

Complicaciones oculares derivadas del uso de nuevos anticoagulantes orales: revisión narrativa de la literatura

Ocular complications derived from the use of new oral anticoagulants: narrative review

Alejandra Vega-Zabaraín^{1*}, Paula Arbeláez-Gutiérrez², Andrea Finocchio-Rivero¹ y Bernardo Quijano-Nieto¹

¹Departamento de Oftalmología; ²Unidad de Investigación Científica. Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

Resumen

Los anticoagulantes orales de acción directa (NOAC) están reemplazando gradualmente a la warfarina, pero sus riesgos oculares aún no se comprenden completamente. El objetivo es describir las complicaciones oculares espontáneas o relacionadas con cirugías en usuarios de NOAC. Se realizó una búsqueda en PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, Cochrane y SciELO, usando MeSH: "Cirugía ocular", "Procedimientos quirúrgicos oftalmológicos", "Inhibidores del factor Xa", "Anticoagulantes orales de acción directa", "Inhibidor directo del factor Xa", "Hemorragia ocular", "Hemorragias vítreas", "Hemorragia de la coroides", "Hemorragia retiniana", "Complicación preoperatoria", "Complicación intraoperatoria", "Lesiones quirúrgicas". Se seleccionaron nueve artículos para análisis. Aunque algunos informan hemorragias intraoculares relacionadas con NOAC, la mayoría sugiere un bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas oculares, ya sea espontáneas o quirúrgicas. El riesgo debe individualizarse según comorbilidades y riesgo trombótico.

Palabras clave: Cirugía ocular. Inhibidores del factor Xa. Anticoagulantes orales de acción directa. Complicación preoperatoria. Complicación intraoperatoria. Hemorragia ocular.

Abstract

Direct oral anticoagulants (DOACs) are gradually replacing warfarin, but their ocular risks are not yet fully understood. The objective is to describe spontaneous ocular complications or those related to surgery in DOAC users. A search was conducted on PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, Cochrane, and SciELO, using MeSH terms: "Eye surgery", "Ophthalmologic surgical procedures", "Factor Xa inhibitors", "Direct oral anticoagulants", "Direct factor Xa inhibitor", "Ocular hemorrhage", "Vitreous hemorrhage", "Choroidal hemorrhage", "Retinal hemorrhage", "Preoperative complication", "Intraoperative complication", "Surgical injuries." Nine articles were selected for analysis. Although some report intraocular hemorrhages related to DOACs, most suggest a low risk of ocular hemorrhagic complications, whether spontaneous or surgical. The risk should be individualized based on comorbidities and thrombotic risk.

Keywords: Ocular surgery. Factor Xa inhibitors. Direct-acting oral anticoagulants. Complication. Preoperative. Intraoperative complication. Eye hemorrhage.

*Correspondencia:

Alejandra Vega-Zabaraín
E-mail: avegazabarain@gmail.com

Fecha de recepción: 28-02-2023
Fecha de aceptación: 15-09-2023
DOI: 10.24875/RSCO.23000011

Disponible en internet: 24-10-2023
Rev Soc Colomb Oftalmol. 2023;56(3):106-115.
www.revistaSCO.com

Cómo citar este artículo: Vega-Zabaraín A, Arbeláez-Gutiérrez P, Finocchio-Rivero A, Quijano-Nieto B. Complicaciones oculares derivadas del uso de nuevos anticoagulantes orales: revisión narrativa de la literatura. *Rev Soc Colomb Oftalmol.* 2023;56(3):106-115.

0120-0453 / © 2023 Sociedad Colombiana de Oftalmología (SOCOFTAL). Publicado por Permaner. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Cada vez es mayor el número de pacientes que se someten a cirugías oculares que son usuarios de anticoagulantes (AC) para evitar eventos tromboembólicos por comorbilidades como la fibrilación auricular, infarto agudo al miocardio y tromboembolia pulmonar, entre otros. Los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) son medicamentos que han venido aumentando su popularidad, se desarrollaron como alternativa al uso de la warfarina. Proporcionan anticoagulación predecible y de dosis fija sin necesidad de monitorización, a diferencia de la warfarina, cuya concentración puede ser modificada por factores dietéticos, farmacológicos y genéticos, lo cual influye en su seguridad y eficacia. Los NOAC disponibles se componen de dos grupos de acuerdo con su mecanismo de acción: los inhibidores del factor IIa (trombina), como el dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa, como el apixabán, el ribaroxabán, el edoxabán y el betrixabán. Por el contrario, la warfarina inhibe la vía de la vitamina K y afecta a los factores II, VII, IX, X y las proteínas S y C. La warfarina se ha estudiado extensamente y ha demostrado que no eleva significativamente el riesgo de hemorragia coroidea, supracoroidea, hifema, ruptura de la cápsula posterior, hemorragia retrobulbar o hemorragia peribulbar cuando se usa en el rango terapéutico. Sin embargo, debido a que la aparición de los NOAC es relativamente reciente, aún no se conocen del todo los riesgos que su uso supone en cuanto al desarrollo de hemorragias oculares o complicaciones quirúrgicas tras realizarse procedimientos oftalmológicos¹.

Métodos

Se realizó una búsqueda y selección de la literatura en las bases de datos PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, Cochrane y SciELO. Se limitó la búsqueda a artículos en inglés, francés y español, con fecha de publicación entre los años 2015 y 2022. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: "Ocular Surgeries" OR "Ophthalmological Surgical Procedures" AND "Factor Xa Inhibitors" OR "Direct-Acting Oral Anticoagulants" OR "Direct Factor Xa Inhibitor", AND "Eye Hemorrhage" OR "Vitreous Hemorrhages" OR "Choroid Hemorrhage" OR "Retinal Hemorrhage" AND/OR "Complication, Preoperative" OR "Intraoperative Complication" OR "Surgical Injuries" y términos DeCS: "Inhibidores del Factor Xa", "Rivaroxabán", "Dabigatrán". Se limitó la búsqueda por tipo de publicación a revisiones narrativas, sistemáticas, guías de práctica clínica

y metaanálisis. De 129 artículos que surgieron de esta búsqueda, se seleccionaron 13 por título y resumen de estos, los cuales fueron revisados de manera cualitativa por los investigadores, quienes extrajeron los datos pertinentes para su análisis (Fig. 1). La mayoría de los artículos encontrados tras la búsqueda de literatura fueron revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se excluyeron los reportes de caso.

Resultados

Relación entre el uso de nuevos anticoagulantes orales y hemorragia intraocular espontánea

La hemorragia intraocular espontánea es un evento grave y que pone en peligro la visión. El daño permanente a los fotorreceptores puede ocurrir como resultado de varios factores, como la reducción de la difusión de nutrientes, la tracción del coágulo de sangre y la toxicidad del hierro. La hemorragia intraocular también está relacionada con factores intrínsecos de los pacientes, como las comorbilidades preexistentes. Esto, combinado con el uso de medicamentos antitrombóticos y antiplaquetarios, puede conferir un mayor riesgo de presentar hemorragias intraoculares. Por ejemplo, en el año 2010 se realizó un estudio retrospectivo en 195 ojos de 195 pacientes sin antecedentes de hemorragia intraocular previa, examinados durante 73 meses, donde se encontró relación entre antiplaquetarios y AC tradicionales (aspirina, clopidogrel, warfarina) con un mayor riesgo de desarrollar hemorragia intraocular en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular, mientras que el sexo, la hipertensión y la diabetes no aumentaron dicho riesgo. Estos hallazgos indican que el uso de antiplaquetarios y AC tradicionales puede predisponer a los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular a hemorragia intraocular más que la edad y la duración de la enfermedad por sí solas².

Diversos autores, mediante diferentes métodos, han tratado de establecer la relación entre el uso de NOAC y hemorragia intraocular. Por un lado, Caldeira et al. realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para tratar de establecer el riesgo de desarrollar hemorragia intraocular en pacientes usuarios de NOAC. Esta revisión incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados de fase III que comparaban los NOAC con cualquier otro medicamento control que reportó eventos de sangrado intraocular. Además, incluyeron estudios en donde los participantes fueron pacientes con diversas patologías que ameritaban el uso de NOAC, como la fibrilación

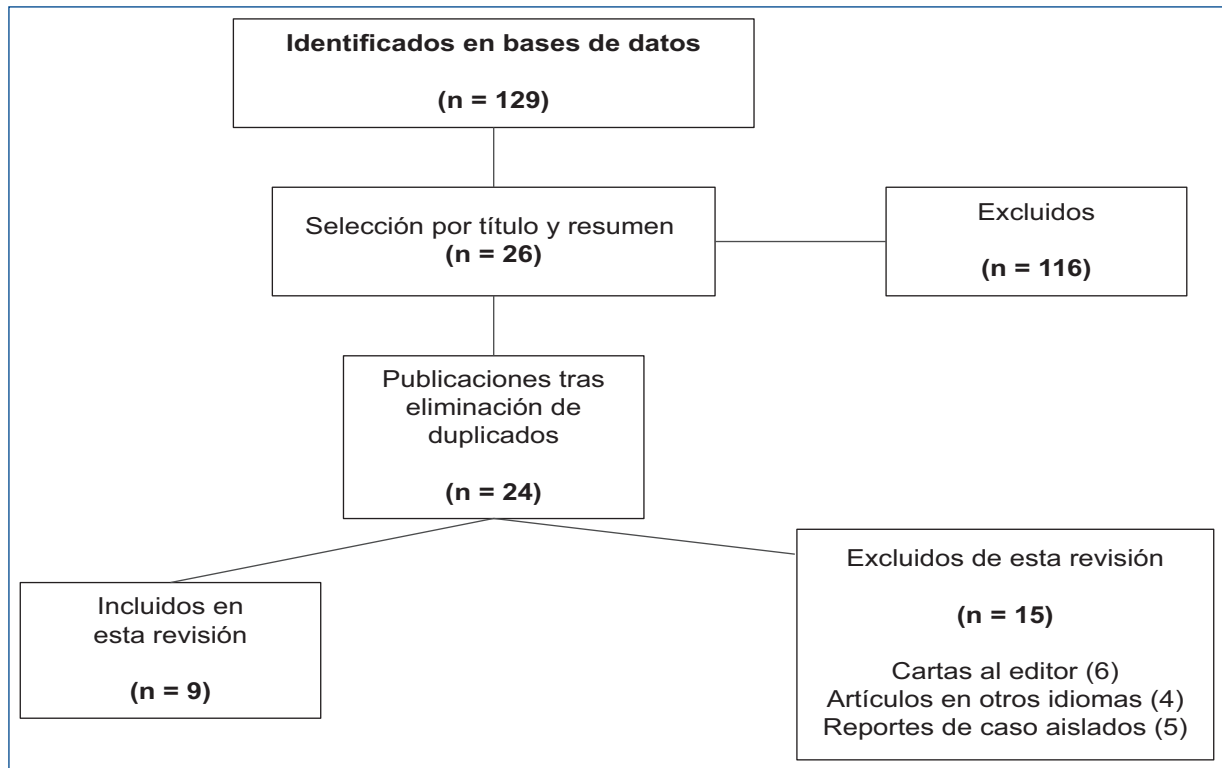


Figura 1. Algoritmo de selección de artículos.

auricular y tromboembolia venosa. Como hallazgos, los autores encontraron que en pacientes con tromboembolia venosa no aumenta el riesgo de sangrado intraocular sustancial, en comparación con el tratamiento con heparina de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K (riesgo relativo [RR]: 0,67; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,37-1,20). En cuanto a los pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica, el riesgo no fue diferente entre los NOAC y la heparina de bajo peso molecular (RR: 2,13; IC95%: 0,22-20,50). En lo que respecta a los pacientes con fibrilación auricular, los autores concluyeron que no se observaron diferencias entre los NOAC y los antagonistas de la vitamina K (RR: 0,84; IC95%: 0,59-1,19), y no se identificó un mayor riesgo en comparación con el ácido acetilsalicílico (RR: 14,96; IC95%: 0,85-262,00)³.

Con respecto a esta última patología, Liu et al. llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis que buscaba evaluar el efecto de los NOAC frente a la warfarina en el sangrado intraocular en la población con fibrilación auricular. En esta revisión, los autores incluyeron cinco ensayos controlados aleatorizados y un estudio de cohorte, para un total de 193.000 pacientes con fibrilación auricular. Encontraron que la incidencia de hemorragia intraocular entre pacientes tratados

con warfarina y NOAC fue del 0,87% (n = 501/57.346) y 0,61% (n = 836/136.634), respectivamente. En el análisis agrupado con el modelo de efectos aleatorios, el uso de NOAC no se asoció significativamente con el riesgo de hemorragia intraocular (*odds ratio* [OR]: 0,74; IC95%: 0,52-1,04; p = 0,08) en comparación con el uso de warfarina. El análisis con el modelo de efectos fijos sugirió que los usuarios de NOAC tenían una menor incidencia de hemorragia intraocular que los pacientes con warfarina (OR: 0,57; IC95%: 0,51-0,63; p < 0,00001)⁴.

Por otro lado, Sun et al. también realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para tratar de establecer los riesgos de presentar hemorragia intraocular asociado al uso de NOAC. Al igual que Caldeira et al., estos autores incluyeron dentro de su estudio ensayos clínicos aleatorizados de fase III en los que participaran pacientes con fibrilación auricular o tromboembolia venosa, pero esta vez compararon únicamente aquellos que usaban NOAC (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) con warfarina. Se incluyeron 12 ensayos que investigaron 102.627 pacientes. Como hallazgos principales, los autores concluyeron que los NOAC se asociaron a una reducción relativa del 22% de las hemorragias intraoculares en comparación con la warfarina (cociente de riesgos: 0,78; IC95%: 0,61-0,99). No

se observó heterogeneidad significativa (I^2 : 4,8%; $p = 0.40$). El riesgo de hemorragia intraocular con los NOAC fue menor al hacer el análisis por subgrupos, con ninguna diferencia en el tipo de NOAC (p de heterogeneidad = 0,15)⁵.

Adicionalmente, Uyhazi et al. realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en donde, por medio de una base de datos nacional, compararon la aparición de hemorragias intraoculares espontáneas a los 90 y 365 días en pacientes usuarios de dabigatrán o rivaroxabán con aquellos usuarios de warfarina, entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de septiembre de 2015 con pacientes con uso de warfarina. Compararon un total de 146,137 pacientes que tomaban warfarina con 64,291 pacientes que tomaban dabigatrán o rivaroxabán. Así mismo, excluyeron a todos los pacientes con antecedentes de hemorragia intraocular. Los autores realizaron un análisis univariante de Cox, el cual reveló que a los 90 días el uso de dabigatrán y rivaroxabán no se asocia con hemorragia intraocular en comparación con warfarina (*hazard ratio* [HR]: 0,69; IC95%: 0,46-1,04; $p = 0.07$). Sin embargo, a los 365 días, el dabigatrán y el rivaroxabán se asociaron con una disminución del riesgo del 32% (HR: 0,68; IC95%: 0,53-0,87; $p = 0,002$). Los autores también realizaron un análisis multivariante, el cual nuevamente no reveló ninguna asociación entre el uso de o dabigatrán o rivaroxabán y hemorragia intraocular en el periodo de 90 días (HR: 0,73; IC95%: 0,22-2,63; $p = 0,13$), pero se observó una disminución del riesgo del 25% a los 365 días (HR: 0,75; IC95%: 0,58-0,97; $p = 0,03$)⁶.

Talany et al. utilizaron una base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para identificar todos los casos informados de hemorragia intraocular (vítrea, coroidea o retiniana) con warfarina y NOAC (incluidos dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) desde 1968 a 2015. Los autores identificaron 80 casos de hemorragia intraocular (vítrea, coroidea o retiniana) asociada al uso de warfarina y un total de 156 casos de hemorragia intraocular con NOAC (82 casos con rivaroxabán, 65 con dabigatrán y 9 con apixabán). Concluyeron que la warfarina tuvo asociación más alta con hemorragia coroidea (OR: 65,40; IC95%: 33,86-126,30), mientras que el rivaroxabán tuvo la asociación más alta con la aparición de hemorragia retiniana y vítrea (OR: 7,41; IC95%: 5,73-9,59 y OR: 11,14; IC95%: 7,37-16,86, respectivamente). El dabigatrán también se asoció significativamente con la hemorragia retiniana y vítrea (OR: 3,78; IC95%: 2,82-5,08 y OR: 5,83; IC95%: 3,66-9,30, respectivamente). Los resultados de este estudio demostraron una mayor proporción de hemorragia

intraocular ligada a warfarina y NOAC en comparación con otros medicamentos en la base de datos de la OMS⁷. Sin embargo, Uyhazi et al. criticaron ampliamente este estudio, haciendo manifiesto que este tipo de información puede inducir a error, ya que es susceptible de sesgo en la notificación y carece de la capacidad de controlar los factores de confusión o de analizar los efectos adversos.

Complicaciones asociadas el uso de nuevos anticoagulantes orales en procedimientos quirúrgicos oftalmológicos

RECOMENDACIONES PERIOPERATORIAS CON RESPECTO AL USO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

En la actualidad hay un número creciente de pacientes usuarios de NOAC que se presentan para cirugía oftálmica. Sin embargo, en comparación con los antagonistas de la vitamina K, los NOAC no tienen antagonistas efectivos validados y sus efectos AC generalmente no pueden monitorearse mediante pruebas de laboratorio estandarizadas simples. El riesgo de complicaciones hemorrágicas durante la cirugía ocular en pacientes con NOAC no está claro y, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones firmes con respecto a su manejo perioperatorio. Un estudio realizado por Kong et al. propone dividir el riesgo de sangrado intraocular de pacientes usuarios de NOAC en bajo, moderado y alto riesgo (Tabla 1). Sin embargo, siempre es recomendable individualizar el manejo de estos medicamentos y evaluar riesgo de sangrado vs. el riesgo de suspenderlos. Actualmente herramientas como la QxAApp, la cual es una aplicación desarrollada por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) para ofrecer recomendaciones prácticas para la toma de decisiones frente a continuar o suspender un tratamiento antitrombótico, están disponibles para el uso por parte del personal médico⁸. Con respecto a la reanudación de los NOAC luego de una cirugía, esta debe hacerse con cautela. En pacientes sometidos a cirugía mayor no se deben reiniciar hasta que haya cesado todo el sangrado postoperatorio debido a su rápido inicio de acción. La primera dosis debe ser la mitad de lo normal (dabigatrán 75 mg o rivaroxabán 10 mg), y si no se produce sangrado, entonces se puede administrar la dosis normal para la siguiente dosis. La primera dosis oral debe administrarse 12 h después de la última dosis subcutánea de heparina de bajo peso molecular^{9,10}.

Tabla 1. Modelo propuesto por Kong et al. para el abordaje del riesgo de presentar sangrado intraocular dependiendo del tipo de cirugía

Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo
Extracción de catarata	Cirugía vitreoretiniana Cirugía oculoplástica	Cirugía reconstructiva oculoplástica

Adaptada de Kong et al., 2015⁹.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y CIRUGÍA DE CATARATAS

La facoemulsificación es una cirugía oftálmica comúnmente realizada entre la población de pacientes de edad avanzada, entre los cuales también se encuentran los más propensos a los riesgos tromboembólicos y los que tienen más probabilidades de requerir medicamentos para reducir el riesgo¹¹. No obstante, es bien sabido que la cirugía de cataratas tiene un bajo riesgo de sangrado porque rara vez involucra tejido vascularizado. Por tanto, es probable que sea seguro continuar con los NOAC antes de la cirugía de cataratas. Incluso, en el año 2010, el *Royal College of Ophthalmologists*, en sus guías de cirugía de catarata, aconsejaron que los antiplaquetarios o AC deben continuarse, ya que no hubo evidencia de aumento del riesgo de sangrado intraocular en una revisión de 55.567 operaciones de cataratas¹².

Algunos autores han estudiado esto en distintos análisis. Por ejemplo, Baraquet et al. realizaron un estudio prospectivo con duración de un año que buscó abordar directamente el riesgo de complicaciones hemorrágicas durante la cirugía de cataratas relacionadas con el uso de NOAC. El grupo de estudio estuvo compuesto por pacientes remitidos al *Goldschleger Eye Institute* para extracción de catarata simple, y para ser incluidos debían estar bajo tratamiento con uno de los siguientes NOAC: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Se indicó a los pacientes que continuaran con su medicación habitual hasta el día de la cirugía. Ese día tuvieron que tomar en general todos sus medicamentos excepto los NOAC, pues se les indicó que los tomaran 2 horas después de la cirugía. Veinte ojos fueron operados con uso de apixabán, 14 con rivaroxabán y uno con dabigatrán. Se observó sangrado menor intraoperatorio en cinco ojos, pero todos eran de la conjuntiva o del limbo, en el sitio de la incisión. No se produjo sangrado intraocular. En el postoperatorio no se encontraron sangrados superficiales ni intraoculares a las 2 horas, en el primer día postoperatorio o al cabo de 1 semana. Este estudio

demonstró que no hubo complicaciones hemorrágicas intraoperatorias ni postoperatorias en casos de facoemulsificación no complicada, lo que demuestra el bajo riesgo de sangrado asociado a este procedimiento, e incluso, en casos más complejos, considerando dos casos que requirieron el uso de anillo de Malyugin intraoperatoriamente, y tampoco se presentaron complicaciones hemorrágicas intraoperatorias o postoperatorias¹³.

De igual forma, Cheung et al. realizaron una revisión retrospectiva de registros electrónicos de pacientes recibiendo tratamiento con alguno de los siguientes tres de NOAC, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, sometidos a facoemulsificación e implante de lentes intraoculares durante el periodo de estudio de enero de 2012 a septiembre de 2016 en el Servicio Oftálmico de Kowloon East, Hospital Authority, Hong Kong. Se aconsejó a los pacientes que continuaran con sus medicamentos NOAC o que suspendieran los medicamentos durante el tiempo de la cirugía, según el estado oftalmológico o criterio del profesional. Los pacientes se dividieron en el grupo que continuó (42 pacientes) o el grupo que suspendió (24 pacientes) durante el tiempo de la cirugía de facoemulsificación. Entre los 66 casos, el 48,5% tomaba dabigatrán, el 47% tomaba rivaroxabán y solo el 4,5% apixabán. La tasa de complicaciones hemorrágicas en el grupo que continuó fue del 0%, mientras que fue del 8,3% en el grupo que suspendió el tratamiento. Los dos casos con complicaciones incluyeron un caso con hematomas en la frente derecha y otro caso con hematoma periorbitario del ojo izquierdo y hemorragia subconjuntival, y ambos ocurrieron al reanudar la terapia con NOAC, razón por la cual concluyen que no hay diferencia en las complicaciones hemorrágicas entre continuar y suspender los NOAC preoperatoriamente en cirugía de facoemulsificación, resaltando que siempre debe tenerse en consideración el riesgo/beneficio de presentar un evento tromboembólico en cada paciente de manera individual.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y CIRUGÍA VITREORRETINIANA

Las pautas con respecto al manejo perioperatorio de agentes AC o antiplaquetarios en la cirugía de vítreo y retina son escasas. Solo unos pocos estudios han cuantificado el riesgo hemorrágico de estos agentes, dada la relativa rareza de las hemorragias intraoculares importantes y el consiguiente poder estadístico limitado de los estudios, que tienden a ser retrospectivos y

observacionales. Esta falta de consenso también refleja la complejidad de las indicaciones antitrombóticas en los diversos tipos de cirugía de vítreo retiniana, la experiencia previa y la preferencia del cirujano. El sangrado puede dificultar técnicamente la cirugía vitreoretiniana y reducir el potencial resultado visual del ojo después de la operación. Esto puede ser particularmente importante en la vitrectomía diabética, donde la disección de las membranas fibrovasculares aumenta el riesgo de sangrado durante y después de la cirugía, lo que puede llevar a una hemorragia postoperatoria de la cavidad vítrea. Del mismo modo, los cirujanos de vítreo y retina son cautelosos con procedimientos como el cerclaje escleral, que requiere drenaje externo y retinectomía si los pacientes reciben terapia antitrombótica¹⁵.

Meillon et al., con el propósito de evaluar la tasa de complicaciones hemorrágicas después de la cirugía vitreoretiniana y la influencia de los agentes antitrombóticos (AT), realizaron un estudio multicéntrico prospectivo en siete centros oftalmológicos en pacientes tratados o no tratados con antiagregantes plaquetarios (AP) o AC. Se realizaron un total de 804 procedimientos quirúrgicos vitreoretinianos en tres meses. El 18,4% de los pacientes fueron tratados con agentes AP (n = 148) y 7,8% con agentes AC (n = 63), mientras que el 0,9% tenía ambos tratamientos (n = 7). Solo el 7,4% de los 148 pacientes en manejo con AP (n = 11) y el 19,0% de los 63 pacientes en AC (n = 12) interrumpieron su tratamiento antes de la cirugía. Las complicaciones hemorrágicas fueron registradas en 53 (6,6%) pacientes; tres pacientes tenían hemorragia subretiniana y hemorragia intravítrea durante el mismo procedimiento quirúrgico. En el análisis univariante, las complicaciones hemorrágicas fueron más comunes en pacientes con diabetes e hipertensión. Las complicaciones hemorrágicas fueron menos comunes para procedimientos con vitrectomía 25-G, taponamiento con gas y en cirugía macular. El riesgo global de complicaciones hemorrágicas en este estudio no difirió entre los pacientes tratados con agentes AT en comparación con pacientes no tratados con estos agentes AT (OR: 1,39; IC95%: 0,29-6,59; p = 0,68). La tasa de complicaciones hemorrágicas fue significativamente mayor para los pacientes en tratamiento con AP que para aquellos sin tratamiento (13 vs. 5%, p < 0,001). En pacientes en tratamiento con AT, la continuación de AP o AC no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas en comparación con la interrupción (p = 0,361 y p = 0,999), respectivamente. La tasa de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes bajo AP o AC no fue significativamente diferente (p = 0,753). El uso de agentes AP o AC (ya sea

continuado o discontinuado) no fue un factor de riesgo de hemorragia complicaciones (OR: 1,39; IC95%: 0,29-6,59; p = 0,68 y OR: 1,61; IC95%: 0,63-4,15; p = 0,32, respectivamente)¹⁵.

La opinión y la experticia de los cirujanos juega un papel fundamental al momento de evaluar los riesgos que el uso de los NOAC supone para el paciente que va a exponerse a una cirugía vitreoretiniana. Una encuesta nacional realizada en línea a 167 miembros del *British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons* (BEAVRS) encontró que, en cuanto a los NOAC, 41 de 71 encuestados (57,7%) no los detendrían, 13 (18,3%) lo haría y 17 (24%) no estaban seguros. De los 13 cirujanos que suspendieron los NOAC, dos suspenderían el agente un día antes de la cirugía, cuatro lo suspenderían dos días antes, cinco tres días antes de la cirugía y dos lo suspenderían por más tiempo. Una conclusión importante de esta encuesta fue que había menos conciencia sobre el manejo perioperatorio de los NOAC entre los cirujanos de retina y vítreo, y más de las tres cuartas partes de los encuestados afirmaron que no confiaban en su manejo antes de la cirugía. Los autores afirman que la decisión sobre si los NOAC deben detenerse antes de la cirugía depende del riesgo de sangrado de esta. Para aquellas de alto riesgo, como a las que se someten los pacientes diabéticos, recomiendan que deben suspenderse dos días antes de la cirugía. Para las de riesgo bajo, estos medicamentos deberían suspenderse solamente el día antes de la cirugía y deben reiniciarse el primer día del postoperatorio. Sin embargo, los autores enfatizan en la importancia de individualizar cada caso con respecto al riesgo trombotico de cada paciente¹⁶.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y CIRUGÍA OCULOPLÁSTICA

Ing et al., con el propósito de proporcionar un enfoque conciso y práctico para el manejo perioperatorio de pacientes que requieren un procedimiento oculoplástico y están recibiendo NOAC, realizaron una revisión de literatura donde afirman que hasta la fecha no existen datos clínicos sobre la seguridad de continuar el uso de los NOAC en pacientes sometidos a cirugía oculoplástica. Se cree que en algunos procedimientos es seguro su uso constante, como es el caso de la continuación perioperatoria de la warfarina. Sin embargo, el manejo hematológico preoperatorio de elección para pacientes que usan NOAC es la interrupción del AC y el manejo perioperatorio cuidadoso en conjunto con un médico internista. En muchos casos, es posible que

solo se requiera interrumpir su administración por uno o dos días. Si el cirujano elige operar a un paciente en el que no se puede detener el NOAC, es preciso justificar la necesidad médica del procedimiento y los pacientes deben comprender que existe la posibilidad de hemorragia incontrolada. Si el paciente elige proceder con la cirugía, se sugiere solicitar paraclínicos como hemoglobina, aclaramiento de creatinina, medir la presión arterial y suspender los medicamentos de venta libre con propiedades AC (Tabla 2). En pacientes con problemas palpebrales bilaterales, se pueden considerar procedimientos secuenciales unilaterales. En pacientes sometidos a blefaroplastia, realizar cauterio en rejilla del tabique orbitario en lugar de eliminación de grasa es una opción. Hay que tener en cuenta que la dacriocistorrinostomía, la cirugía orbitaria y los procedimientos extensos de párpados deben considerarse procedimientos de mayor riesgo de sangrado. Aunque no es óptimo, la evisceración y la mayoría de las enucleaciones se pueden realizar en pacientes completamente anticoagulados que se pueden cauterizar extensamente durante la cirugía y colocar parches de compresión después de la cirugía. Sin embargo, los procedimientos orbitarios profundos en pacientes con visión ocular y la dacriocistorrinostomía generalmente requerirán la interrupción del NOAC durante dos días. Si se debe realizar una biopsia orbitaria en pacientes completamente anticoagulados, es preferible realizar procedimientos menos invasivos, como la biopsia por aspiración con aguja fina, cuando sea factible. Si un paciente con dacriocistitis requiere cirugía y no se pueden suspender los NOAC, la dacriocistectomía es una opción, aunque no mejorará la epífora disminuye el riesgo de sangrado debido a que no requiere osteotomía ni interrupción de la mucosa nasal frecuentemente vascularizada, a diferencia de la dacriocistorrinostomía. Si el procedimiento oculoplástico incorpora un cantótom lateral y una cantólisis inferior, esta última se puede yuxtaponer con una tira adhesiva estéril en lugar de sutura, de modo que si se produce una hemorragia retrobulbar, será más fácil de manejar¹⁷.

Manejo postoperatorio en cirugía oculoplástica

Después del procedimiento se recomienda que los pacientes minimicen el esfuerzo, usen compresas de hielo y duerman con la cabecera de la cama elevada. Debido a que los NOAC alcanzan su efecto máximo entre 1 a 3 horas después de su consumo, no deben reiniciarse demasiado pronto después de la cirugía.

Antes de reanudar un NOAC a la dosis habitual del paciente, se sugiere esperar 24 horas para procedimientos de sangrado de bajo riesgo y de 2 a 3 días para procedimientos de sangrado de mayor riesgo. En pacientes con alto riesgo de sangrado, en los que se debe retrasar la anticoagulación, existe la opción de administrar una dosis más baja de NOAC durante los primeros 2 a 3 días después de la cirugía; sin embargo, esta opción debe ser consultada con un internista¹⁷.

Sangrado de emergencia en pacientes usuarios de nuevos anticoagulantes orales

No existe un manejo estandarizado de los pacientes con sangrado con traumatismo oftálmico o sangrado postoperatorio. Es fundamental estabilizar hemodinámicamente al paciente, con transfusión de sangre según sea necesario e identificación rápida de la fuente de sangrado. Los agentes hemostáticos tópicos que pueden ser útiles incluyen ácido tranexámico, trombina tópica y sellador de fibrina. Se puede considerar el carbón activado si el NOAC se ingirió en las últimas 1 a 2 horas. Se pueden realizar análisis de sangre para tratar de determinar la cantidad de actividad AC residual. La hemodiálisis puede ser útil para el sangrado relacionado con dabigatrán, pero es potencialmente difícil de realizar en un paciente con sangrado. El uso de factor VII recombinante activado, concentrado de complejo de protrombina y actividad de derivación del inhibidor del factor VIII ha sido descrito *in vitro*, pero no hay, hasta la fecha, estudios clínicos para evaluar la eficacia de estos agentes^{18,19}.

Discusión

Es evidente que cada vez más viene en aumento el uso de los NOAC para el manejo de patologías con alto riesgo tromboembólico, debido a su seguridad, vida media y fácil administración, lo que confiere mayor adherencia a los pacientes. Debido a esto, enfrentarse a su uso y manejo, así como a sus complicaciones, es un reto al que deben enfrentarse los especialistas en oftalmología. En comparación con otros antitrombóticos, como los antagonistas de la vitamina K, la mayoría de los estudios revisados en este artículo muestran que los NOAC no suponen un riesgo alto de presentar complicaciones hemorrágicas oculares, ya sea espontáneas o relacionadas con algún procedimiento quirúrgico. Además, es importante resaltar que el riesgo se debe individualizar de acuerdo con las comorbilidades y el riesgo trombótico de cada paciente; incluso, dos estudios demostraron que

Tabla 2. Resumen de los hallazgos principales de los estudios incluidos en este artículo

Autores	Tipo de estudio	Tamaño de muestra/ estudios incluidos	Principales hallazgos	Medida de asociación
Caldeira et al., 2015 ³	Revisión sistemática y metaanálisis	17 ensayos clínicos aleatorizados de fase III que comparaban los NOAC con cualquier otro medicamento control que reportó eventos de sangrado intraocular	No se observaron diferencias entre los NOAC y los antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular	RR: 0,84; IC95%: 0,59-1,19
			No se identificó un mayor riesgo en comparación con el ácido acetilsalicílico en pacientes con fibrilación auricular	RR: 14,96; IC95%: 0,85-262,00
			No aumenta el riesgo de sangrado intraocular sustancial en comparación con el tratamiento con heparina de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K en pacientes con trombosis venosa profunda	RR: 0,67; IC95%: 0,37-1,20
			El riesgo no fue diferente entre los NOAC y la heparina de bajo peso molecular en pacientes en postoperatorio de cirugía ortopédica	RR: 2,13; IC95%: 0,22-20,50
Liu et al., 2022 ⁴	Revisión sistemática y metaanálisis	5 ensayos controlados aleatorizados y un estudio de cohorte, para un total de 193.000 pacientes con fibrilación auricular	El uso de NOAC no se asoció significativamente con el riesgo de hemorragia intraocular en comparación con el uso de warfarina	OR: 0,74; IC95%: 0,52-1,04; p = 0,08
			Los usuarios de NOAC tenían una menor incidencia de hemorragia intraocular que los pacientes con warfarina	OR: 0,57; IC95%: 0,51-0,63; p < 0,00001
Sun et al., 2017 ⁵	Revisión sistemática y un metaanálisis	12 ensayos clínicos aleatorizados de fase III en los que participaron pacientes con fibrilación auricular o tromboembolia venosa	Los NOAC se asociaron a una reducción relativa del 22% de las hemorragias intraoculares en comparación con la warfarina	RR: 0,78; IC95%: 0,61-0,99
			El riesgo de hemorragia intraocular con los NOAC fue menor al hacer el análisis por subgrupos, con ninguna diferencia en el tipo de nuevo anticoagulante oral	p de heterogeneidad = 0,15
Uyhazi et al., 2018 ⁶	Estudio de cohortes retrospectivo	Compararon la aparición de hemorragias intraoculares espontáneas a los 90 y 365 días en un total de 146.137 pacientes que tomaban warfarina con 64.291 pacientes que tomaban dabigatrán o rivaroxabán	A los 90 días, el uso de dabigatrán y rivaroxabán no se asocian con hemorragia intraocular en comparación con warfarina	HR: 0,69; IC95%: 0,46-1,04; p = 0,07
			A los 365 días, el dabigatrán y el rivaroxabán fueron asociados con una disminución del riesgo del 32%	HR: 0,68; IC95%: 0,53-0,87; p = 0,002
			Análisis multivariante: no reveló ninguna asociación entre el uso de o dabigatrán o rivaroxabán y hemorragia intraocular en el periodo de 90 días, pero se observó una disminución del riesgo del 25% a los 365 días	HR: 0,73; IC95%: 0,22-2,63; p = 0,13 y HR: 0,75; IC95%: 0,58-0,97; p = 0,03 respectivamente
Talany et al., 2017 ⁷	Estudio de cohortes retrospectivo	Utilizaron una base de datos de la OMS para identificar todos los casos informados de hemorragia intraocular (vítrea, coroidea o retiniana) con	La warfarina tuvo asociación más alta con hemorragia coroidea	OR: 65,40; IC95%: 33,86-126,30
			El rivaroxabán tuvo la asociación más alta con la aparición de hemorragia retiniana y vítrea	OR: 7,41; IC95%: 5,73-9,59 y OR: 11,14; IC95%: 7,37-16,86, respectivamente

(Continúa)

Tabla 2. Resumen de los hallazgos principales de los estudios incluidos en este artículo (*continuación*)

Autores	Tipo de estudio	Tamaño de muestra/ estudios incluidos	Principales hallazgos	Medida de asociación
		warfarina y NOAC (incluidos dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) desde 1968 a 2015	El dabigatrán fue también asociado significativamente con la hemorragia retiniana y vítrea	OR: 3,78; IC95%: 2,82-5,08 y OR: 5,83; IC95%: 3.66-9.30, respectivamente
Barequet et al., 2019 ¹³	Estudio prospectivo	25 pacientes, de los cuales 35 ojos fueron sometidos a facoemulsificación	No se produjo sangrado intraocular. En el postoperatorio no se encontraron sangrados superficiales ni intraoculares a las 2 horas, en el primer día postoperatorio, o al cabo de 1 semana	ND
Cheung et al., ¹⁴	Revisión retrospectiva de registros electrónicos	66 pacientes recibiendo tratamiento con dabigatrán o rivaroxabán o apixabán, sometidos a facoemulsificación e implante de lentes intraoculares durante el periodo de estudio de enero de 2012 a septiembre de 2016	La tasa de complicaciones hemorrágicas en el grupo que continuó el tratamiento con NOAC durante la cirugía fue del 0%, mientras que fue del 8.3% en el grupo que suspendió el tratamiento	ND
Meillon et al., 2018 ¹⁵	Estudio multicéntrico prospectivo	804 procedimientos quirúrgicos vitreoretinianos en 3 meses	En pacientes en tratamiento con antitrombóticos, la continuación de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas en comparación con la interrupción	p = 0,361 y p = 0,999, respectivamente.
			El uso de agentes antiplaquetarios o anticoagulantes (ya sea continuado o discontinuado) no fue un factor de riesgo de complicaciones por hemorragia	OR: 1,39; IC95%: 0,29-6,59; p = 0,68 y OR: 1,61; IC95%: 0,63-4,15; p = 0,32, respectivamente
			La tasa de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes bajo antiplaquetarios o anticoagulantes no fue significativamente diferente	p = 0,753

HR: *hazard risk*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ND: no disponible; NOAC: nuevos anticoagulantes orales; OMS: Organización Mundial de la Salud; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo.

el uso de estos medicamentos disminuye significativamente el riesgo de sangrado. Los principales hallazgos de esta revisión se encuentran resumidos en la [tabla 2](#). Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha realizado un análisis de superioridad en cuanto al riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas oculares. Con respecto al riesgo de sangrado intraocular derivado del uso de NOAC al someterse a algún procedimiento quirúrgico oftalmológico, en la literatura revisada solo se encontraron estudios que hacían referencia a extracción de cataratas, cirugía vitreoretiniana y oculoplástica, demostrando así que faltan más estudios que busquen evaluar las complicaciones hemorrágicas asociadas al uso de NOAC en otros procedimientos oftalmológicos. Según lo

revisado, en lo que respecta a cirugía de cataratas el uso de NOAC no sugiere conferir un riesgo alto y no parece haber asociaciones estadísticamente significativas con aparición de hemorragias intraoculares. En cirugía vítreo-retiniana, al ser una cirugía de mediano riesgo de sangrado debido a los componentes anatómicos de esta, los estudios revisados parecen no haber encontrado asociaciones significativas entre el uso de NOAC y complicaciones hemorrágicas. En cirugías de oculoplastia no hay estudios suficientes que busquen establecer asociaciones entre NOAC y hemorragias oculares; los existentes exponen recomendaciones sobre su uso dependiendo del tipo de procedimiento que realizar. Finalmente, según la evidencia presentada en este

artículo, se enfatiza y se insta a tener en cuenta factores intrínsecos de los pacientes, como sus comorbilidades y los medicamentos asociados que pueden estar consumiéndose, puesto que esto va a permitir evaluar holísticamente el riesgo de sangrado intraocular tanto espontáneo como aquel presentado durante y después de cirugías oftalmológicas.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Blum RA, Lindfield D. Direct oral anticoagulant drugs (DOAC). *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(1):171-2.

2. Kiernan DF, Hariprasad SM, Rusu IM, Mehta SV, Mieler WF, Jager RD. Epidemiology of the association between anticoagulants and intraocular hemorrhage in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2010;30(10):1573-8.
3. Caldeira D, Canastro M, Barra M, Ferreira A, Costa J, Pinto FJ, et al. Risk of substantial intraocular bleeding with novel oral anticoagulants. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(7):834.
4. Liu F, Zhang Y, Luo J, Zhou Y. Intraocular bleeding in patients with atrial fibrillation treated with NOACs vs. warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:813419.
5. Sun MT, Wood MK, Chan W, Selva D, Sanders P, Casson RJ, et al. Risk of intraocular bleeding with novel oral anticoagulants compared with warfarin. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(8):864.
6. Uyhazi KE, Miano T, Pan W, VanderBeek BL. Association of novel oral antithrombotics with the risk of intraocular bleeding. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(2):122.
7. Talany G, Guo M, Etminan M. Risk of intraocular hemorrhage with new oral anticoagulants. *Eye.* 2017;31(4):628-31.
8. Sociedad Española de Cardiología. Aplicación sobre tratamiento anti-trombótico. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(7):553-64.
9. Kong KL, Khan J. Ophthalmic patients on antithrombotic drugs: a review and guide to perioperative management. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(8):1025-30.
10. Wong WW, Gabriel A, Maxwell GP, Gupta SC. Bleeding risks of herbal, homeopathic, and dietary supplements: A hidden nightmare for plastic surgeons? *Aesthet Surg J.* 2012;32(3):332-46.
11. Cheung JJC, Liu S, Li KKW. Phacoemulsification cataract surgery in patients receiving novel oral anticoagulant medications. *Int Ophthalmol.* 2019;39(3):623-30.
12. The Royal College of Ophthalmologists. *Cataract Surgery Guidelines.* Londres: The Royal College of Ophthalmologists; 2020.
13. Barequet IS, Zehavi-Dorin T, Bourla N, Tamarin I, Moisseiev J, Salomon O. Safety of cataract surgery in patients treated with the new oral anticoagulants (NOACs). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(12):2671-6.
14. Cheung JJC, Liu S, Li KKW. Phacoemulsification cataract surgery in patients receiving novel oral anticoagulant medications. *Int Ophthalmol.* 2019;39(3):623-630.
15. Meillon C, Gabrielle PH, Luu M, Aho-Giele LS, Bron AM, Creuzot-Garcher C; CFSR research net. Antiplatelet and anticoagulant agents in vitreoretinal surgery: a prospective multicenter study involving 804 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:461-7.
16. Patel R, Charles S, Jalil A. Antiplatelets and anticoagulants in vitreoretinal surgery, with a special emphasis on novel anticoagulants: a national survey and review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(7):1275-85.
17. Ing E, Douketis J. New oral anticoagulants and oculoplastic surgery. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(2):123-7.
18. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants - current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost.* 2012;108(10):625-32.
19. Nitzki-George D, Wozniak I, Caprini JA. Current state of knowledge on oral anticoagulant reversal using procoagulant factors. *Ann Pharmacother.* 2013;47(6):841-55.