman la atención ya que el conocimiento de los mismos es indispensable para la toma de decisiones acertadas y oportunas en el preoperatorio, transoperatorio y postquirúrgico, especialmente en cirugías de emergencia en donde se encuentra en riesgo la vida del paciente y no hay tiempo de atrasar la resolución del cuadro que se presente.

El nivel de conocimiento de los anestesiólogos sobre NACOs no estuvo influenciado por los años de experiencia y el género, no obstante, los menores a 35 años mostraron un mayor conocimiento acerca de los antídotos, en especial del que actúa sobre el dabigatrán comparados con los mayores de 35 años, lo cual puede tener relación con la reciente inclusión y aprobación de la utilización de los antídotos para los NACOs. En el resto de preguntas no se encontraron diferencias significativas según el grupo de edad, lo que llama la atención al tratarse de medicamentos con corto tiempo en el mercado, por lo que se podría pensar que las personas más jóvenes se encuentran más familiarizados con este tipo de fármacos.

Recomendaciones

Se recomienda implementar capacitaciones y actualizaciones acerca de NACOs por parte de la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, que incluyan reforzamiento de conceptos, organización de esquemas y elaboración de guías de manejo, haciendo énfasis en los temas que muestran menor nivel de conocimiento y que son indispensables para la práctica anestésica como lo son: monitorización, antidotos, tiempo de suspensión y reinicio en el período perioperatorio.

Se sugiere a los centros de salud públicos y privados realizar talleres, simulacros y cursos de formación continua sobre el manejo de NACOs dentro de la planificación de actualización al personal, enfocándose en los grupos de población predominantes.

Se recomienda a las autoridades del Ministerio de Salud Pública del Ecuador difundir protocolos y guías de manejo sobre NACOs para el periodo perioperatorio, con la finalidad de minimizar complicaciones debidas al manejo inadecuado de los mismos.

Se deberían desarrollar trabajos futuros centrados en la reevaluación del conocimiento de los anestesiólogos sobre NACOs después de proporcionar campañas educativas correctamente diseñadas.

Anexos

Anexo 1.

Riesgo hemorrágico de las intervenciones y procedimientos por especialidad.

ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN

RIESGO HEMORRÁGICO BAJO

Bloqueos fasciales: ilioinguinal, iliohipogástrico, transverso del abdomen, fascia lata

Bloqueos superficiales: bloqueos a nivel del antebrazo, digitales, safeno a nivel de la rodilla, bloqueos nerviosos en tobillo

Bloqueos superficiales perivasculares compresible: poplíteo, femoral, axilar

Infiltraciones articulares o musculoesqueléticas

Infiltraciones en punto-gatillo

Infiltraciones sacroilíacas

RIESGO MUY BAJO

Asumible por operador

Infiltración local

Anestesia ocular: tópica y peribulbar

RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO

Bloqueos profundos: plexo celíaco, ganglio estrellado, proximal de plexo ciático, obturador, infraclavicular, supraclavicular

Bloqueos superficiales perivasculares NO compresibles: intercostal, interescalénico

Anestesia ocular: retrobulbar

Infiltración epidural con corticoides (interlaminar, transforaminal)

Bloqueo nervioso o ablación facetaria por radiofrecuencia

Procedimientos intradisco

Bloqueos simpáticos

Implante de estimuladores de nervio periférico

RIESGO HEMORRÁGICO ALTO

Anestesia neuroaxial: espinal, epidural, catéter epidural

Bloqueos paravertebrales: paravertebral, plexo lumbar, plexo cervical profundo

Prueba y colocación de neuroestimuladores espinales

Colocación de catéteres y bombas intratecales

Vertebroplastia y cifoplastia

Epiduroscopia, descompresión epidural

ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR		
RIESGO HEMORRÁGICO BAJO	RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO	RIESGO HEMORRÁGICO ALTO
Flebectomía	Reparación endovascular de aneurismas	
Procedimientos percutáneos arteriales que precisen introductor <8 French	Cirugía vascular de cabeza y cuello	
	Bypass extraanatómico	
	Procedimientos percutáneos arteriales que precisen introductor >8 French	Cirugía abierta toracoabdominal
Fístulas arteriovenosas sencillas	Revascularización arterial o venosa profunda de miembros inferiores	
	Fístulas arteriovenosas complejas	
CIRUGÍA CARDÍACA*		
RIESGO HEMORRÁGICO BAJO	RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO	RIESGO HEMORRÁGICO ALTO
	CRC (con o sin circulación extracorpórea)	
	Cirugía valvular mitral/aórtica	Disección de aorta ascendente/arco
	Cirugía de aorta ascendente	Cirugía por complicaciones mecánicas de IAM
	Implantación de marcapasos diafragmático	
Ventana pericárdica subxifoidea		Reintervención coronaria y/o valvular
		Pericardiectomía (tras o en pericarditis constrictiva)
*excluidas cirugías urgentes incluidas en tabla Consenso-SSCC-2018: CRC urgente (con o sin circulación extracorpórea), Cirugía valvular urgente/endocarditis, Cirugía urgente tras iatrogenia posintervencionismo.		

CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA (HEMODINÁMICA Y
ELECTROFISIOLOGÍA)*
RIESGO HEMORRÁGICO BAJO

Estudios electrofisiológicos y ablaciones:

- Ablación de TSV
- Ablación endocárdica de TV

Otros:

- Marcapasos transitorio

RIESGO MUY BAJO

Asumible por operador:

Estudio Electrofisiológico diagnóstico Implante subcutáneo transvenoso de MCP, DAI, TRC

Implante de Holter subcutáneo Recambio de generador de MCP, desfibrilador o resincronizador

Procedimientos coronarios:

- Coronariografía diagnóstica
- ICP transradial Otros:
- Cateterismo cardíaco derecho (excluyendo punción transeptal)

** Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Coronariografía diagnóstica transradial o transfemoral, ICP transradial y cateterismo cardíaco derecho: considerados de bajo riesgo.
-

RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO

Procedimientos coronarios:

- ICP transfemoral

Intervencionismo estructural:

- Valvuloplastia mitral
- Reparación percutánea mitral
- Cierre percutáneo de orejuela.

Ablaciones:

- Ablación de fibrilación auricular con aislamiento de venas pulmonares

Otros:

- Balón de contrapulsación intraaórtico
- Pericardiocentesis

RIESGO HEMORRÁGICO ALTO

Intervencionismo estructural:

- Valvuloplastia aórtica
- Implante válvula aórtica transcáteter

Ablaciones:

- Ablación epicárdica de TV

Dispositivos:

- Implante de MCP sin cables
- Extracción de electrodo (mecánica o asistida por láser)

Otros:

- Dispositivo soporte circulatorio

CIRUGÍA GENERAL Y OTORRINOLARINGOLOGÍA *
RIESGO HEMORRÁGICO**RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO****RIESGO HEMORRÁGICO ALTO****BAJO**

Procedimientos ORL menores (pólipos)

Cirugía de cáncer colorrectal programada abierta o laparoscópica

Cirugía hepática mayor programada (hepatectomías, metastectomías)

Cirugía de pared abdominal no compleja (hernias inguinales unilaterales, umbilicales y epigástricas pequeñas)

Cirugía endocrina (hemitiroidectomía, paratiroidectomía)

Cirugía pancreática

Fístulas complejas (recto-vaginales, recto- prostática o con flaps) **

Cirugía oncológica compleja con linfadenectomías amplias

Cirugía proctológica no compleja (hemorroides, fisuras y fístulas no complejas)

Cirugía esófago-gástrica (Divertículo de Zenker, reflujo gastroesofágico, hernias paraesofágicas y achalasia)**

Cirugía colorrectal oncológica ampliada (multivisceral, exenteraciones pelvianas, etc)**

RIESGO MUY BAJO

Cirugía hepática menor

Asumible por operador:

Laparotomía/ laparoscopia programada para procesos no oncológicos (apendicectomía, colecistectomía no complicada, hernia de hiato, resección gástrica)

Cirugía endocrina: tiroidectomía total, reintervenciones y vaciamientos cervicales, adrenalectomía por un tumor maligno

Cirugía menor de piel y tejido subcutáneo

Cirugía mayor de pared abdominal (eventraciones)

Traumatismos abdominales graves

Cirugía oncológica ORL

Suelo pélvico (incluida la cirugía de los prolapsos pélvicos por laparoscopia o por vía transluminal)**

Cirugía mayor de pared abdominal (reintervenciones por complicaciones y recidivas)**

Cirugía endocrina (quiste tirogloso, adrenalectomía por proceso benigno)

Cirugía bariátrica

Cirugía esófago-gástrica oncológica**

Esplenectomía programada

Drenaje percutáneo de abscesos intraabdominales o pélvicos

Amigdalectomía

Cirugía menor laríngea y del oído

*Se excluyen cirugías urgentes de la tabla Consenso-SSCC-2018: Cirugía urgente por complicaciones, reintervenciones y procesos inflamatorios evolucionados (fuga anastomótica, perforaciones, divertículos), cirugía biliar urgente (colecistitis, colangitis), Cirugía para el tratamiento de hemorragias digestivas (úlceras, divertículos, angiodisplasias).

**Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Se diferencian las fístulas complejas (recto-vaginales, recto-prostática o con flaps) y no complejas (riesgo moderado y bajo respectivamente).
- Se hace mención a la cirugía colorrectal oncológica ampliada (multivisceral, exenteraciones pelvianas, etc).
- Se hace mención a suelo pélvico (incluida la cirugía de los prolapsos pélvicos por laparoscopia o por vía transluminal).
- Cirugía mayor de pared abdominal (reintervenciones por complicaciones y recidivas): en Consenso-SSCC-2018 considerado de riesgo moderado.
- Cirugía esófago-gástrica: en Consenso-SSCC-2018 no se detalla y hace referencia a programa compleja y la clasifica como moderado.

CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

RIESGO HEMORRÁGICO BAJO

RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO

RIESGO HEMORRÁGICO ALTO

Injertos pequeños y colgajos locales

Úlceras crónicas en piernas

Hemangiomas y malformaciones vasculares

Cirugía cutánea menor (biopsia escisional)

Úlceras por presión

Quemaduras

Cirugía estética de orejas

Cirugía estética de nariz

Cirugía de tumores cutáneos mayores

Cirugía de la mano

Cirugía reconstrucción tronco y miembros

Cirugía de tumores de cabeza y cuello

Cirugía estética de la mama

Cirugía órbito-palpebral

Cirugía del contorno corporal

Cirugía traumatológica facial

Microcirugía en general

Cirugía de rejuvenecimiento facial

Enfermedad de Le Peyronie

Cirugía de trastornos identidad de género

Linfadenectomía cervical, axilar e inguinal

Amputaciones de extremidades

Reimplantes y trasplantes

Cirugía de la mediastinitis

Infección necrosante de partes blandas

CIRUGÍA TORÁCICA

RIESGO HEMORRÁGICO BAJO

**RIESGO HEMORRÁGICO
MODERADO**

RIESGO HEMORRÁGICO ALTO

Simpectomía en la hiperhidrosis

Cirugía pulmonar (lobectomía, neumectomía, traumatismos, malformaciones, decorticación)

Cirugía de pared torácica, tráquea y bronquios (malformaciones, traumatismos, tumores)

Cirugía de la pleura: biopsia pleural, tumores

Cirugía de mediastino, estrecho superior del tórax y diafragma, incluida esofaguectomía

ENDOSCOPIA DIGESTIVA	RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO	RIESGO HEMORRÁGICO ALTO
Ablación de esófago de Barrett con radiofrecuencia		Polipectomía
Electrocoagulación con argón plasma de lesiones digestivas no extensas (angiodisplasias, etc)		Resección endoscópica mucosa
Colocación de prótesis enterales		Dissección submucosa endoscópica
Ecoendoscopia sin PAAF		CPRE (excepto recambio prótesis)
Enteroscopia		Ampulectomía
CPRE con colocación de stent biliar o pancreático o dilatación papilar de balón sin esfinterotomía cápsula endoscópica		Colocación de gastrostomía endoscópica percutánea
Colonoscopia*		Colocación de yeyunostomía o colostomía endoscópica percutánea
RIESGO MUY BAJO		Ecoendoscopia con PAAF o biopsia
Asumible por operador:		
Paracentesis*		Ecoendoscopia intervencionista
Diagnóstico (incluyendo toma de biopsias):		Ablación tumoral
– EGD		Tratamiento de varices
– Sigmoidoscopia		Dilatación neumática o con bujías
		Drenajes por ecografía
		Técnicas de terapia de tumores hepáticos por ecografía (radiofrecuencia, alcoholización, etc.)
		Biopsia hepática

* Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Colonoscopia: Por la alta probabilidad de que la exploración sea terapéutica, de entrada se suspende la anticoagulación en todos los casos. En pacientes de riesgo trombotico alto con intención diagnóstica se pueden individualizar y realizar sin suspender la anticoagulación o la doble antiagregación.
 - Paracentesis: considerada de riesgo bajo
-

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

RIESGO HEMORRÁGICO BAJO

Histeroscopia

Conización/biopsia cervical

Nódulos de mama

Drenaje marsupialización de glándula de Bartolino

Amniocentesis/ biopsia corial

RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO

Histerectomía simple

Cuadrantectomía mamaria

Quistectomía ovárica

Cesárea programada sin factores de riesgo

RIESGO HEMORRÁGICO ALTO

Mastectomía total (con/sin
linfadenectomía)

Cirugía de estadiaje oncológico

Linfadenectomía pélvica o para-aórtica

Histerectomía radical

Miomectomía

Cesárea complicada (placenta previa,
abruptio)

NEUMOLOGÍA***RIESGO HEMORRÁGICO BAJO**

Broncoscopia diagnóstica visión con aspiración

Lavado broncoalveolar

Cepillado bronquial

Toracocentesis con control ecográfico con aguja fina*

RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO

Toracocentesis sin control ecográfico

Catéter pleural tunelizado con o sin control ecográfico*

Inserción de tubo de drenaje pleural *

RIESGO HEMORRÁGICO ALTO

Biopsia bronquial/ transbronquial/ criobiopsia

PAAF sin control ecográfico

Ecobroncoscopia con PAAF transbronquial

Resección tumoral láser/ electrocoagulación/ criorecanalización

Implantación de prótesis

Dilatación bronquial/ Traqueal

Broncoscopia rígida

Extracción cuerpo extraño

Biopsia pleural cerrada/ transtorácica

Toracoscopia

* Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Catéter pleural tunelizado con control ecográfico: considerado de bajo riesgo.
- Inserción de tubo de drenaje pleural con control ecográfico: considerado de bajo riesgo.
- Toracocentesis con control ecográfico con aguja fija: Se refieren como: "Toracocentesis con control ecográfico".

NEUROCIRUGÍA
RIESGO HEMORRÁGICO BAJO**RIESGO HEMORRÁGICO
MODERADO****RIESGO HEMORRÁGICO ALTO**

 Cirugía menor bajo anestesia local:

- Biopsia muscular
- Biopsia nervio periférico
- Revisión de herida quirúrgica
- Angiografía cerebral Procedimientos

percutáneos espinales:

- Facetarias y rizólisis

Procedimientos mínimamente invasivos:

- Stent carotideo
- Descompresión de nervios periféricos
- Acceso percutáneo a trigémino
- Cifoplastia/ vertebroplastia
- Punción lumbar
- Procedimientos percutáneos espinales: epidurales, transforaminal y caudales
- Instrumentación espinal percutánea sin acceso al canal espinal

Procedimientos invasivos:

- Craneotomía/ craniectomía
 - Biopsias cerebrales o medulares
 - Cirugía de raquis compleja o con acceso al canal espinal (laminectomía, discectomía, corrección de deformidad, etc)
 - Endarterectomía carotídea
 - Embolizaciones (intracraneal/ medular)
 - Embolectomía mecánica
 - Estimulación cerebral profunda, electrodos cerebrales profundos
 - Derivaciones de LCR (derivación ventriculoperitoneal, ventriculoatrial, lumboperitoneal, drenaje lumbar continuo y drenaje ventricular externo)
 - Cirugía transesfenoidal y cirugía endoscópica de base de cráneo
-

ODONTOLOGÍA Y CIRUGÍA MAXILOFACIAL*

RIESGO HEMORRÁGICO BAJO**RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO****RIESGO HEMORRÁGICO ALTO**

Procedimientos de diagnóstico:

- Exploración periodontal (sondaje)
- Sialografía
- Artograma de la articulación temporomandibular

Procedimientos de cirugía oral o maxilofacial:

- Excisión de tumor maligno intraóseo $\geq 1,25$ cm
- Suturas complicadas mayores de 5 cm
- Incisión y drenaje de abscesos intra/ extraorales con afección de múltiples espacios fasciales
- Reducción de fracturas óseas complicadas con fijación y múltiples accesos quirúrgicos
- Artroplastia/ reconstrucción articulación temporomandibular

Osteoplastia/ ostectomía por deformidades ortognáticas

Procedimientos con implantes dentales:

- Colocación convencional de implantes
- Técnica de regeneración simultánea o diferida a la colocación de los implantes

Procedimientos de prótesis maxilofacial**

Procedimientos quirúrgicos LeFort I/II/III

Procedimientos de endodoncia:

- Cirugía apical o apicectomías
- Resecciones radiculares quirúrgicas

Procedimientos de cirugía oral o maxilofacial:

- Extracciones dentarias (>3 piezas, complicadas...)
- Alveoloplastia/ vestibuloplastia/ excisión de tejidos blandos
- Frenectomía
- Extirpación de tumoraciones o quistes (excepto malignos intraóseos $\geq 1,25$ cm)
- Cirugía preprotésica

Procedimientos de cirugía oral o maxilofacial:

- Resección radical de maxilar superior o mandíbula**
-

Procedimientos de periodoncia:

- Profilaxis (“limpiezas”)
- Raspados y alisados radiculares
(incorrectamente llamados “curetajes”)
- Cirugías periodontales resectivas, regenerativas
o mucogingivales

RIESGO MUY BAJO

Asumible por operador:

Extracciones dentarias no complicadas

Procedimientos de ortodoncia Procedimientos de

diagnóstico:

- exploración dental
- Radiografía convencional (panorámica,
periapicales,...)

Procedimientos de endodoncia: tratamiento de

conductos Procedimientos de prostodoncia:

prótesis fija (“*coronas o puentes*”) o removible

(“*dentaduras*”) Procedimientos de odontología

restauradora:

- obturaciones (“empastes”)
- Reconstrucciones

incrustaciones, inlays, onlays, carillas, etc

*Se excluyen cirugías urgentes de la tabla Consenso-SSCC-2018 referencia: Se excluye traqueotomía de emergencia

** Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Procedimientos de prótesis maxilofacial: considerado riesgo bajo.
 - Resección radical de maxilar superior o mandíbula: considerado riesgo moderado.
-

OFTALMOLOGÍA*
RIESGO MUY BAJO

Asumible por operador:

Procedimientos con anestesia tópica Administración intravítrea de fármacos Cirugía del segmento anterior:

- Cataratas
- Trasplante membrana amniótica
- Implante segmentos intraestromales
- *Cross-linking* corneal
- Cirugía refractiva (laser corneal) Cirugía de

estrabismo:

- Inyección toxina botulínica Cirugía de órbita y

anejos oculares:

- Cauterización de pestañas
- Sondaje vía lagrimal con/sin implante
- Conjuntivoplastia
- Extirpación/biopsia de lesiones menores palpebrales (tumores, chalación, quiste...)

Cirugía de glaucoma:

- Goniotomía

RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO**RIESGO****HEMORRÁGICO ALTO**

Procedimientos con anestesia retrobulbar/peribulbar

Cirugía del segmento anterior:

- Lesiones conjuntivales.
- Pterigion
- Queratoplastia lamelar*
- Queratoplastia penetrante*
- Reconstrucciones de iris, pupiloplastia, implante secundario de lesiones intraoculares suturadas/ ancladas a iris

Cirugía de estrabismo:

- Cirugía de uno o varios músculos

Cirugía de retina**:

- Vitrectomía (en retinopatía diabética proliferativa tendencia a resangrado posquirúrgico)
- Faco-vitrectomía
- Fotocoagulación láser*
- Cerclaje o indentación escleral*

Cirugía de órbita y anejos oculares:

- Cirugía reconstructiva con injertos, colgajos o implantes
 - Malposiciones palpebrales
 - Blefaroplastia, cejaplastia
 - Cirugía vía lagrimal
 - Cirugía orbitaria (tumores, fracturas...)
-

Cirugía de glaucoma:

- Trabeculectomía
- Facotrabeculectomía
- Implante de sistemas de drenaje valvular

*Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Fotocoagulación láser, cerclaje o indentación esclerar: consideradas de riesgo hemorrágico bajo asumible por el operador.
- Queratoplastia lamelar y penetrante: consideradas de riesgo hemorrágico bajo.

**En cirugía de retina con anestesia subtenoniana mantener anticoagulación/antiagregación

RADIOLOGÍA VASCULAR E INTERVENCIONISTA *

RIESGO HEMORRÁGICO BAJO	RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO	RIESGO HEMORRÁGICO ALTO
PAAF o BAG órgano superficial (mama, bultomas superficiales)	Termoablación de osteoma osteoide y metástasis óseas	Biopsia hepática/ renal
Punciones terapéuticas en territorio osteoarticular (infiltraciones corticoides, lavado calcio en tendón supraespinoso, aspiración de ganglión)	Dilataciones y <i>stents</i> en tubo digestivo	Termoablación percutánea hepática, renal o pulmonar
Recambio de catéter de drenaje (biliar, nefrostomía, absceso)	Drenaje pleural	Intervención biliar (nuevo trayecto)
Toracocentesis evacuadora simple	Retirada de reservorio subcutáneo	Intervencionismo arterial: embolizaciones, quimio y radioembolización, angioplastia/ <i>stent</i> , quimioterapia intraarterial, fibrinólisis local, endoprótesis vasculares, tratamiento percutáneo del ictus
Paracentesis evacuadora simple	Catéter tunelizado para hemodiálisis u oncología	Trombolisis farmacomecánica del TEV
Drenaje de absceso o hematoma superficial		Derivación Portosistémica Intrahepática Transyugular (TIPS)

<p>Punciones venosas diagnósticas y/o terapéuticas: colocación y retirada de filtros cava, tratamiento percutáneo de varicocele masculino o femenino, <i>stent</i> venoso, catéter yugular o femoral no tunelizado, toma de muestras venosas, fleboesclerosis de malformaciones venosas, etc</p>	<p>Angioplastia y trombectomía en accesos vasculares para hemodialisis</p>	<p>Colocación de reservorio subcutáneo Drenaje de absceso o PAAF en órgano profundo</p>
<p>Arteriografía diagnóstica</p>	<p>PAAF o BAG órgano superficial (tiroides, ganglio linfático superficial, parótida*</p>	<p>BAG intraabdominal, retroperitoneal, en la pared torácica o pulmonar Nefrostomía/ gastrostomía, colecistostomía percutáneas y/o catéteres doble J percutáneos, colocación inicial</p>
<p>Procedimientos espinales: bloqueo facetario</p>		<p>Procedimientos espinales: – Vertebroplastia, cifoplastia – punción lumbar – inyección epidural – espondilocistitis*</p>
<p>* Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Se añaden intervenciones: biopsia ósea, espondilocistitis. <input type="checkbox"/> Se excluyen por no realizarse: inyección de PRFC en tendinitis, dacriocistografías, sialografías, tratamiento con radiofrecuencia o láser de varices en miembros inferiores. <input type="checkbox"/> Se modifica el riesgo que pasa de bajo a moderado de: PAAF o BAG de tiroides, ganglio linfático, parótida. 		

TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA

RIESGO HEMORRÁGICO BAJO	RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO	RIESGO HEMORRÁGICO ALTO
Cirugía de partes blandas del codo	Cirugía de fractura de cadera (prótesis parcial y osteosíntesis)	Artroplastia de cadera bilateral
Artroscopia rodilla (incluyendo plastias de ligamentos cruzados)	Artroplastia primaria de cadera	Artroplastia de rodilla bilateral
Artroscopia de hombro (descompresión subacromial, reparación de manguito rotador)	Artroplastia primaria de rodilla	Revisiones de artroplastia de cadera
Cirugía de la inestabilidad del hombro (artroscopia y abierta)	Cirugía de fractura de fémur (diafisaria y distal)	Revisiones de artroplastia de rodilla
Cirugía del tobillo (incluida la osteosíntesis)	Cirugía de la fractura de la tibia (proximal y diafisaria)	Cirugía de la columna lumbar (artrodesis circunferencial mayor de 2 niveles abierta)
Cirugía del antepie (deformidades y fracturas)	Cirugía de la fractura del húmero (proximal y diafisaria)	Cirugía de las deformidades raquídeas (escoliosis)
Cirugía ortopédica del retropie	Artroplastia del hombro	Cirugía de la fractura de la pelvis y sacro
Cirugía de las fracturas de los huesos del tarso	Cirugía de la columna cervical	Politraumatizados
Cirugía de la mano (partes blandas, lesiones tumorales benignas y tendinosas)	Artrodesis de la columna lumbar (hasta 2 niveles abierta y procedimientos mínimamente invasivos: XLIF, TLIF, etc.)	
Cirugía de las lesiones traumáticas de los tendones de muñeca y mano		
Cirugía de las lesiones compresivas de los nervios periféricos del miembro Superior		
Cirugía de la fractura del radio distal y diáfisis de huesos del antebrazo		Cirugía ortopédica oncológica (resección de tumores óseos con reconstrucción)
Cirugía de las fracturas articulares del codo		
RIESGO MUY BAJO	Cirugía ortopédica oncológica (tumores de partes blandas)	
Asumible por operador: Punción articular y/o artrocentesis		

UROLOGÍA		
RIESGO HEMORRÁGICO BAJO	RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO	RIESGO HEMORRÁGICO ALTO
	Cirugía percutánea renal	Cirugía exéretica urológica (oncológica y no oncológica)
Cirugías genitales externos masculinos		Trasplante renal
	Cirugía reconstructiva uretral y retroperitoneal*	Cirugía percutánea renal*
	Cirugía de prolapso genital*	
Cirugía incontinencia urinaria femenina		Cirugía abierta de adenoma de próstata*
	Cirugía reconstructiva vía urinaria superior*	
	Cirugía reconstructiva uretral*	
Cirugía incontinencia urinaria masculina*	Nefrostomía percutánea*	
Cirugía endoscópica retrógrada litiasis ureteral		Donante vivo
	Biopsia de próstata	
Cistoscopia y derivaciones retrógradas	Cirugía endoscópica vejiga/ próstata*	Cirugía endoscópica vejiga/ próstata*

*Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Cirugía endoscópica vejiga/próstata: Depende del caso concreto y de la técnica utilizada. En Consenso-SSCC-2018 considerada de riesgo hemorrágico moderado.
- Cirugía incontinencia urinaria masculina, cirugía percutánea renal, cirugía abierta adenoma de próstata, cirugía del prolapso genital, cirugía reconstructiva vía urinaria superior, cirugía reconstructiva uretral, nefrostomía percutánea: no descritas en Consenso-SSCC-2018

OTROS***RIESGO HEMORRÁGICO BAJO****RIESGO HEMORRÁGICO MODERADO****RIESGO HEMORRÁGICO ALTO**

Inyección intramuscular*

RIESGO MUY BAJO

Asumible por operador:

Biopsia de médula ósea*

Aspirado de médula ósea*

* Diferencias respecto a tabla Consenso-SSCC-2018:

- Biopsia de médula ósea: considerada de riesgo hemorrágico alto.
- Aspirado de médula ósea: no se consideran de riesgo asumible por el operador.

Nota. Adaptado de Adell Pérez Ana Belén, Aguirre Arrizabalaga Arantzazu, (2019), Guía de manejo perioperatorio de los pacientes en tratamientoanticoagulante o antiagregante en cirugía programada, http://www.coeg.eu/pdf/Guia_manejo_perioperatorio_en_anticoagulaci%C3%B3n_OSI_2019.pdf

Anexo 2

Encuesta

Estimado/a anestesiólogo

Usted ha sido seleccionado para participar en la siguiente encuesta que tiene como objetivo evaluar el nivel de conocimiento sobre los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) por parte de anestesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021.

Agradecemos su total sinceridad al responder.

En la parte de opción múltiple solo existe una respuesta correcta, debe seleccionar la que considere más apropiada.

Fecha: ___/___/___ (dd/mm/aa)

Edad: ___

Género: ___ (M/F/LGTBI)

Años de experiencia en anestesiología: _____

PREGUNTAS SOBRE INDICACIONES / TIEMPO DE SUSPENSIÓN / TIEMPO DE REINICIO:

1. La dosis de dabigatrán en la profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica se debe ajustar cuando:

- a. La edad sea mayor de 60 años y la depuración de creatinina mayor de 50 mL/min
- b. En mujeres mayores de 65 años sin importar la depuración de creatinina
- c. La edad sea mayor de 75 años y la depuración de creatinina esté entre 30 y 50 mL/min
- d. No requiere ajuste

2. La dosis de rivaroxabán se debe ajustar en la prevención de la recurrencia del tromboembolismo venoso o tromboembolismo pulmonar cuando:

- a. La depuración de creatinina es inferior a 50 ml / min
- b. Los pacientes presentan una depuración de creatinina entre 15 y 30 ml/min
- c. Los pacientes son mayores de 50 años sin importar la depuración de creatinina
- d. No requiere ajuste

3. El inicio del tratamiento para profilaxis tromboembólica con rivaroxabán en pacientes sometidos a cirugía ortopédica con bajo riesgo hemorrágico debe empezar:

- a. 2 a 5 horas después de la cirugía
- b. 1 a 3 horas después de la cirugía
- c. 15 horas después de la cirugía
- d. 6 horas después de la cirugía

4. ¿Cuántas horas antes de una punción espinal o peridural se recomienda suspender el Rivaroxabán, apixabán y edoxabán en pacientes con CrCl >80mL/min?:

- a. 48 horas
- b. 24 horas
- c. 18 horas

d. 12 horas

5. ¿Cuál de las siguientes es una indicación para el uso de dabigatrán?

- a. Profilaxis para cualquier intervención ortopédica
- b. Prevención del tromboembolismo en fibrilación auricular valvular
- c. Prevención del tromboembolismo en fibrilación auricular no valvular
- d. Paciente con mala respuesta al uso de antiagregantes plaquetarios

6. Cuántos días antes de una anestesia neuroaxial se recomienda suspender el dabigatrán en pacientes con CrCl 30-49 ml / min o más?:

- a. 2 días
- b. 1 día
- c. 5 días
- d. 3 días

7. Tras la administración de una dosis única de 10 a 40 mg de dabigatrán en pacientes sanos, ¿En cuánto tiempo se puede observar la concentración máxima del fármaco en plasma?

- a. 8 horas
- b. 5 horas
- c. 2 horas
- d. 1 hora

8. ¿Cuánto es el tiempo necesario para cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral?

- a. 72 horas después de la última dosis
- b. 24 horas después de la última dosis
- c. 12 horas después de la última dosis
- d. 2 horas después de la última dosis

PREGUNTAS SOBRE CONTRAINDICACIONES/INTERACCIONES:

9. El uso concomitante de rivaroxabán está contraindicado con cuál de los siguientes medicamentos:

- a. Ketoconazol
- b. Aciclovir
- c. Losartán
- d. Zidovudina

10. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede alterar el nivel plasmático del dabigatrán?

- a. Enalapril
- b. Imipenem
- c. Amiodarona
- d. Hidroclorotiazida

11. ¿Cuál de los siguientes fármacos aumenta el riesgo de sangrado en combinación con el rivaroxabán?

- a. Aspirina
- b. Diclofenaco
- c. Clopidogrel
- d. Todas las anteriores

12. Edoxabán no debe usarse en:

- a. Pacientes con un CrCl de 50 ml / min o menos
- b. Pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh de clase A
- c. Pacientes con un CrCl de menos de 30 ml / min
- d. No tiene contraindicación

13. Dabigatrán no debe usarse en:

- a. Pacientes con un CrCl de menos de 30 ml/min o en diálisis
- b. Pacientes con un CrCl de menos de 50ml/min
- c. Pacientes con valores de creatinina sérica mayor a 1mg/dL
- d. Pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh de clase B

PREGUNTAS SOBRE EFECTOS ADVERSOS:

14. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos no hemorrágicos se ha presentado con el uso de dabigatrán?

- a. Artralgias
- b. Taquicardia
- c. Dispepsia
- d. Mialgias

15. De las siguientes afirmaciones acerca de los efectos adversos del rivaroxabán señale la que es cierta:

- a. En caso de sangrado causado por rivaroxaban se puede revertir su efecto solo con diálisis
- b. En todos los casos de sangrado es útil el uso de concentrado del complejo de protrombina
- c. En el momento no se ha establecido antídoto específico para el rivaroxaban
- d. Todas las afirmaciones son incorrectas

16. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos no se ha reportado con el uso de rivaroxabán?

- a. Sangrados
- b. Dolor abdominal
- c. Fatiga
- d. Diplopía

PREGUNTAS SOBRE MONITORIZACIÓN/ ANTÍDOTOS:

17. Respecto a la monitorización del efecto anticoagulante en los Inhibidores del factor Xa, señale lo correcto:

- a. La monitorización debe ser estricta para disminuir el riesgo de sangrado
- b. Debe realizarse mediante la determinación del TTPa y TP
- c. Debe realizarse mediante la determinación del TTPa

d. No es necesaria la monitorización rutinaria, y en caso de necesitarse se debe determinar la actividad del anti factor Xa

18. Respecto a la monitorización del efecto anticoagulante del dabigatrán, señale lo correcto:

- a. No es necesaria la monitorización rutinaria, sin embargo, en caso de requerirse, el tiempo de trombina (TT) y el TT diluido son los mas adecuados para controlar el dabigatrán
- b. Debe realizarse mediante la determinación del TTP y el INR
- c. Debe realizarse mediante la determinación del TTPa
- d. No existe forma de monitorizar el dabigatran

19. Cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes del dabigatrán en situaciones de cirugía de emergencia, procedimientos urgentes o hemorragia descontrolada, el fármaco de elección es:

- a. Andexanet alfa
- b. Idarucizumab
- c. Crioprecipitado
- d. Concentrado de complejo protombinico

20. En casos de hemorragias potencialmente mortales, el agente de reversión específico de los efectos anticoagulantes del rivaroxabán es:

- a. Andexanet alfa
- b. Plasma fresco congelado
- c. Idarucizumab
- d. Concentrado de complejo protombinico

Anexo 3

Consentimiento informado

PARTE I. INFORMACIÓN PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación: Nivel de conocimientos sobre nuevos anticoagulantes orales por parte de anesthesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021

Institución/es que intervienen en la investigación:

Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021

Investigador principal y co-investigadores: Oriana Carolina Ramírez Lázaro y Jorge Fidel Pozo Medina

Introducción Aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben terapia anticoagulante ameritará cirugías o procedimientos invasivos en algún momento de su vida, por lo cual un adecuado conocimiento por parte de los anesthesiólogos sobre la farmacología y uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) en el período perioperatorio es un pilar fundamental para ofrecer una atención de calidad.

Objetivo de la investigación: Evaluar el nivel de conocimiento sobre la terapia con NACOs por parte de los anesthesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021.

Procedimiento: En este estudio incluiremos una muestra de Anesthesiólogos, suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha en el año 2021

El procedimiento será el siguiente:

- 1) El Anesthesiólogo recibirá una invitación para participar en el estudio a través de una encuesta vía online.

- 2) Si usted acepta la invitación, se le solicitará que ingrese al link de consentimiento informado. Aquí le expondremos a detalle la investigación y si usted está de acuerdo en participar se le pedirá que señale la opción correspondiente.
- 3) Se le pedirá responder una encuesta digital de opción múltiple.

Duración: La duración de la encuesta es de 15 minutos.

Riesgos o molestias: En el presente estudio no existe un posible riesgo de vulnerar la autonomía y la confidencialidad de cada uno de los participantes, pues se respetarán todas las normas bioéticas. La encuesta digital será anónima, así como la base de datos procedente de la misma.

Beneficios (individual y social): En esta investigación no existe un beneficio directo para los participantes. Sin embargo, brindará información relevante para identificar necesidades de capacitación y reforzamiento de conocimientos acerca de los NACOs.

Confidencialidad: La información que nos proporcione será compartida solamente con el equipo de investigación – Estudiantes Universitarios. La encuesta es anónima. Los datos serán encriptados y tratados de forma segura por profesionales especializados del equipo de investigación. Solo mantendremos estos datos mientras dure el estudio.

Costos, incentivos o recompensas: No habrá incentivos o compensación económica ni material por su participación en este estudio.

Participación voluntaria: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria.

Derecho a retirarse: Tiene derecho a retirarse en cualquier momento en esta investigación.

Comunicación y transferencia de los resultados: Los resultados anónimos se compartirán con las autoridades de la PUCE.

Mayor información: En caso de que requiera más información se puede comunicar con los directores del proyecto: **Dra. Oriana Ramírez Telf:** 0984136721 OCRAMIREZ@puce.edu.ec /

Dr. Fidel Pozo. Telf: 0992719768 JFPOZOM@puce.edu.ec.

PARTE II: FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, anesthesiólogo suscrito a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, declaro que he leído este consentimiento informado y he comprendido en qué consiste mi participación en la investigación: Nivel de conocimientos sobre NACOs por parte de anesthesiólogos suscritos a la Sociedad de Anestesiología de Pichincha, 2021

Por lo tanto, acepto participar en esta investigación. Sí _____ No_____

(al ser un consentimiento digital, no se recogerá su firma)

Anexo 4.

Aceptación por parte de la Sociedad de Anestesiología de Pichincha para la aplicación de la encuesta a los anestesiólogos suscritos a la misma en el año 2021



Bibliografía

- Adell Pérez Ana Belén, A. A. A. (2019). *Guía de manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento anticoagulante o antiagregante en cirugía programada*.
http://www.coeg.eu/pdf/Guia_manejo_perioperatorio_en_anticoagulaci%C3%B3n_OSI_2019.pdf
- Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Sueiro, M. R., Lambert, C., Gussoni, G., Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G. y Verso, M. (2020). Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1599-1607. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915103>
- Albaladejo, G. E., Frade, J. G., Lopez, M. F., y Murcia, M. (2015). Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa (Sociedad española de hematología y hemoterapia / Sociedad española de trombosis y hemostasia). 1-54.
<http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/04/guia-nuevos-anticoagulantes-orales.pdf>
- Botero-Arango, A. F., Duque-Ramírez, M., Díaz-Martínez, J. C., Aristizábal-Aristizábal, J. M., Velásquez-Vélez, J. E., Marín-Velásquez, J. E., & Uribe-Arango, W. (2016). Nuevos anticoagulantes orales ¿cuál elegir? *Revista colombiana de cardiología*, 23, 95–99.
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.014>
- Burness, C. B., y McKeage, K. (2012). Dabigatran etexilate. *Drugs*, 72(7), 963-986.
<https://doi.org/10.2165/11209080-000000000-00000>
- Camm, A. J., Cools, F., Virdone, S., Bassand, J.-P., Fitzmaurice, D. A., Arthur Fox, K. A.,

- Goldhaber, S. Z., Goto, S., Haas, S., Mantovani, L. G., Kayani, G., Grierson Turpie, A. G., Antoon Verheugt, F. W., Kakkar, A. K., & GARFIELD-AF Investigators. (2020). Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(12), 1425–1436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.045>
- Chan, N. C., & Weitz, J. I. (2019). Rivaroxaban for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Future cardiology*, 15(02), 63-77. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0076>
- Chaverri-Fernández, J. M., Rojas-León, C., Yeung-Leu, A., & Zavaleta-Monestel, E. (2015). Caracterización farmacoterapéutica de los anticoagulantes orales utilizados en pacientes hospitalizados. *Acta Médica Costarricense*, 57(1), 16-22. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022015000100003
- Chen, A., Stecker, E., & A. Warden, B. (2020). Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *Journal of the American Heart Association*, 9(13), e017559. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017559>
- Cheong, E. J. Y., Goh, J. J. N., Hong, Y., Kojodjojo, P., & Chan, E. C. Y. (2018). Rivaroxaban with and without amiodarone in renal impairment. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(12), 1395–1397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.044>
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Reilly, P. A. y Wallentin, L. (2010). Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1875-1876. DOI: 10.1056/NEJMc1007378
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz,

- R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., y Wallentin, L. ((2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>
- Correa Rodas, M., Martín, F. U. S., Naranjo Hurtado, C., Ramírez Carmona, L. X., Restrepo Correa, A. M., Turizo Mejia, J. J., Velásquez Ruiz, A. F., Barragán, F. J., Martín, F. U. S., Martín, F. U. S., Martín, F. U. S., Martín, F. U. S., & Universidad de Antioquia. (2015). Prácticas de prescripción y conocimientos médicos acerca de los anticoagulantes orales directos en un hospital de referencia. *IATREIA*, 28(2). <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v28n2a05>
- Correa, M., Naranjo, C., Ramírez, L., Restrepo, A. M., Turizo, J. J., Velásquez, A., y Barragán, F. J. (2015). Prácticas de prescripción y conocimientos médicos acerca de los anticoagulantes orales directos en un hospital de referencia. *Iatreia*, 28(2), 148-156. <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180538791005.pdf>
- Craig T. January MD, PhD, FACC, L. Samuel Wann MD, MACC, FAHA, Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation *JACC Journal of the American College of Cardiology*, 74 (1): 104-132. <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
- Española de Cardiología Suplementos, 13, 33-41. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(13\)70057-8](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70057-8)
- El-Bardissy, A., Elewa, H., Mohammed, S., Shible, A., Imanullah, R., & Mohammed, A. M. (2018). A survey on the awareness and attitude of physicians on direct oral anticoagulants in Qatar. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(9_suppl), 255S-260S. <https://doi.org/10.1177/1076029618807575>

- Fernández-Armenta, J., & Brugada, J. (2012). Farmacología de dabigatrán y su manejo clínico. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, *12*, 18–24.
[https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(12\)70047-x](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(12)70047-x)
- Fonseca, N. M., Pontes, J. P. J., Perez, M. V., Alves, R. R., & Fonseca, G. G. (2020). SBA 2020: Regional anesthesia guideline for using anticoagulants update. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, *70*(4), 364–387. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.04.018>
- Fox, B. D., Kahn, S. R., Langleben, D., Eisenberg, M. J., & Shimony, A. (2012). Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *345*(v13 14), e7498. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7498>
- Frost, C., Wang, J., Nepal, S., Schuster, A., Barrett, Y. C., Mosqueda-Garcia, R., Reeves, R. A., & LaCreta, F. (2013). Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects: Apixaban single dose safety, PK PD and food effect. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *75*(2), 476–487. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x>
- García-Frade-Ruiz LF, Solís-Ayala E. (2013). Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad.
- Greig, S. L., & Garnock-Jones, K. P. (2016). Apixaban: a review in venous thromboembolism. *Drugs*, *76*(15), 1493-1504. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0644-6>
- Gutiérrez Á., C. D. (2020). *CONSENSO Uso de anticoagulantes orales directos en la práctica clínica*. Cuquerella Medical Communications.
- Horlocker, T. T., Vandermeulen, E., Kopp, S. L., Gogarten, W., Leffert, L. R., y Benzon, H. T. (2018). Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic

therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines. *Reg Anesth Pain Med*, 43, 263–309.

<https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000552901.03545.fb>

Hylek, E. M., Held, C., Alexander, J. H., Lopes, R. D., De Caterina, R., Wojdyla, D. M., Huber, K., Jansky, P., Steg, P. G., Hanna, M., Thomas, L., Wallentin, L., & Granger, C. B. (2014). Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(20), 2141–2147.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.549>

Kim, M., Son, H., Noh, K., Kim, E., Shin, B. S., & Kang, W. (2019). Effects of verapamil and diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban. *Pharmaceutics*, 11(3), 133. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030133>

King, P. K., Stump, T. A., Walkama, A. M., Ash, B. M., & Bowling, S. M. (2018). Management of phenobarbital and apixaban interaction in recurrent cardioembolic stroke. *The Annals of Pharmacotherapy*, 52(6), 1060028018759938.

<https://doi.org/10.1177/1060028018759938>

Kovacs, R. J., Flaker, G. C., Saxonhouse, S. J., Doherty, J. U., Birtcher, K. K., Cuker, A., Davidson, B. L., Giugliano, R. P., Granger, C. B., Jaffer, A. K., Mehta, B. H., Nutescu, E., & Williams, K. A. (2015). Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(13), 1340–1360.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.049>

- Lekura, J., & Kalus, J. S. (2018). Overview of betrixaban and its role in clinical practice. In *American Journal of Health-System Pharmacy* (Vol. 75, Issue 15, pp. 1095–1102). American Society of Health-Systems Pharmacy. <https://doi.org/10.2146/ajhp170785>
- Mateo, J. (2013). Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Med Int Mex*;29: 171-178. https://www.researchgate.net/profile/Luis-Ruiz41/publication/286566356_The_new_oral_anticoagulants_A_reality/links/5ef3bea34585153fb1b39060/The-new-oral-anticoagulants-A-reality.pdf
- Mertens, C., Siebenhofer, A., Berghold, A., Pregartner, G., Ulrich, L. R., Mergenthal, K., ... y Petersen, J. J. (2019). Differences in the quality of oral anticoagulation therapy with vitamin K antagonists in German GP practices—results of the cluster-randomized PICANT trial (Primary Care Management for Optimized Antithrombotic Treatment). *BMC health services research*, 19(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4372->
- Naccarelli, G. V. (2020). Direct oral anticoagulant dosing: Truth or Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(12), 1437–1439. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.001>
- Narouze, S., Benzon, H. T., Provenzano, D., Buvanendran, A., De Andres, J., Deer, T., ... y Huntoon, M. A. (2018). 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. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 43(3), 225-262.

<https://rapm.bmj.com/content/rapm/43/3/225.full.pdf>

- Olaiya, A., Lurie, B., Watt, B., McDonald, L., Greaves, M., & Watson, H. G. (2016). An observational study of direct oral anticoagulant awareness indicating inadequate recognition with potential for patient harm. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(5), 987-990. <https://doi.org/10.1111/jth.13288>
- Ordovás Baines, J. P., Climent Grana, E., Botella, A. J., Valero García, I., Rodríguez-Terol, A., Carballo, M. O., Palma, D., Santos-Ramos, B., Molina, T., Desongles, T., Aguilar, A., Arroyo, L. Á., Ros, N. B., Meroño, S. R., Gil, M. P., Payá, J. S., Periañez-Párraga, L., Pérez-Rodríguez, O., Do Pazo-Oubiña, F., & Crespí-Monjo, M. (n.d.). Sefh.Es. Retrieved January 8, 2022, from https://www.sefh.es/fh/99_v33n03pdf003.pdf
- P. L. (2018). Rivaroxaban-induced hepatotoxicity: review of the literature and report of new cases. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(2), 226-232. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001030>
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., y Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 883-891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Petersen, J. J. (2019). Differences in the quality of oral anticoagulation therapy with vitamin K antagonists in German GP practices—results of the cluster-randomized PICANT trial (Primary Care Management for Optimized Antithrombotic Treatment). *BMC health services research*, 19(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4372->

- Pingarrón-Ríos, R. A., Castorena-Arellano, G. A., & Calderón-Vidal, D. M. (s/f). *Nuevos anticoagulantes orales y anestesia neuroaxial*. Medigraphic.com. Recuperado el 13 de enero de 2022, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma174f.pdf>
- Pollack, C. V., Jr, Reilly, P. A., van Ryn, J., Eikelboom, J. W., Glund, S., Bernstein, R. A., Dubiel, R., Huisman, M. V., Hylek, E. M., Kam, C.-W., Kamphuisen, P. W., Kreuzer, J., Levy, J. H., Royle, G., Sellke, F. W., Stangier, J., Steiner, T., Verhamme, P., Wang, B., ... Weitz, J. I. (2017). Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *The New England Journal of Medicine*, 377(5), 431–441.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
- Stepanović-Petrović, R. y Nastić, K. (2020). Direct oral anticoagulants – a new chapter in anticoagulation therapy. *Arhiv za farmaciju*, 70, 249–268. DOI: 10.5937/arhfarm2005249S
- Raskob, G. E., Gallus, A. S., Pineo, G. F., Chen, D., Ramirez, L. M., Wright, R. T., & Lassen, M. R. (2012). Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 94(2), 257-264. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B2.27850>
- Raskob, G. E., Van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., di Nisio, M., Garcia, D., Grosso, M. A., Kakkar, A. K., Kovacs, M. J., Mercuri, M. F., Meyer, G., Segers, A., Shi, M., Wang, T.-F., Yeo, E., Zhang, G., Zwicker, J. I., Weitz, J. I., & Büller, H. R. (2018). Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 615–624. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711948>

- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Morrow, D. A., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Deenadayalu, N., Jarolim, P., Betcher, J., Shi, M., Brown, K., Patel, I., Mercuri, M., & Antman, E. M. (2015). Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: An analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *The Lancet*, *385*(9984), 2288–2295. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61943-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61943-7)
- Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Schellong, S., Eriksson, H., Baanstra, D., Kvamme, A. M., Friedman, J., Mismetti, P., y Goldhaber, S. Z. (2013 (2013)). Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, *368*, 709–718. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113697>
- Seculini Patiño, C. E., & Tabares, A. H. (2016). Trombocitopenia inducida por heparina: nuevas opciones terapéuticas. *MEDICINA (Buenos Aires)*, *76*(4), 230–234. <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/27576282.pdf>
- Sidawy, A. N. (2020). *Rutherford Cirugía vascular y terapia endovascular*. Rutherford, N° Edición: 9ª
- Siegel, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V. S., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A., & Crowther, M. A. (2015). Andexanet Alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *The New England Journal of Medicine*, *373*(25), 2413–2424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991>
- Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., Heidbüchel, H., Lip, G. Y. H., Weitz, J., Fauchier, L., Lane, D., ... ESC Scientific Document Group. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association

- Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39(16), 1330–1393.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
- Steinberg, B. A., Shrader, P., Thomas, L., Ansell, J., Fonarow, G. C., Gersh, B. J., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Naccarelli, G., Reiffel, J., Singer, D. E., Peterson, E. D., & Piccini, J. P. (2016). Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(24), 2597–2604.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>
- White, E. M., y Coons, J. C. (2021). Direct Oral Anticoagulant Use in Special Populations: Elderly, Obesity, and Renal Failure. *Current Cardiology Reports*, 23(4), 1-9.
<https://doi.org/10.1007/s11886-021-01456-9>
- Wiggins, B. S., Dixon, D. L., Neyens, R. R., Page, R. L., 2nd, & Gluckman, T. J. (2020). Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11), 1341–1350.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.068>
- Wiggins, B. S., Northup, A., Johnson, D., & Senfield, J. (2016). Reduced anticoagulant effect of dabigatran in a patient receiving concomitant phenytoin. *Pharmacotherapy*, 36(2), e5-7.
<https://doi.org/10.1002/phar.1698>
- Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., Hale, D., Dunn, J. A., Lyman, G. H., Hutchinson, C., Maccallum, P., Kakkar, A., Hobbs, F. D. R., Petrou, S., Dale, J., Poole, C. J., Maraveyas, A., y Levine, M. (2018). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Re

sults of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*, 36, 2017–
2023. <https://doi.org/10.1200/JCO>

Zamora, M., Nazar, C., Lema, G., y Zamora, M. (2018). Nuevos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios, en el período perioperatorio de cirugía no cardíaca. Parte 1: Nuevos anticoagulantes directos. *Rev Chil Anest*, 47, 224-232.
DOI:10.25237/revchilanestv47n04.03