

farmacología Cardiovascular 63

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 21 | N° 63 | SEGUNDA ETAPA | MAYO DE 2025

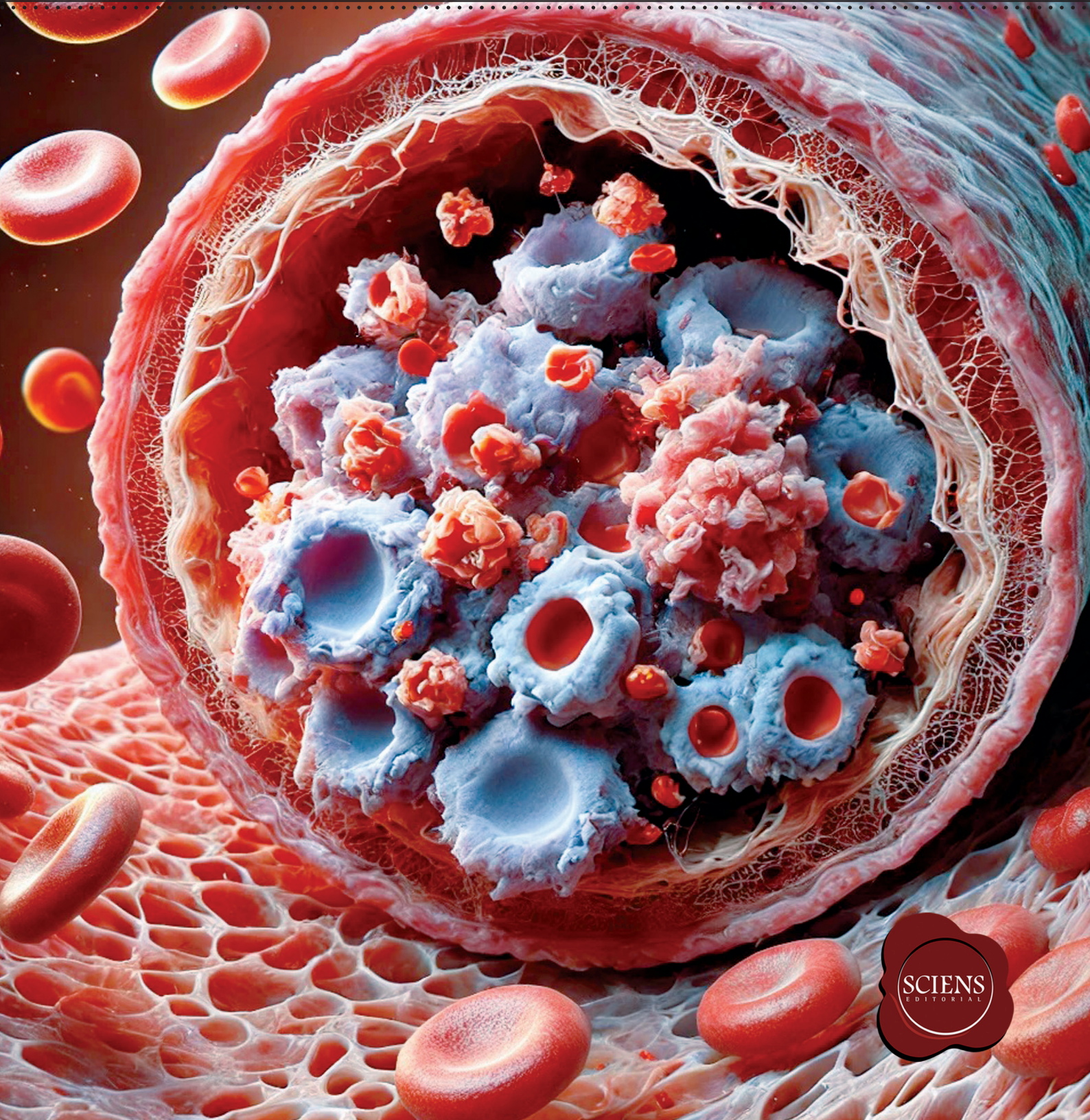
ISSN 2344-9799

**Agonistas del receptor GLP-1:
su manejo en contexto de cirugías no cardíacas**

Dra. Silvina Cacia, Dr. Ezequiel J Zaidel

**Estrategias de reversión de los fármacos anti-
plaquetarios y la aparición del benteracimab**

Dra. Silvina Cacia, Dr. Ezequiel J Zaidel



Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Director

Luis María Zieher (†)

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Pedro Forcada
Héctor Alejandro Serra
Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Agonistas del receptor GLP-1: su manejo en contexto de cirugías no cardíacas

Dra. Silvina Cacia, Dr. Ezequiel J Zaidel

Los agonistas del receptor de GLP1 pasaron a ser fármacos de primera línea para el tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas, como la diabetes, la obesidad, y sus consecuencias clínicas. En esta revisión describimos los cuidados perioperatorios requeridos para el manejo adecuado de los pacientes que reciben estos fármacos. Entre las precauciones se deben considerar el manejo de la glucemia y los aspectos relacionados al potencial retraso en el vaciamiento gástrico.

9 | Estrategias de reversión de los fármacos antiplaquetarios y la aparición del bentracimab

Dra. Silvina Cacia, Dr. Ezequiel J Zaidel

A pesar de su utilización hace varias décadas, dada la estructura de las plaquetas y su duración en circulación, la reversión del efecto de los antiagregantes ha sido un desafío. En esta revisión se presentan algoritmos y recomendaciones, así como la evidencia acerca de la reversión del ticagrelor mediante un nuevo anticuerpo monoclonal.

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Agonistas del receptor GLP-1: su manejo en contexto de cirugías no cardíacas

Silvina Cacia^{1,2} Ezequiel Zaidel²

1. Cuidados cardíacos perioperatorios, Hospital Durand y Sanatorio Fleming. Buenos Aires, Argentina.

2. Grupo de investigación de Farmacología Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Los agonistas del receptor de GLP1 pasaron a ser fármacos de primera línea para el tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas, como la diabetes, la obesidad, y sus consecuencias clínicas. En esta revisión describimos los cuidados perioperatorios requeridos para el manejo adecuado de los pacientes que reciben estos fármacos. Entre las precauciones se deben considerar el manejo de la glucemia y los aspectos relacionados al potencial retraso en el vaciamiento gástrico.

Palabras clave

Agonistas del receptor de GLP1 – Cirugía no cardíaca – Diabetes tipo 2 – Obesidad.

Introducción y objetivos

Los agonistas del receptor de GLP-1 (ArGLP1) se posicionaron como piedra angular del tratamiento de la diabetes tipo 2, de la obesidad, y de las complicaciones cardiovasculares, renales, y metabólicas de las mismas, incluyendo prevención secundaria del infarto de miocardio, del accidente cerebrovascular, tratamiento del hígado graso metabólico, de la insuficiencia cardíaca y renal.

Se encuentran disponibles y recomendados actualmente fármacos de administración diaria (liraglutida, semaglutida oral) y de administración semanal (semaglutida, dulaglutida, y el agonista dual tirzepatida). A los fines prácticos de este texto, omitiremos otros fármacos anteriores que cayeron en desuso, así como otras moléculas que se encuentran en fases de desarrollo-aprobación.

Dado que son fármacos con recomendación clase 1 nivel de evidencia A, y dada la elevada prevalencia de diabetes (1 de cada 8 adultos en Argentina) (1) y tendencia creciente de obesidad (más del 50% de obesidad a nivel global hacia 2050) (2), consideramos importante revisar el manejo de estos fármacos en contexto de cirugías no cardíaca.

Métodos

Se realizó una revisión amplia de la literatura tanto en bases de datos convencionales (PubMed, Embase, Bireme, ScieLo), como búsqueda activa en las normativas de las sociedades científicas y en los formularios de aprobación de las moléculas ante agencias regulatorias. La pesquisa se realizó desde el inicio hasta marzo 2025.

Se seleccionaron las moléculas: liraglutida, semaglutida, semaglutida oral, dulaglutida, tirzepatida. Si bien al momento del desarrollo de este documento no está disponible en nuestro medio el agonista dual tirzepatida, el mismo es uno de los más utilizados a nivel global y se estima su disponibilidad a la brevedad en Argentina. Asimismo, se excluyeron moléculas que cayeron en desuso: lixisenatida, exenatida.

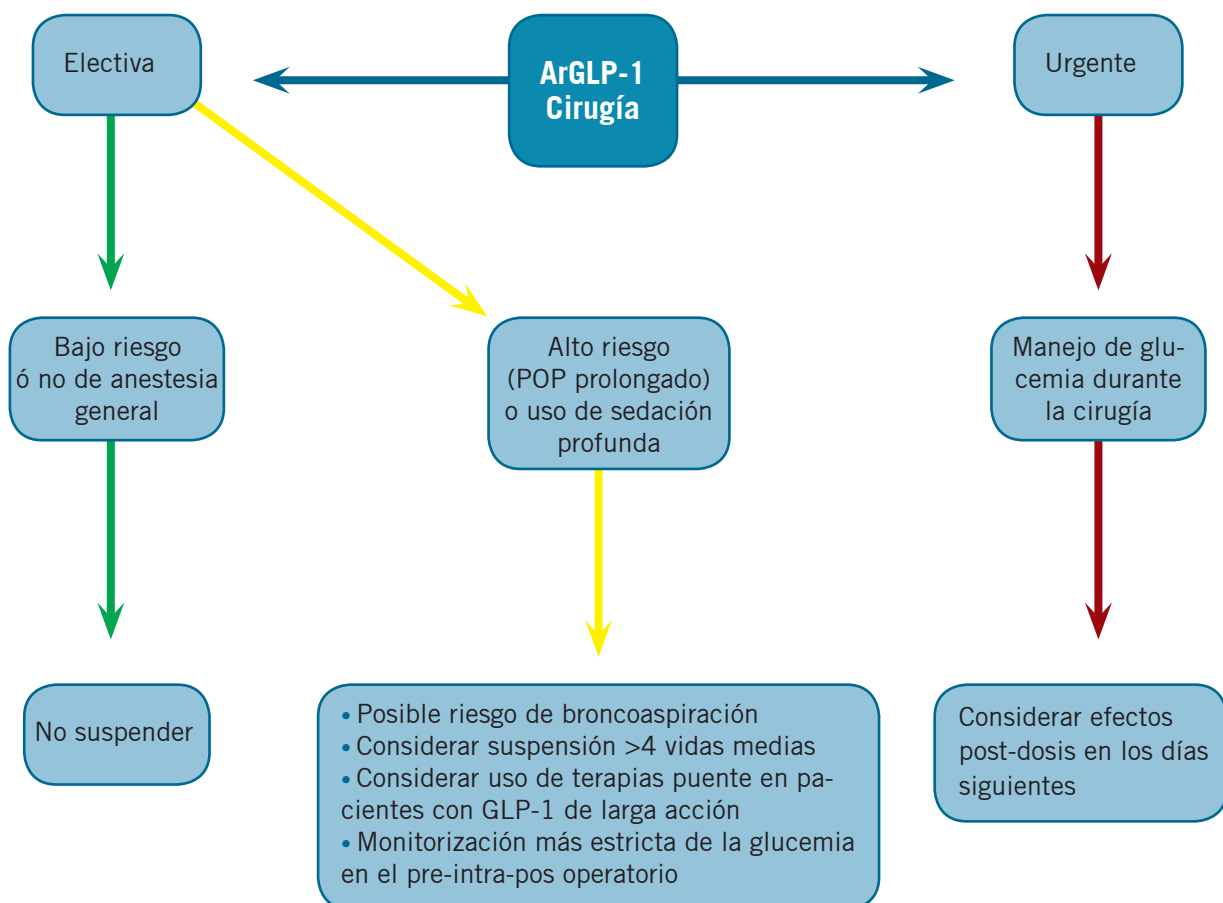
Se analizó la evidencia y se establecieron recomendaciones para su utilización e interrupción en contexto de cirugías no cardíacas. Luego de revisar la evidencia inicial, se subclasificó la información en dos ejes: sus efectos el control glucémico pre e intraoperatorio y el manejo de los ArGLP1 en relación a sus efectos en el vaciamiento gástrico en el período preoperatorio.

Seguridad de los agonistas GLP-1 en relación a la glucemia

Dado el mecanismo de acción de estas moléculas, se reconoce que estos fármacos no provocan hipoglucemias per-se. En el perioperatorio la suspensión y reinicio no se asociarían con hipoglucemias. Sin embargo, se debe tener precaución en la asociación con fármacos que sí puedan provocar hipoglucemias como las insulinas y las sulfonilureas.

Figura 1

Recomendaciones de manejo de agonistas GLP-1 en cirugías no cardíacas.



El uso en el ámbito hospitalario de los ArGLP1 es controversial, ya que sus beneficios radican en los efectos metabólicos a largo plazo. Sin embargo, un estudio pequeño utilizó un ArGLP1 de corta acción en pacientes hospitalizados demostrando un menor riesgo de hipoglucemias que el grupo asignado a insulinas (3), sin embargo, la elevada tasa de aparición de síntomas gastrointestinales rápidamente tras su inicio los hace un grupo de fármacos no ideal para el uso en pacientes quirúrgicos (4-6).

Retraso del vaciamiento gástrico

El agonismo GLP1 se asocia con un retraso del vaciamiento gástrico, que provoca síntomas floridos durante la fase de titulación, pero que puede persistir en el uso crónico. Esto es de especial interés ya que, ante una recomendación de ayuno convencional, en sujetos con retraso en el vaciamiento gástri-

co pueden permanecer restos de alimentos y por ello podría en teoría existir la posibilidad de broncoaspiración ante procedimientos que incluyan anestesia general (7-12). Por ello, es fundamental reconocer la vida media y efecto post-dosis de cada uno de los ArGLP1.

Sin embargo, existe un documento de sociedades de cirugía, de gastroenterología, de anestesia, o consensos multisociedades (13-18) donde se aconseja, basado en el intervalo interdosis, suspender la liraglutida 1 día antes de la intervención, y la semaglutida y tirzepatida una semana antes. Nosotros no concordamos con ello, ya que no sigue los conceptos básicos farmacológicos, sólo considera el intervalo interdosis, que no es equivalente a la duración de acción y la vida media. En la tabla 1 describimos la vida media de cada molécula y el tiempo aproximado en el que desaparecería por completo la acción farmacológica (4 vidas medias).

Tabla 1
Vida media y duración máxima del efecto

Fármaco	Intervalo interdosis	Vida media	Duración máxima
Liraglutida	1 día	13 hs	52 hs
Semaglutida	7 días	1 semana (aproximado)	5-7 semanas (aproximado)
Semaglutida oral	1 día	1 semana (aproximado)	5-7 semanas (aproximado)
Dulaglutida	7 días	4-5 días	16-20 días (aproximado)
Tirzepatida	7 días	5 días	20 días (aproximado)

Considerando lo antedicho, una potencial suspensión de hasta 7 semanas podría tener impacto en forma crónica en el control glucémico de los pacientes. Por ello, se debería considerar una terapia “puente” con monitorización más intensiva de los niveles de glucemia y potencial uso de otros fármacos de vida media corta.

Otro planteo es que, para el reinicio, estos fármacos requieren titulación lenta para alcanzar dosis efectivas evitando los síntomas gastrointestinales. En suma, una suspensión de hasta 7 semanas y reinicio con titulación lenta, probablemente tenga impacto en el control metabólico crónico.

Reganancia de peso

El uso crónico de los ArGLP1 también se asocia con reducción sostenida del peso y por ello actualmente son fármacos de primera línea en el tratamiento de la obesidad. En dichos sujetos, se observa tras la suspensión una reganancia de peso (19-21). Este fenómeno se debe tener en cuenta en cuanto a la suspensión prolongada para cirugías.

Consideraciones en la evaluación de la gastroparesia por ArGLP1

Cómo evaluar el riesgo: la fase de titulación tiene mayor riesgo, los fármacos de uso semanal tendrán mayor riesgo, así

como las dosis altas. La presencia de síntomas gastrointestinales (GI) se puede utilizar como marcador de riesgo. Evaluar otras patologías concomitantes (neuropatía diabética, disautonomía clínica o farmacológica). En pacientes con bajo riesgo de gastroparesia-broncoaspiración deberían utilizarse los agonistas GLP-1 sin interrupción (22-23).

Cómo evitar la broncoaspiración en los sujetos de alto riesgo: utilizar dieta líquida las 24 hs previas, realizar ecografía el día de la cirugía (implementación difícil por disponibilidad, variabilidad interoperator), uso potencial de proquinéticos, uso de protocolos de inducción anestésica rápida pre intubación orotraqueal (20-23).

Conclusiones

La suspensión de los agonistas GLP-1 en el contexto de cirugías electivas puede empeorar el control metabólico. Es posible que se requieran terapias “puente” ante sujetos con hiperglucemias y que usan agonistas GLP-1 de vida media larga. Diversas sociedades científicas reconocen que estos fármacos podrían retrasar el vaciamiento gástrico con reportes aislados de riesgo de broncoaspiración, por lo que la evaluación del tipo de cirugía, de anestesia, y duración de acción máxima de cada fármaco deben ser consideradas.

Referencias bibliográficas

1. Obtenido de: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf.
2. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025;405(10481):813-838. doi:10.1016/S0140-6736(25)00355-1.
3. Fayman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A Randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(3):450-456.
4. Umpierrez GE, Schwartz S. Use of incretin-based therapy in hospitalized patients with hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2014;20(9):933-944.
5. Makino H, Tanaka A, Asakura K, et al. Addition of low-dose liraglutide to insulin therapy is useful for glycaemic control during the peri-operative period: effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on glycaemic control in patients undergoing cardiac surgery (GLORIA study). *Diabet Med*. 2019;36(12):1621-1628.
6. Umpierrez G, Pasquel FJ, Duggan E, Galindo RJ. Should We Stop Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Before Surgical or Endoscopic Procedures? Balancing Limited Evidence With Clinical Judgment. *J Diabetes Sci Technol*. Published online March 11, 2024. doi:10.1177/19322968241231565.
7. Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *J Clin Anesth*. 2023;87:111091. doi:10.1016/j.jclinane.2023.111091.
8. Obtenido de: <https://www.apsf.org/article/are-serious-anesthesia-risks-of-semaglutide-and-other-glp-1-agonists-under-recognized/>.
9. Hiramoto, B. McCarty, T. Lodhia, N. et al. Quantified metrics of gastric emptying delay by glucagon-like peptide-1 agonists: a systematic review and meta-analysis with insights for periprocedural management. *Am J Gastroenterol*. 2024; 119:1126-1140.

- 10. Sen, S, Potnuru, P.P, Hernandez, N. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and residual gastric content before anesthesia JAMA Surg. 2024; 159:660-667.
- 11. Beam WB, Hunter Guevara LR: Are serious anesthesia risks of semaglutide and other GLP-1 agonists under-recognized? Case reports of retained solid gastric contents in patients undergoing anesthesia. Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF Newsletter. June 8, 2023; 38(No. 2).
- 12. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, et al. Multisociety Clinical Practice Guidance for the Safe Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Perioperative Period. Clin Gastroenterol Hepatol. Published online October 29, 2024. doi:10.1016/j.cgh.2024.10.003.
- 13. Joshi GP, Abdelmalak BB, Weigel WA, Soriano SG, Harbell MW, Kuo CI, Stricker PA, Domino KB, American Society of Anesthesiologist (ASA) Task Force on Perioperative Fasting: American Society of Anesthesiologists consensus-based guidance on preoperative management of patients (adults and children) on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. June 29, 2023. Available at: <https://www.asahq.org/about-asahq/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative>.
- 14. Hulst AH, Polderman JAW, Siegelaa SE, van Raalte DH, DeVries JH, Preckel B, Hermanides J: Preoperative considerations of new long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus. Br J Anaesth 2021; 126:567–71.
- 15. Ushakumari DS, Sladen RN. ASA Consensus-based Guidance on Preoperative Management of Patients on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Anesthesiology. 2024;140(2):346-348. doi:10.1097/ALN.0000000000004776.
- 16. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2022;117(8):1197-1220.
- 17. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide in a low calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. International Journal of Obesity. 2013;37(11):1443-1451.
- 18. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. New England Journal of Medicine. 2015;373(1):11-22. <http://dx.doi.org/10.1056/Nejmoa1411892>.
- 19. le Roux C, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction at weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017; 389:1399-409.
- 20. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients with Type 2 Diabetes; The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. Jama-Journal of the American Medical Association. 2015;314(7):687-699.
- 21. Hashash, J, Thompson, C.C, Wang, A.Y. AGA rapid clinical practice update on the management of patients taking GLP-1 receptor agonists prior to endoscopy: communication Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 22:705-707.
- 22. AASLD/ACG/AGA/ASGE/NASPGHAN Multisociety Statement. No data to support stopping GLP-1 agonists prior to elective endoscopy . 2023. Available from: <https://gastro.org/news/gi-multi-society-statement-regarding-glp-1-agonists-and-endoscopy>.
- 23. Camilleri, M, Carlson, P, Dilmaghani, S. Prevalence and variations in gastric emptying delay in response to GLP-1 receptor agonist liraglutide. Obesity. 2024; 32:232-233.

Fecha de recepción: 27 de febrero de 2025 // Fecha de aceptación: 1 de abril de 2025

Estrategias de reversión de los fármacos antiplaquetarios y la aparición del bentracimab

Dra. Silvina Cacia^{1,2}, Dr. Ezequiel Zaidel²

1. Cuidados cardíacos perioperatorios, Hospital Durand y Sanatorio Fleming. Buenos Aires, Argentina.

2. Grupo de investigación de Farmacología Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Resumen

A pesar de su utilización hace varias décadas, dada la estructura de las plaquetas y su duración en circulación, la reversión del efecto de los antiagregantes ha sido un desafío. En esta revisión se presentan algoritmos y recomendaciones, así como la evidencia acerca de la reversión del ticagrelor mediante un nuevo anticuerpo monoclonal.

Palabras clave

Antiagregantes plaquetarios – Clopidogrel – Prasugrel – Ticagrelor – Aspirina – Bentracimab.

Introducción

Hace más de 3000 años que se usan los salicilatos, hace más de un siglo que se sintetizó y comercializó el ácido acetilsalicílico, y hace más de 50 años que se reconoció a la vía de las prostaglandinas y su efecto antiagregante plaquetario (1). Sin embargo, revertir la terapia antiplaquetaria presenta varios desafíos importantes, que pueden ser atribuidos a las características estructurales de las plaquetas, su duración en circulación, a los mecanismos de acción de los fármacos antiagregantes (además de su farmacocinética, vida media e interacción con factores propios de los pacientes como comorbilidades y medicamentos concomitantes), pero también al contexto clínico en que se desea realizar la reversión de la antiagregación, como ante la aparición de un sangrado o ante la necesidad de procedimientos urgentes. Finalmente, existe un riesgo inherente de incremento de eventos trombóticos luego de la interrupción de los fármacos (2).

Todos esos desafíos, así como la aparición en la última década de nuevos fármacos antiplaquetarios, y en el último año de nuevas estrategias de reversión, motivaron la realización de esta revisión de la literatura actualizada.

Métodos

Se realizó una revisión amplia y abarcativa de la literatura científica, proveniente de bases de datos convencionales, así como una pesquisa específica en normativas de sociedades científicas. Se incluyó además información proveniente de congresos recientes de cardiología y hematología donde se han presentado novedades en la terapéutica de los fármacos reversores del efecto antiplaquetario. Se excluyeron de la revisión artículos de opinión u otro tipo de publicaciones que no sean artículos originales de intervención, estudios observacionales o guías de práctica clínica. Se excluyó además información acerca del uso combinado de antiplaquetarios y anticoagulantes así como del manejo de antiplaquetarios y trombolíticos concomitantes.

Se categorizó la evidencia en función del tipo de antiplaquetario, de agente reversor, así como en el uso de terapia antiplaquetaria simple o dual. Se realizaron tablas y figuras resumiendo los resultados de la búsqueda y su interpretación.

Aspirina

El ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina, es el antiagregante más utilizado, por lo que la mayor cantidad de evidencia acerca del manejo ante sangrados, cirugías electivas o urgentes y estrategias de reversión se realizó con este fármaco (3). Ante cirugías electivas, la monoterapia con dosis bajas de aspirina no se debería interrumpir salvo situaciones clínicas especiales (sitios quirúrgicos de alto riesgo, elevado riesgo de sangrado). Sin embargo, en situaciones de urgencia, como cirugías de urgencia o sangrados, se considera importante la reversión del efecto antiplaquetario en la fase aguda (4-10). Al no tener antídoto, se plantean: plaquetaféresis, transfusión de plaquetas, administración de desmopresina.

Uso de desmopresina: este fármaco, análogo de la vasopresina, además de sus efectos hormonales y vasoconstrictores, provoca liberación del factor VIII y del factor de von Willebrand, lo que se asocia con una mayor adhesión de plaquetas ante el daño endotelial y exposición del subendotelio. Sin embargo, sus potenciales efectos adversos (hipertensión, efecto antidiurético con edemas y alteraciones de la natremia) limitan su uso. Se hallaron 4 publicaciones donde la desmopresina se asoció con limitación de los sangrados cerebrales en diferentes contextos de uso de aspirina, como limitación del sangrado cerebral o de la pérdida de sangre por drenajes (11-15).

Uso de plaquetas: agregar plaquetas frescas y no inhibidas por fármacos a través de la transfusión de plaquetas tiene un sentido lógico y beneficio teórico para la reversión antiplaquetaria. Sin embargo, la transfusión de plaquetas presenta ciertos riesgos, como la sobrecarga de volumen, reacciones ana-

filácticas, hemólisis, e incluso otras situaciones graves como la injuria pulmonar relacionada con transfusión (TRALI) o infecciones. Hallamos un ensayo clínico donde se observó que los pacientes que presentaron hemorragias y que recibieron plaquetas presentaron mejores desenlaces clínicos (estudio PATCH), aunque con un riesgo mayor de infecciones o incluso de expansión de hematomas cerebrales. Este hallazgo no fue visto en tres estudios posteriores de diferentes características, en los que la transfusión precoz de plaquetas fue segura y se asoció con mejores desenlaces clínicos (16-19).

Existe otro tratamiento propuesto en situaciones muy específicas que es el uso de ácido tranexámico en el intraoperatorio y posoperatorio de cirugías cardíacas, y en algunos de los estudios que lo evaluaron parece limitar los sangrados. Al ser un agente antifibrinolítico, no parece ser un efecto plaquetario específico. Otros antifibrinolíticos como ácido épsilon aminocaproico o aprotinina fueron escasamente estudiados y se destaca que todos estos fármacos presentan riesgo de eventos adversos graves como trombosis, convulsiones y falla renal, que limita su implementación (20-26).

Otros fármacos moduladores de la vía de la COX-1 plaquetaria: más allá del ácido acetilsalicílico, otros fármacos como el triflusal, el terutrobán y el ramatrobán (antagonistas del receptor de tromboxano), fueron evaluados sin presentar beneficios claros, y al no utilizarse en la práctica cotidiana no se evaluaron potenciales agentes reversores de sus efectos (27-29).

Inhibidores P2y12

Uno de los primeros utilizados fue la ticlopidina, pero cayó en desuso tras el advenimiento de fármacos más seguros y potentes. Si bien presentan cierta latencia de acción y requieren conversión hepática o extrahepática hacia metabolitos activos, son potentes antiagregantes al bloquear la vía del ADP. Con el clopidogrel y el prasugrel (tienopiridinas) la unión irreversible provoca que las plaquetas se encuentren inactivadas durante todo su ciclo vital. Ante el requerimiento de cirugías urgentes o sangrados, se considera importante revertir su efecto. Al no contar con antídotos específicos, el manejo del clopidogrel y el prasugrel es difícil y con bajo nivel de evidencia (en forma subsiguiente se describe el ticagrelor). Diversos reportes de casos, estudios observacionales, y algoritmos de manejo de instituciones de salud, proponen la administración de plaquetas como principal herramienta para estas situaciones clínicas. La administración de desmopresina es escasa y no parece eficiente, con potenciales riesgos (30-32).

No se hallaron estudios aleatorizados prospectivos que hayan evaluado el manejo perioperatorio de clopidogrel, prasugrel o ticagrelor ante cirugías electivas. De acuerdo a su potencia, vida media, y efectos post-dosis, ante cirugías elec-

Tabla 1

Lista de fármacos antiplaquetarios y sus características: vida media, duración de acción y estrategias de reversión de efecto.

Mecanismo de Acción	Fármaco	Vía de administración	Vida Media	Efecto antiplaquetario post-dosis	Antídoto	Tratamientos propuestos
Inhibidores COX	Aspirina	Oral, IV	20 minutos	7-10 días	no tiene	plaquetaféresis, transfusión de plaquetas, desmopresina
Inhibidores P2y12	Clopidogrel	Oral	6 hs (metabolito activo: 30 mins)	7-10 días	no tiene	transfusión de plaquetas
	Prasugrel	Oral	30 mins (metabolito activo: 7 hs)	7-10 días	no tiene	transfusión de plaquetas
	Ticagrelor	Oral	7 hs	3-5 días	bentracimab	transfusión de plaquetas
	Cangrelor	IV	3-6 minutos	24-60 minutos (aproximado)	no tiene	no requiere
Inhibidores PDE3	Cilostazol	Oral	11-13 hs	2-7 días	no tiene	no descrito
Inhibidores gP-IIb-IIIa	Tirofiban	IV	2 hs	4-8 hs luego del fin del mantenimiento (aproximado)	no tiene	no descrito
	Abciximab	IV	10-15 hs	12-36 hs	no tiene	no descrito
	Eptifibatide	IV	2-2,5 hs	4-8 hs	no tiene	no descrito

tivas se podría interrumpir el ticagrelor 3-5 días, el clopidogrel 5-7 días, y el prasugrel al menos 7 días.

Con respecto al ticagrelor, este fármaco se diferencia del resto de los inhibidores P2y12 ya que su estructura química no es tienopiridina sino un análogo nucleosídico (triazol-o-pirimidina similar al ADP) que tiene la propiedad de unirse en forma reversible a las plaquetas. Por ello, la remoción del plasma del ticagrelor es factible. Incluso, recientemente, se ha desarrollado una estrategia mediante el uso de un anticuerpo monoclonal, llamado bentracimab, el que fue evaluado en ensayos clínicos desde hace más de 10 años, hasta que finalmente en 2025 se publicaron los resultados del ensayo clínico a gran escala en fase 3, donde se observó que bentracimab proporcionó una reversión inmediata y sostenida de los efectos antiplaquetarios del ticagrelor.

El ensayo clínico REVERSE-IT evaluó la administración inmediata de bentracimab en sujetos que recibían en forma regular ticagrelor, y demostró que el 100% de los pacientes sometidos a cirugías de urgencia lograron una hemostasia normal tras administrar bentracimab, así como el 83,1% de los pacientes que fueron incluidos en el estudio tras cursar un sangrado mayor. Si bien los resultados son recientes y no se encuentra aún disponible en nuestro medio, se trata de la única estrategia específica considerada como antídoto para los antiplaquetarios (ver tabla 1 y figura 1) y puede abrir nuevas puertas en el manejo de los pacientes que requieran cirugías electivas (33-34).

Otros antiplaquetarios

Los antagonistas gP-IIb-IIIa tienen en la actualidad un rol limitado, el abciximab ha caído en desuso por un efecto post-dosis prolongado y efectos adversos, y en la terapéutica existen indicaciones específicas para el tirofiban (ver debajo, terapias puente). Dado su vida media corta, no se plantea el uso de antídotos específicos (35-37).

El cilostazol y el dipiridamol son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 3 y si bien tienen actividad antiagregante, son además vasodilatadores con indicaciones en situaciones específicas. No se han diseñado antídotos específicos. El uso de cilostazol como vasodilatador periférico en sujetos con claudicación intermitente se ha incrementado en las últimas décadas, y su efecto antiplaquetario debe ser jerarquizado, ya que los sujetos con ateromatosis vascular periférica usualmente reciben aspirina y/o inhibidores P2y12 concomitantes. No se encuentra ampliamente estudiada la determinación de su potencia antiplaquetaria ni los agentes reversores de su efecto (38).

Finalmente, otro sitio diana es el receptor de trombina plaquetario (vínculo entre las vías de coagulación y agregación). Son receptores activados por proteasas acoplados a proteína G que median respuestas celulares tanto a la trombina como a proteasas relacionadas. La activación plaquetaria por

Figura 1
Terapias para reversión de los fármacos antiplaquetarios

Plaquetas	Bentracimab	Desmopresina
• Beneficio teórico – plaquetas no inhibidas. • Escasa evidencia que describe beneficios. • Tanto para AAS como para inhibidores P2y12. • Potenciales riesgos asociados a la transfusión.	• Anticuerpo monoclonal. • Revierte en forma segura e inmediata a los efectos del ticagrelor. • 100% de hemostasia efectiva en cirugías urgentes. • Aún no disponible en Argentina.	• Beneficio teórico por efectos sobre FVIII y FvW. • Escasa evidencia que describe beneficios para revertir los efectos del AAS. • Escasa evidencia que describe la nula eficacia para revertir P2y12. • Potenciales efectos adversos.

trombina está mediada a través de dos de estos receptores, principalmente PAR-1 y PAR-4. Se han desarrollado fármacos que actúan inhibiendo esta vía (vorapaxar, atopaxar), sin embargo, no han demostrado beneficios en comparación con otros antiplaquetarios y, por ello, no se han implementado ni desarrollado antidotos específicos (39).

Terapias puente

En ciertos casos, como ante el implante muy reciente de un stent, o un evento trombotico reciente, se considera el uso de terapias puente al interrumpir los antiplaquetarios orales convencionales. Para ello, el manejo propuesto por diversos autores es con antiagregantes de duración de acción corta (con suspensión y reinicio rápido). Esto es posible técnicamente con el tirofiban o el eptifibatide (antagonistas gP-IIb-IIIa) y con el cangrelor (inhibidor reversible p2y12 endovenoso de acción ultra-corta y reversión del efecto rápida). Cabe destacar que al momento de esta publicación el único disponible en Argentina en la actualidad es el tirofiban (40-50).

Conclusiones

Aún continúa siendo un desafío la reversión del efecto antiplaquetario de la aspirina y los inhibidores P2y12. La falta de antidotos llevó al uso de vasopresina y de antifibrinolíticos con escaso nivel de evidencia y potenciales efectos adversos graves, y si bien la transfusión de plaquetas es factible, no existe una dosis-respuesta, es un recurso limitado, y no exento de riesgos. Finalmente, la publicación reciente del ensayo clínico en fase 3 acerca del uso del bentracimab agrega una opción terapéutica novedosa, y, cuando esté disponible en nuestro medio, podría favorecer al uso de ticagrelor como antiagregante de elección que cuenta con un antidoto específico.

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en la confección del documento, que no se recibió patrocinio de laboratorios para este documento, y que no presentan conflicto de intereses relacionados con esta publicación.

Referencias bibliográficas

1. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:1-8. doi:10.1016/j.vph.2018.10.008.
2. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1705-1712. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04432.x.
3. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1809-1817.
4. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000;355(9212):1295-1302.
5. Mantz J, Samama CM, Tubach F, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):899-910.
6. Devereaux PJ, Mrkrobada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16): 1494-1503.
7. Antolovic D, Rakow A, Contin P, et al. A randomised controlled pilot trial to evaluate and optimize the use of anti-platelet agents in the perioperative management in patients undergoing general and abdominal surgery—the APAP trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(2):297-306.
8. Engheta A, Hadadi Abianeh S, Atri A, Sanatkarfar M. Aspirin use and bleeding volume in skin cancer patients undergoing surgery: a randomized controlled trial. *Daru*. 2016;24(1):20.
9. Krauss J, Botto F, Lucas L, et al. Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía no Cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2016;84;Suppl 1.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022;162(5):e207-e243. doi:10.1016/j.chest.2022.07.025.
11. Walle JV, Stockner M, Raes A, Nørgaard JP. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf*. 2007;2(3):232-238.
12. Naidech AM, Maas MB, Levasseur-Franklin KE, et al. Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(8):2451-2453.
13. Feldman EA, Meola G, Zyck S, et al. Retrospective assessment of desmopressin effectiveness and safety in patients with antiplatelet-associated intracranial hemorrhage. *Crit Care Med*. 2019;47(12):1759-1765.
14. Barletta JF, Abdul-Rahman D, Hall ST, et al. The role of desmopressin on hematoma expansion in patients with mild traumatic brain injury prescribed pre-injury antiplatelet medications. *Neurocrit Care*. 2020;33(2):405-413.
15. Gratz I, Koehler J, Olsen D, et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(5):1417-1422.
16. Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol*. 2012;159(2):143-153.
17. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA-S, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605-2613.
18. Arnone GD, Kumar P, Wonais MC, et al. Impact of platelet transfusion on intracerebral hemorrhage in patients on antiplatelet therapy—an analysis based on intracerebral hemorrhage score. *World Neurosurg*. 2018;111:e895-e904.

- 19. Naidech Storm AM, Liebling SM, Rosenberg NF, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):82-87.
- 20. Blaine KP, Press C, Lau K, et al. Comparative effectiveness of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid on postoperative bleeding following cardiac surgery during a national medication shortage. *J Clin Anesth*. 2016;35:516-523.
- 21. Ahn SW, Shim JK, Youn YN, et al. Effect of tranexamic acid on transfusion requirement in dual antiplatelet-treated anemic patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery—a randomized controlled study. *Circ J*. 2012;76(1):96-101.
- 22. Weber CF, Görlinger K, Byhahn C, et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(1):57-62.
- 23. Shi J, Ji H, Ren F, et al. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013;148(6):538-547.
- 24. Banihashem N, Khorasani M, Vaffai H, et al. The effect of low-dose tranexamic acid on postoperative blood loss in patients treated with clopidogrel and aspirin. *Casp J Intern Med*. 2019;10(2):156-161.
- 25. Pley H, Stenseth R, Wahba A, et al. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg*. 2003;96(4):923-928.
- 26. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(9):2617-2621.
- 27. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs*. 2006;66(5):671-692. doi:10.2165/00003495-200666050-00009.
- 28. Davi G, Santilli F, Vazzana N. Thromboxane receptors antagonists and/or synthase inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(210):261-286. doi:10.1007/978-3-642-29423-5_11.
- 29. Ishizuka T, Matsui T, Okamoto Y, Ohta A, Shichijo M. Ramatroban (BAY u 3405): a novel dual antagonist of TXA2 receptor and CRTh2, a newly identified prostaglandin D2 receptor. *Cardiovasc Drug Rev*. 2004;22(2):71-90. doi:10.1111/j.1527-3466.2004.tb00132.x
- 30. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest*. 2006;129(3):734-737.
- 31. Jehan F, Zeeshan M, Kulvatunyou N, et al. Is there a need for platelet transfusion after traumatic brain injury in patients on P2Y12 inhibitors? *J Surg Res*. 2019;236(2):224-229.
- 32. Teng R, Mitchell PD, Butler K. The effect of desmopressin on bleeding time and platelet aggregation in healthy volunteers administered ticagrelor. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(2):186-191. doi:10.1111/jcpt.12130.
- 33. Bhatt DL, Pollack CV, Mazer CD, et al. Bentracimab for Ticagrelor Reversal in Patients Undergoing Urgent Surgery. *NEJM Evid*. 2022;1(3):EVI-Doa2100047. doi:10.1056/EVIDo2100047.
- 34. Bhatt DL, Pollack CV, Mazer CD, et al. Bentracimab for ticagrelor reversal in patients undergoing urgent surgery: the main results of the phase 3 REVERSE-IT trial. Abstract presented at: ACC.25; March 29, 2025; Chicago, IL.
- 35. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(15):1550-1563. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.013.
- 36. Valgimigli M, Campo G, Tebaldi M, et al. Abciximab: a reappraisal of its use in coronary care. *Biologics*. 2008;2(1):29-39. doi:10.2147/btt.s1374.
- 37. Tardiff BE, Jennings LK, Harrington RA, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of eptifibatide in patients with acute coronary syndromes: prospective analysis from PURSUIT. *Circulation*. 2001;104(4):399-405. doi:10.1161/hc2901.093500.
- 38. Bramer SL, Forbes WP, Mallikaarjun S. Cilostazol pharmacokinetics after single and multiple oral doses in healthy males and patients with intermittent claudication resulting from peripheral arterial disease. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 2:1-11. doi:10.2165/00003088-199937002-00001.
- 39. Pan H, Boucher M, Kaunelis D. PAR-1 Antagonists: An Emerging Antiplatelet Drug Class. In: CADTH Issues in Emerging Health Technologies. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; September 30, 2016.
- 40. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, et al. A multidisciplinary approach on the perioperative antithrombotic management of patients with coronary stents undergoing surgery: surgery after stenting JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(5):417-434.
- 41. Firstenberg MS, Dyke CM, Angiolillo DJ, et al. Safety and efficacy of cangrelor, an intravenous, short-acting platelet inhibitor in patients requiring coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2013;16(2):E60-E69.
- 42. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(3):265-274.
- 43. Tanaka A, Ishii H, Tatami Y, et al. Unfractionated heparin during the interruption of antiplatelet therapy for non-cardiac surgery after drug-eluting stent implantation. *Intern Med*. 2016;55(4):333-337.
- 44. Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, et al. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb Haemost*. 2015;114(2):423-431.
- 45. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):285-291.
- 46. Wilczynski M, Bochenek T, Goral J, et al. Use of eptifibatide in patients with acute stent thrombosis, requiring urgent surgical revascularisation—report of 2 cases [in Polish]. *Kardiol Pol*. 2009;67(11):1313-1316.
- 47. Dargham BB, Baskar A, Tejani I, et al. Intravenous antiplatelet therapy bridging in patients undergoing cardiac or non-cardiac surgery following percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(9):805-811.
- 48. De Servi S, Morici N, Boschetti E, et al. Bridge therapy or standard treatment for urgent surgery after coronary stent implantation: analysis of 314 patients. *Vascul Pharmacol*. 2016;80:85-90.
- 49. Walker EA, Dager WE. Bridging with tirofiban during oral antiplatelet interruption: a single-center case series analysis including patients on hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2017;37(8):888-892.
- 50. Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719893274. doi:10.1177/1753944719893274.