

ANESTESIA Y HEMOSTASIA

Curs sobre bases de l'Anestesiologia, SCARTD 2015

Anna Rodríguez Pont , Hospital Universitari Parc Taulí
Pilar Sierra Arnedo, Fundació Puigvert, IUNA

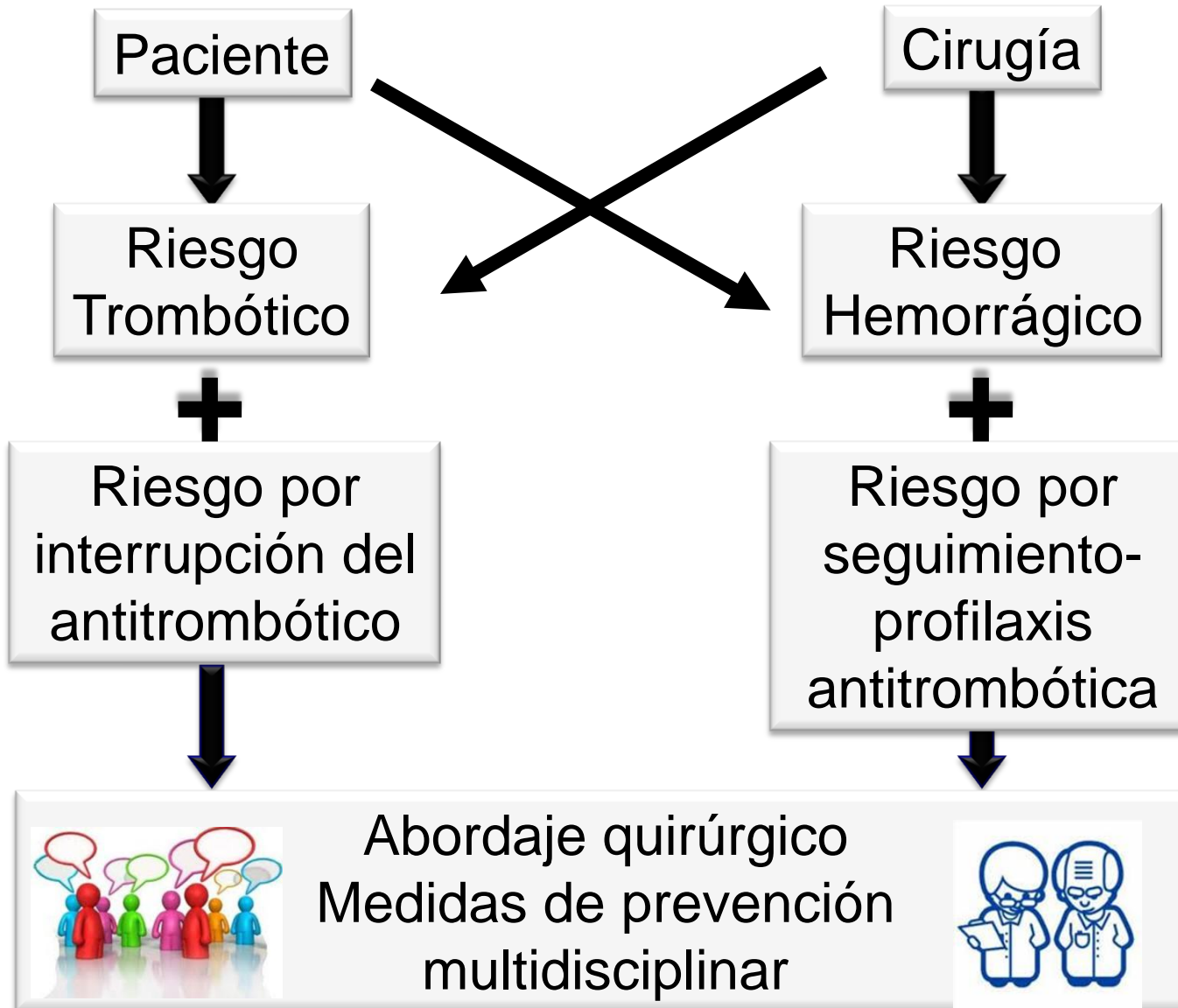
Barcelona, 4 de maig de 2015

Alteraciones de la coagulación

- ✓ **HISTORIA CLÍNICA, anamnesis, tests laboratorio**
- ✓ **PATOLOGIAS ASOCIADAS A ALTERACIÓN DE LA HEMOSTASIA**
- ✓ **COAGULOPATIAS HEREDITARIAS**
- ✓ **COAGULOPATIAS DE CONSUMO**
- ✓ **FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIA**

Evaluación del riesgo trombótico y riesgo hemorrágico

Valoración individualizada



Escala de riesgo de tromboembolismo

Riesgo de tromboembolismo arterial o venoso	Válvula cardiaca mecánica	Fibrilación Auricular*	Tromboembolismo venoso (TEV)
Alto (>10% / año)	<ul style="list-style-type: none"> • Prótesis Mitral • Prótesis Ao (Aórtica) de bola o disco • Ictus < 3 meses • AIT < 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS2 - 5-6 • Ictus o AIT < 3 meses • Enfermedad reumática 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV < 3 meses • Trombofilia grave (déficit proteína C,S, AT-III)
Moderado (4-10% / año)	<ul style="list-style-type: none"> • Prótesis Ao doble hemidisco + antecedente: FA, ictus, AIT, HTA, diabetes, ICC, edad > 75 años. 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS2 - 3-4 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV < 12 meses • Trombofilia < grave • TEV recurrente • Cáncer activo en los últimos 6 meses
Bajo (< 4% / año)	<ul style="list-style-type: none"> • Prótesis Ao doble hemidisco sin otros factores de riesgo de ictus 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS2 - 0-2 sin antecedente de ictus o AIT 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV > 12 meses sin otros factores de riesgo

CHADS2 score: Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥ 75, Diabetes Mellitus, Secondary prevention stroke, TIA or embolism (2)

Adaptado de Douketis D. Chest. 2012, *Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Sociedad Europea de Cardiología 2010

Riesgo AVC-EDEV en FA no valvular

- Fibrilación Auricular (FA)
- Accidente vascular cerebral (AVC)
- Enfermedad tromboembólica venosa (EDEV)

CHA2DS2-VASc score y riesgo de AVC

Factores de riesgo mayores:

- Antecedente de: AVC, TIA o embolismo sistémico

Factores de riesgo menor clínicamente relevante:

- Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventrículo izquierdo ($\leq 40\%$)
- HTA
- Diabetes Mellitus
- Sexo femenino
- Edad 65 a 74
- Enfermedad vascular

CHAD2VASC2-score	Adjusted stroke rate (%/year)
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

HIGH Risk: score ≥ 4 ; MODERATE Risk: score 2-3;

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75	2
Diabetes Mellitus	1
AVC/TIA/ EDEV	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74	1
Sexo (femenino)	1
PUNTUACIÓN MÁXIMA	9

Riesgo tromboembólico según el tipo de cirugía

Tipo de cirugía	Nivel de riesgo
Fractura de tibia Inmovilización ambulatoria con yeso Duración de la cirugía < 60 min Apendicectomía simple Cirugía de tejidos blandos Herniorrafia unilateral Colecistectomía Legrado obstétrico Hallux valgus	Bajo
Artroscopia Apendicectomía complicada Duración de la cirugía > 60 min Ligamentoplastia de rodilla Herniorrafia bilateral Esterilización tubárica	Moderado
Artroplastia de cadera Artroplastia de rodilla Fractura de cadera Cirugía abdominal mayor Cirugía por neoplasia	Alto

**Riesgo trombótico
sin profilaxis**

< 10%

10-40%

40-80%

Modificada de Raich et al².

Riesgo tromboembólico según cirugía

✓BAJO.

- Cirugía de duración inferior a 30 minutos,
- Cirugía mayor no oncológica en menores de 40 años sin factores de riesgo asociados
- Si la deambulación es precoz (en 24 h)

✓MODERADO

- Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo asociados
- Cirugía mayor no neoplásica abierta o laparoscópica
- Cirugía endoscópica de duración > 30 minutos en:
 - Pacientes < 40 años con factores de riesgo y
 - En > 40 años sin factores de riesgo asociados

✓ALTO

- Cirugía oncológica mayor o fibrosis retroperitoneal.
- Cirugía abierta no neoplásica en pacientes obesos.
- Cirugía mayor no neoplásica y Cirugía menor en pacientes con trombofilia o antecedentes de enfermedad tromboembólica.

Riesgo trombótico, enfermedad vascular aterotrombótica (coronaria, cerebral, periférica)

✓BAJO.

- Prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, tabaquismo, dislipemia

✓MODERADO Patología estable.

- Transcurridos más de 3 meses tras:
 - Infarto de miocardio (IAM)
 - Cirugía de revascularización coronaria (CRC)
 - Intervención percutánea coronaria (IPC)
 - Implante de un stent convencional coronario (SC)
 - Ictus isquémico
- 6 - 12 meses si complicaciones, diabetes o baja fracción eyección
- Transcurridos más de 12 meses tras stent farmacoactivo (SFA)

✓ALTO

- Transcurridos menos de 3 meses tras:
 - IAM, CRC, IPC, ictus, implante de un SC
 - (menos de 6 semanas: riesgo muy elevado)
 - (menos de 6 meses si complicaciones)
- Transcurridos menos de 12 meses tras implante de un SFA

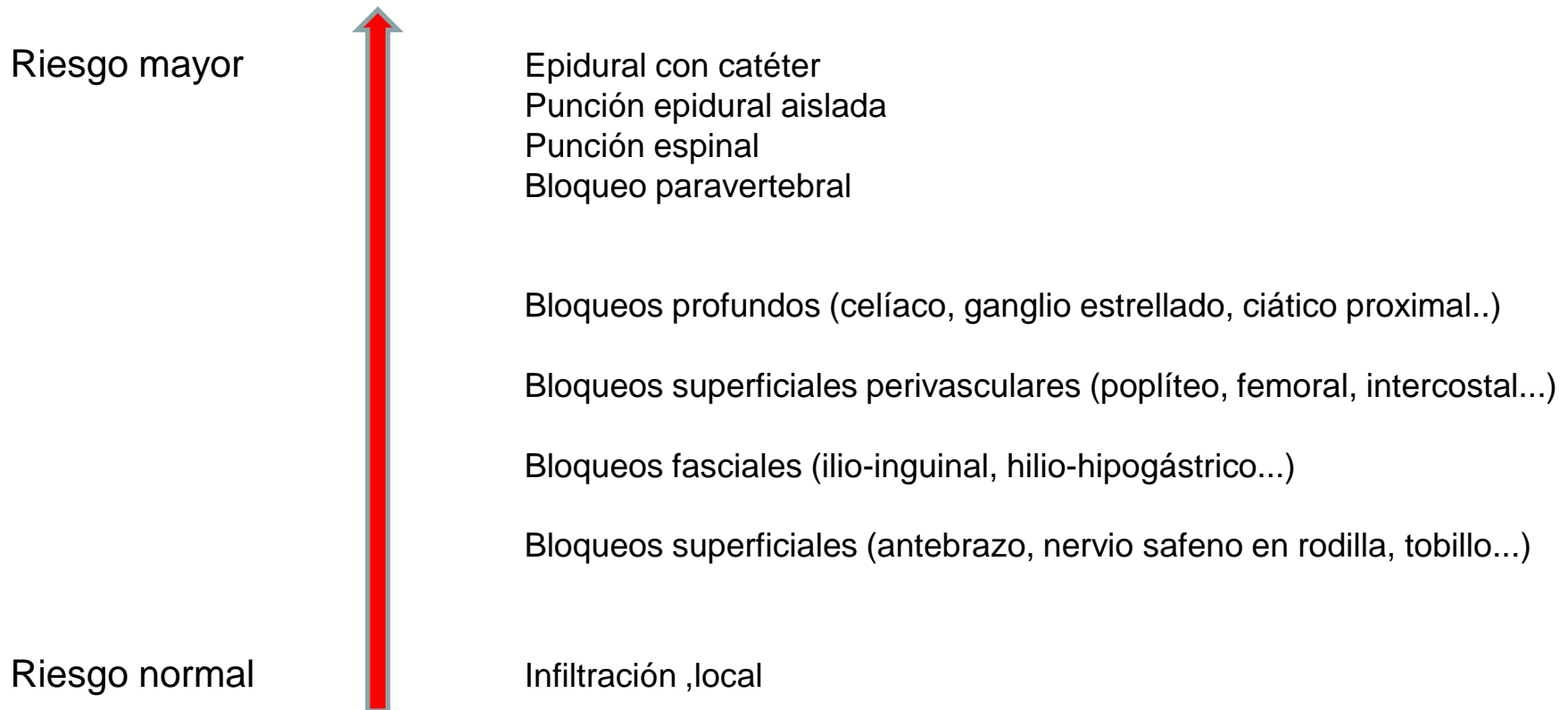
Riesgo hemorrágico en cirugía

Tabla 4 Propuesta de estratificación general del riesgo hemorrágico según el tipo de intervención quirúrgica

Bajo	<ul style="list-style-type: none">- Los tipos de cirugía que permiten una hemostasia adecuada- Un posible sangrado no supone un riesgo vital para el paciente, ni compromete el resultado de la cirugía- Habitualmente no requiere transfusión- Tipo de cirugía: cirugía menor, periférica, plástica, ortopédica menor, otorrinolaringología endoscópica, cámara anterior del ojo, procedimientos dentales
Moderado	<ul style="list-style-type: none">- Intervenciones en las que la hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención- En las que la hemostasia quirúrgica puede ser difícil- Tipo de cirugía: cirugía mayor visceral, cardiovascular, ortopédica mayor, otorrinolaringología (amigdalectomía), reconstructiva, urología endoscópica (resección transuretral de próstata)
Alto	<ul style="list-style-type: none">- La hemorragia perioperatoria puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía- Tipo de cirugía: neurocirugía intracraneal, canal medular, cámara posterior del ojo

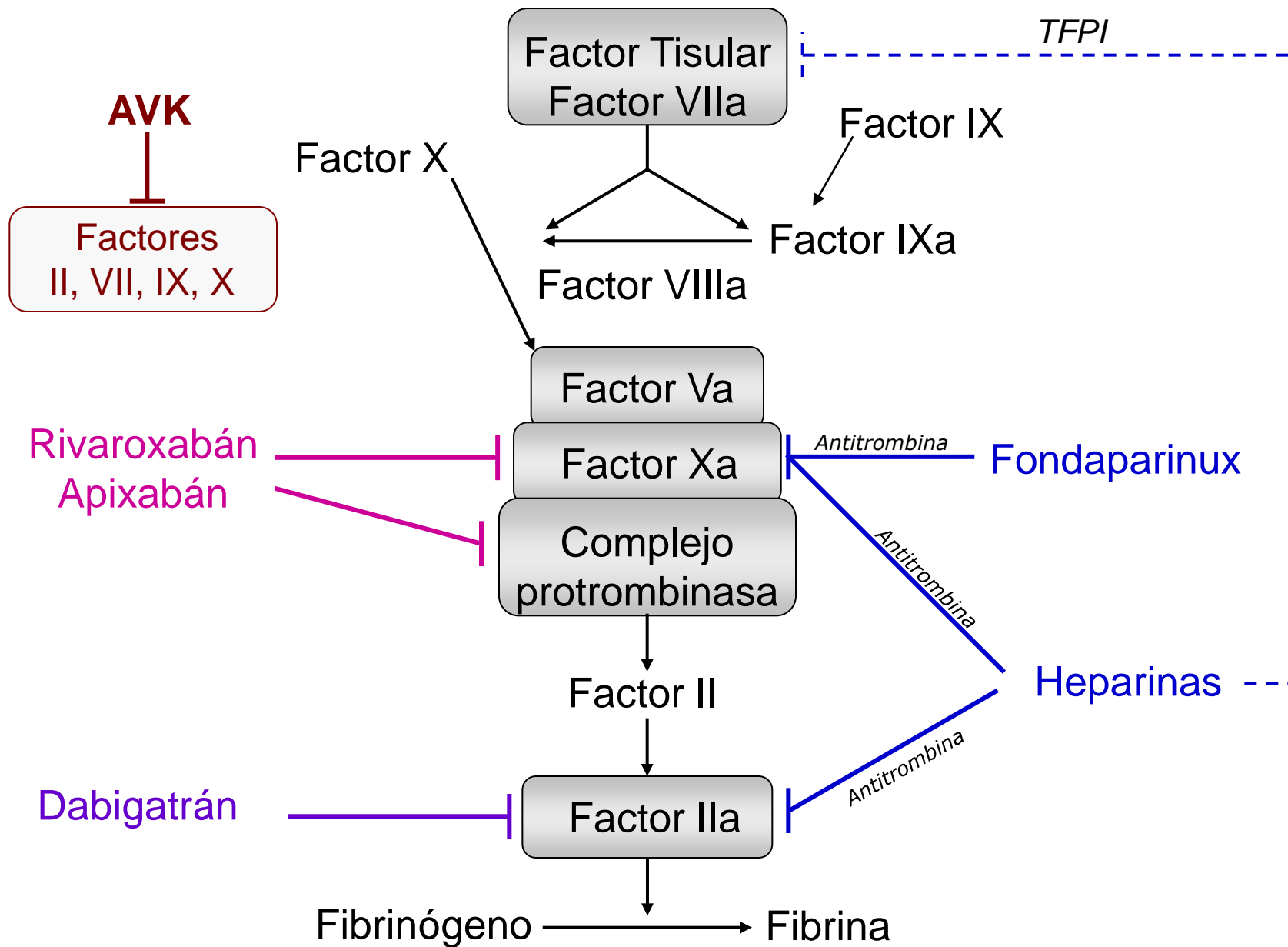
Riesgo hemorrágico y anestesia

Riego relativo bloqueo neuroaxial/periférico en pacientes con anomalías de coagulación



ANESTESIA Y FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIA

Anticoagulantes



Anticoagulantes parenterales: Heparinas

Heparina No Fraccionada (HNF)

- . Acción indirecta (antitrombina III/Factor Xa-IIa)
- . Farmacocinética no lineal (v $\frac{1}{2}$ 60-90 min)
- . Unión proteínas plasmáticas y células
- . Eliminación celular y renal
- . Monitorización: TTPa
- . Limitaciones:
 - sangrado
 - trombocitopenia
 - osteoporosis
 - cutáneas: necrosis, alopecia
 - hipersensibilidad

Heparina Bajo Peso Molecular (HBPM)

- . Acción directa (antitrombina III)
- . Deriva de la HNF (v $\frac{1}{2}$ + larga = 3-6 h)
- . ↓Unión proteínas plasmáticas y células
- . Dosis-respuesta más predecible
- . Eliminación renal
- . Monitorización: No se recomienda
 - Nivel anti Xa (obesidad, E. renal)
- . Menor incidencia de:
 - trombocitopenia
 - osteoporosis

Anticoagulantes parenterales

	<i>Nombre comercial</i>	<i>PM medio (kD)</i>	<i>Vida media</i>	<i>Pico Acción (sc) (h)</i>	<i>Relación anti Xa - anti IIa</i>	<i>Bio-disponibilidad (%) (sc)</i>	<i>Acumulación Insuficiencia Renal</i>
Bemiparina	Hibor	3.6	5	2-4	8,0	96	SI
Enoxaparina	Clexane	4.5	4,5	3-4	4,1	90-92	SI
Nadroparina	Fraxiparina	4.3	3,3	3	3,5	98	SI
Dalteparina	Fragmin	5.7	3-5	3-4	2,4	90	?
Tinzaparina	Innohep	6.5	3,5	4-6	1,9	90	NO
HNF		15.000	0,5-2,5	3	1,0	10 - 40	NO
Fondaparinux	Arixtra	1,7	17-21	2		100	SI

Trombopprofilaxis en la insuficiencia renal

- ✓ La eliminación renal de las heparinas depende de su PM
- ✓ El riesgo de acumulación dependerá del:
 - tipo de heparina y
 - tiempo de su administración (>5-7 días)

Pacientes con $FG < 40\text{ml/min}$
+
Riesgo sangrado
+
Se prevea administración > 5 días de HBPM



Trombopprofilaxis con **tinzaparina** desde el primer día

Consideraciones anestésicas anticoagulantes parenterales

ESA guidelines

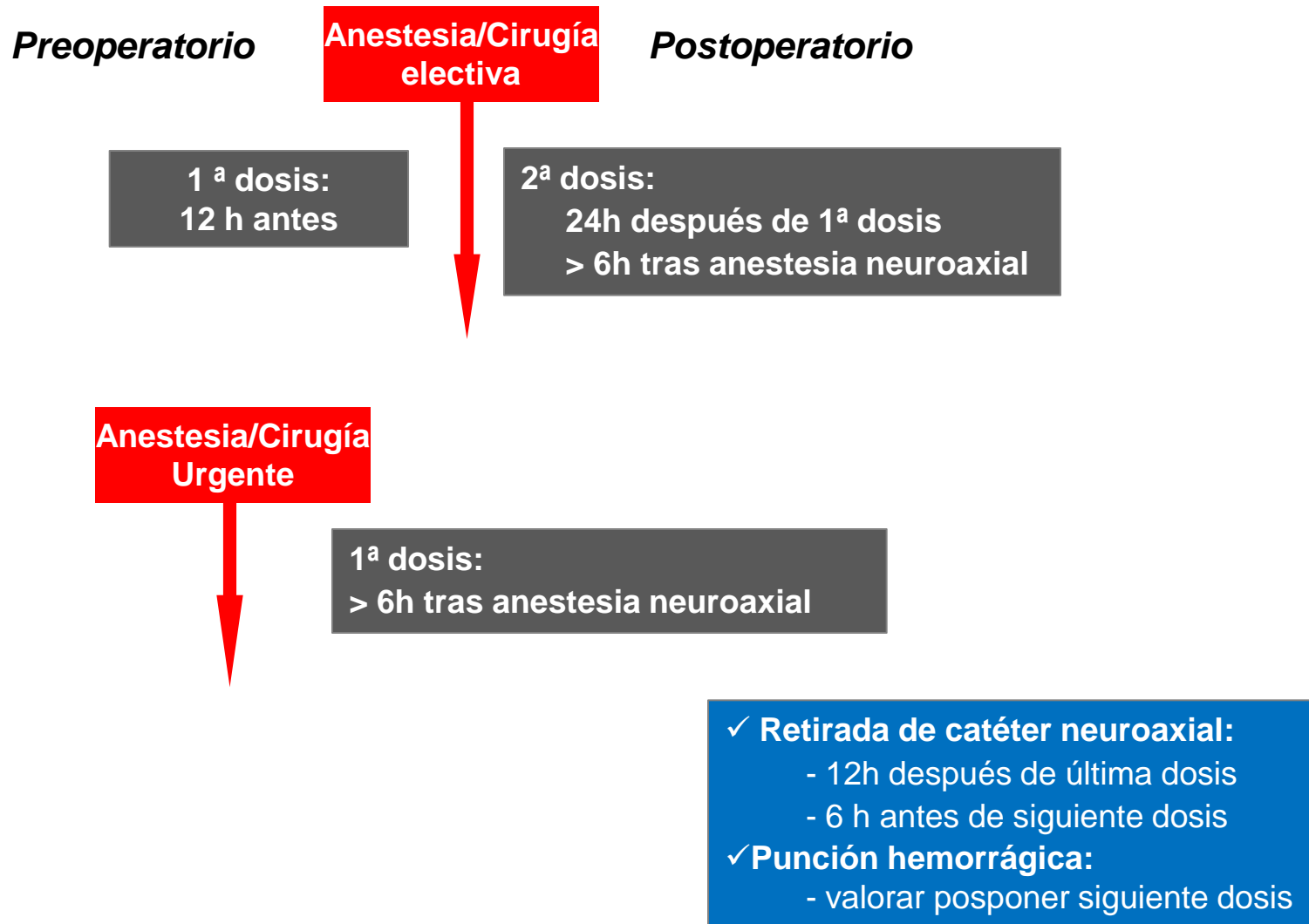
✓ HNF

- Sugieren STOP 4-6 h antes cirugía (Grade 2C)
- Inicio dosis EV 1 h post – punción o retirada de catéter
- **REVERSIÓN:**
 - Si HNF EV 2-3h antes: Protamina 1mg /100 UI (1A)
 - Si HNF SC, sin respuesta protamina EV:
Perfusión Protamina guiado por TTPa (2C)

✓ HBPM

- Última dosis anticoagulante 24 h antes de la cirugía (2C)
- Última dosis profiláctica 12h antes de la cirugía
- Reinicio 6h postoperatorio
- Alto riesgo hemorrágico: reiniciar HBPM terapéutica 48-72h postoperatorio (2C)
- **REVERSIÓN:**
 - HBPM sc: Protamina EV dosis 1 mg/100 anti Xa U HBPM administrada (2C)
 - HBPM sc sin respuesta protamina EV: segunda dosis 0.5 mg/ anti Xa (2C)
(equivalencia enoxaparina 40 mg = 4.000 UI anti Xa)

HBPM profiláctica y anestesia neuroaxial



Alternativas heparinas:

FONDAPARINUX

- Pentasacárido de alta afinidad a AT
- actividad anti Xa > HBPM
- $t_{1/2} = 17 \text{ h} > \text{HBPM}$ (21 h en ancianos)
- excreción renal
- respuesta anticoagulante predecible
- administración sc/24h, sin monitorización, dosis fijas
- Contraindicado en Insuficiencia renal (Cl Creatinina < 30mL/min)
- monitorización: No rutinaria
Anti-Xa específico
- INDICACIONES:
 - ✓ Trombopprofilaxis, SCA 2.5 mg/d
 - ✓ Tratamiento ETEV 5-10 mg/d (ajuste peso)
 - ✓ Trombocitopenia inducida por heparina
- REVERSIÓN: No hay antídoto.

David A Garcia et al. Chest 2012

Alternativas heparinas:

DANAPAROIDE SÓDICO

- mezcla glucosaminoglicanos
- baja actividad anti Xa
- $v \frac{1}{2} = 25h$
- Efectivo en la prevención de ETEV en pacientes de alto riesgo
- se recomienda evitar en riesgo de cirugía o procedimientos invasivos
- **INDICACIONES:**
 - Trombocitopenia inducida por heparina
- **REVERSIÓN:** No hay antídoto

INHIBIDORES DIRECTOS TROMBINA:

Hirudina: Lepirudin/ Desirudina

Bivalirudina

Argatroban

- Monitorización TTPa NO lineal
- No existen anticuerpos específicos
- Sangrado: Factor VIIa ¿?, hemodiálisis/hemoperfusión (bivalirudina, argotraban)
diálisis membranas alto flujo (hirudina)

Consideraciones anestésicas anticoagulantes parenterales

✓ **FONDAPARINUX**

- No se recomienda inicio preoperatorio
- Pauta inicio postoperatorio a las 6-8 h postpunción neuroaxial única
- ALR/ uso-retirada catéter... Pasadas mínimo 36-42 h última dosis
- Técnica mínimamente invasiva, control neurológico estricto
- Evitar uso concomitante de fármacos que alteran la hemostasia
- **SANGRADO** (ESA guidelines):
 - Sugiere rFVIIa (off-label) (G.2C)
 - No hay antídoto, no hay evidencia

✓ **DANAPAROIDE SÓDICO**

- No se recomienda bloqueo neuroaxial
- Si necesario reinicio postoperatorio: a las 6 h de bloqueo o retirada de catéter
- No antídoto

✓ **BIVALIRUDIN**

- Bloqueo a las 10 h del fármaco, TTPa normal
- reinicio a las 6 horas de la retirada catéter

✓ **ARGATROBAN**

- Bloqueo a las 6 h de fármaco, TTPa normal
- reinicio a las 6 horas retirada catéter

W Gogarten et al. Eur J Anaesthesiol 2010

JD Douketis et al. Chest 2012

SA Kozleck-Langenecker et al. Eur J Anaesthesiol 2013

Fibrinolíticos -Trombolíticos

- Los agentes trombolíticos disuelven el coágulo ya formado.
- En general se desaconseja el uso de fibrinolíticos hasta pasados 10 días de la punción de un vaso no compresible
- Tiempo de normalización tests de coagulación desde su retirada: 24-36h
- No hay datos suficientes para sugerir un periodo de seguridad entre un procedimiento invasivo y el uso o retirada de estos tratamientos
- Se recomienda evitar el uso de técnicas neuroaxiales, excepto en situaciones Excepcionales. Hacer seguimiento de niveles de fibrinógeno y observar signos de compresión neurológica
- No hay recomendaciones definitivas para el tiempo adecuado de retirada de catéteres peridurales en pacientes que han recibido estos tratamientos
- La determinación de niveles de fibrinógeno puede ser de utilidad para determinar la presencia de efecto trombolítico residual

Anticoagulantes orales

- **ANTIVITAMINAS K (AVK):**
 - warfarina
 - acenocumarol

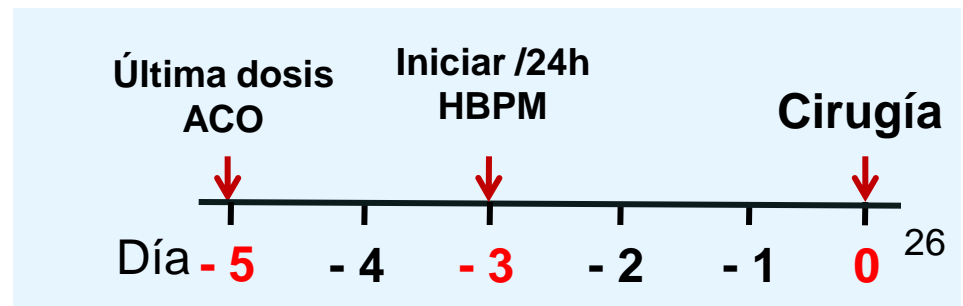
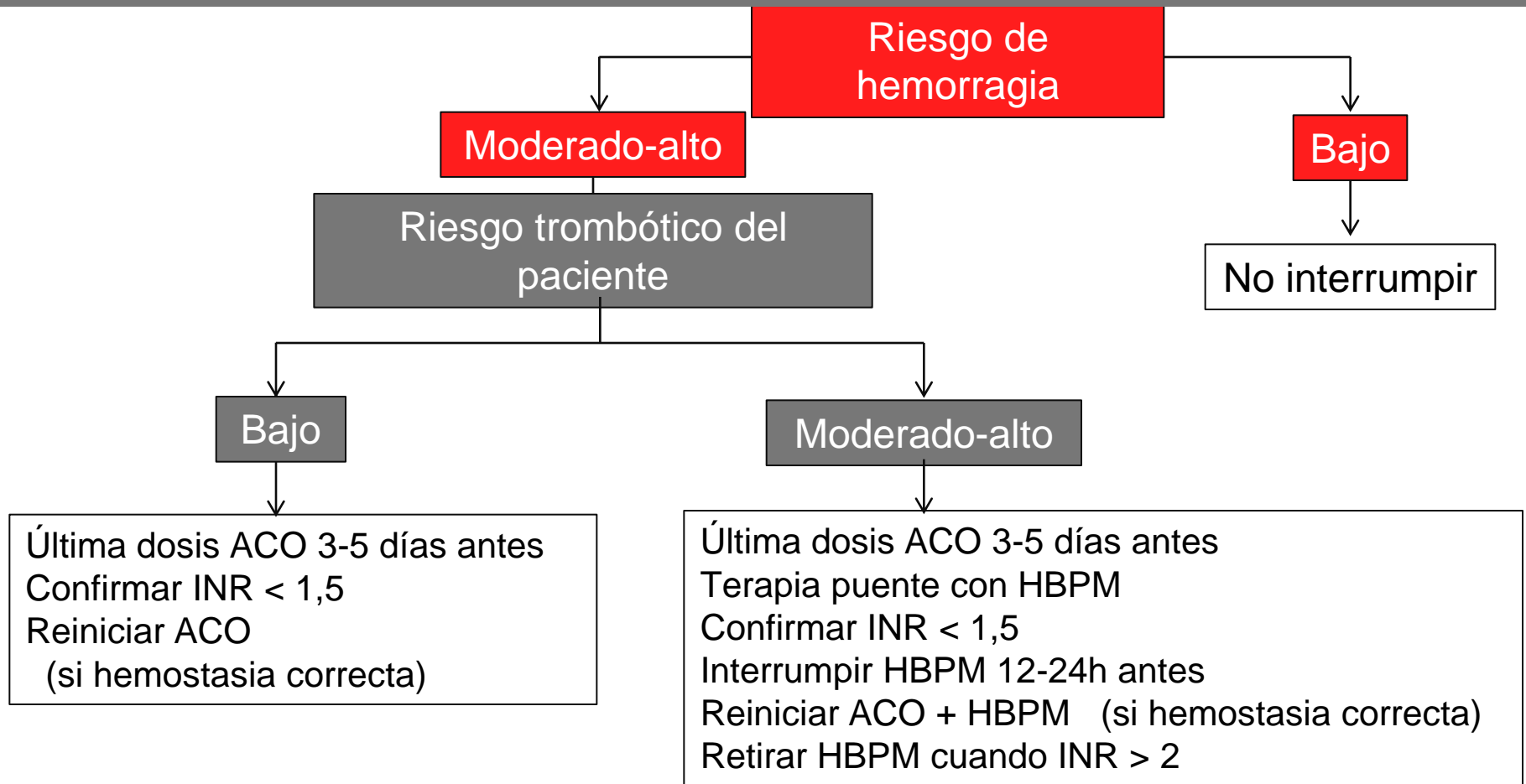
- **NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOs).**
 - anti factor Xa
 - antitrombina

	Acenocumarol Sintrom® 1 mg – 4 mg	Warfarina Aldocumar® 1 mg, 4 mg, 5mg, 10 mg
Absorción	Gastrointestinal	
Metabolismo	Hepático	
Eliminación	Renal	
Semivida plasmática	5 – 9 horas	30 - 40 horas
Efecto máximo	36 – 48 horas	36 – 72 horas
Duración del efecto	1,5 – 2 días	2 – 5 días

Antivitaminas K

- REVERSIÓN
- Manejo difícil:
 - Compleja dosificación
 - Impredecible
 - Lento inicio de acción
 - Vida media larga
 - Estrecho margen terapéutico
 - Terapia puente
 - Interacciones

Antivitaminas K, manejo perioperatorio



Antivitaminas K, manejo perioperatorio

- Procedimientos de bajo riesgo hemorrágico: NO retirar (grade 1C)
 - Procedimientos dentales, cutáneos, endoscópicos con biopsia (NO polipectomía), cámara anterior ojo
- Alto riesgo hemorrágico (grade 1C):
 - Bajo riesgo trombosis (FA, CHADS2 \leq 2, ETE tratada > 3 meses, no recurrente), objetivo INR < 1.5
 - Stop AVK 5 días, NO terapia puente
 - Control INR día previo, si > 1.5: vitamina K 5 mg oral
 - Alto riesgo trombosis (FA CHADS2 > 2, FA valvular, ETE tratada < 3 m)
 - Retirada y terapia puente HBPM
 - Día -5 última dosis, día -4: No HBPM
 - Días -3 y -2: HBPM sc/12h, dosis anticoagulante
 - Día -1: ingreso, análisis INR
 - Día 0: Intervención quirúrgica

Antivitaminas K, manejo perioperatorio

- Reinicio AVK postoperatorio (grade 1C)
 - Bajo riesgo trombótico: reinicio AVK noche siguiente procedimiento
 - Si terapia puente: mantener HBPM hasta INR objetivo en 2 determinaciones
 - ALTO RIESGO trombótico
 - Reinicio HNF o HBPM a las 6-48 h postoperatorio
 - Reinicio AVK cuando hemostasia quirúrgica adecuada
- Cirugía emergente/ SANGRADO (ESA guidelines)
 - PPC (25 UI/kg) (Grade 1B)
 - + vitamina K 5 mg (ev, sc o oral)
- Plasma fresco congelado (?)

Nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

✓ anti Factor Xa:

- Rivaroxaban,
- Apixaban,
- Edoxaban

✓ antitrombina (Factor IIa):

- Dabigatran

Tabla 1 Aspectos esenciales de la farmacocinética de los anticoagulantes orales de acción directa

	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Mecanismo de acción	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-IIa
Pico de acción (T _{máx})	3-4 h	2-4 h	1/2-2 h
Metabolización hepática/ excreción fecal-biliar	75%	66%	20%
Excreción renal de fármaco activo	25%	33%	80%
Vida media plasmática	8-15 h	7-11 h	14-17 h

Fuente: Tomado de Weitz et al.¹ y Llau et al.⁸.

Comparados con warfarina en FA no valvular y prevención de AVC y embolia sistémica:

- ✓ incidencia similar sangrado mayor
- ✓ menos hemorragia intracraneal
- ✓ efecto similar en la recurrencia de tromboembolismo venoso agudo

Nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

- Rápido inicio de acción
- Corta vida media
- Farmacocinética predecible
- Ajustada dosis- dependiente efecto
- NO es necesaria la monitorización rutinaria de laboratorio (excepto en alteración significativa renal o hepática)
- Factores de riesgo incidentes hemorrágicos:
 - edad > 75 años
 - Insuficiencia renal (dabigatran)
 - Insuficiencia hepática
 - adición antiagregantes plaquetares

Nuevos anticoagulantes orales

Tabla 2 Dosificación de los anticoagulantes orales de acción directa en las diferentes indicaciones establecidas en cada uno de ellos

	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)
<i>Tromboprofilaxis en COT</i>	2,5 mg/12 h (12-24 h postoperatorio)	10 mg/24 h (6-10 h postoperatorio)	220 mg/24 h (1-4 h postoperatorio)
<i>Prevención del ictus en la fibrilación auricular</i>	5 mg/12 h	20 mg/24 h	110-150 mg/12 h
<i>Tratamiento del SCA</i>	5 mg/12 h	2,5-5 mg/1 h	50-150 mg/12 h
<i>Tratamiento de la ETEV</i>			
Primera semana	10 mg/12 h	15 mg/12 h (3 s)	150 mg/12 h
6 meses	5 mg/12 h	20 mg/24 h	
6-12 meses	2,5-5 mg/12 h	20 mg/24 h	

COT: cirugía ortopédica y traumatológica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; SCA: síndrome coronario agudo.

Basados en formación de coágulo:	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Tiempo de protrombina (TP)	NR	R	NR
TP diluido (TPd)	NR	R/E	NR
Tiempo parcial de tromboplastina (TPTA) o cefalina	R	NR	NR
Tiempo de activación del coágulo (TCA)	NR	NR	NR
<p>Alto valor predictivo negativo: la normalidad de las pruebas de coagulación permite asumir la ausencia de efecto farmacológico anticoagulante</p>			
Tiempo de protrombinasa (PiCT)	NR	NR	NR
Tiempo de ecarina (TE)	R/E	NR	NR
Tiempo de reptilase (TR)	NR	NR	NR
Análisis cromogénicos			
Test cromogénico anti IIa (DTI [®])			
Test cromogénico anti Xa (Biophen DiXal [®] , STA liquid anti-Xa [®])	NR	R	R
Test cromogénico de ecarina (ECA-T [®])	R/E	NR	NR
Tiempo de generación de trombina (TGA)	R/E	R/E	R/E

R: recomendable; R/E: recomendable pero se requiere laboratorio con experiencia; NR: no recomendable

Nuevos anticoagulantes orales, monitorización

- No monitorización rutinaria, determinación específica NO disponible en muchos laboratorios
- Tiempo Trombina, demora en la normalización
- Tiempos de coagulación (TP, TTPa)
 - ✓ normales: No efecto anticoagulante
 - ✓ alargados: No indica riesgo de sangrado
- **Es prioritario confirmar el periodo de retirada** (= antiagregantes plaquetares)

G Breuer et al. Curr Opin Anaesthesiol 2014

Nuevos anticoagulantes orales

Perspectiva anestesiólogo:

- ✓ Cómo estimar el riesgo hemorrágico para cirugía electiva o urgente?
- ✓ Cuáles son los intervalos de retirada, es necesaria la terapia puente para mantener el efecto anticoagulante en el período perioperatorio?
- ✓ Cuáles son los tiempos de seguridad para el uso de ALR?
- ✓ Cómo tratar la hemorragia aguda en ausencia de antídoto?

Nuevos anticoagulantes orales, anestesia neuraxial

Tabla 3 Intervalos mínimos de seguridad recomendados para la realización de una anestesia neuraxial en pacientes que reciben anticoagulantes orales de acción directa

Fármaco	Intervalo de seguridad ANX-F	Intervalo de seguridad F-RC	Intervalo de seguridad RC-F
Apixaban	6 h	24 h	6 h
Rivaroxaban	6 h	18 h	6 h
Dabigatran	4 h	No recomendado*	4 h

Fuente: tomado de Llau et al.⁸, Gogarten et al.³¹ y Breivik et al.³².

ANX-F: intervalo de seguridad entre la realización de una anestesia neuraxial y la administración de un fármaco; F-RC: intervalo de seguridad entre la administración de un fármaco como tromboprofilaxis y la retirada de un catéter epidural; RC-F: intervalo de seguridad entre la retirada de un catéter epidural y la siguiente administración de un fármaco en régimen de tromboprofilaxis.

*No se recomienda el mantenimiento postoperatorio de un catéter peridural en los pacientes que reciban dabigatran como tromboprofilaxis.

Tabla 6 Estimación práctica del tiempo de seguridad mínimo para la realización de una anestesia neuraxial en los pacientes que reciben cada uno de los anticoagulantes orales de acción directa a dosis de anticoagulación

	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Tiempo estimado de seguridad desde la última dosis administrada*	36 h	27 h	48 h

x 3 v 1/2

*Pacientes menores de 65 años con función renal conservada.

JV Llau et al. Rev Esp Anest 2012

Guías ASRA 2015,
Recomienda en intervencionismo raquis y tratamiento de dolor, en alto riesgo de sangrado retirar 5 v 1/2,
consultar:<http://links.lww.com/AAP/A142>



Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO)		Tiempo mínimo interrupción preoperatoria			
Fármaco		Rivaroxabán (Xarelto®) Apixabán (Eliquis®) Anti-Xa		Dabigatrán (Pradaxa®) Anti-II (TTPA)	
CrCl (ml/min)		>50	30-50	>50	30-50
Bajo riesgo hemorrágico de la cirugía		1 d	2 d	2 d	3 d
Moderado-alto riesgo hemorrágico de la cirugía		2 d	3 d	3 d	4 d
Si el paciente tiene Alto riesgo trombotico: Se sugiere terapia puente →		<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> Última dosis NACO ↓ Día -5 </div> <div style="text-align: center;"> Iniciar HBPM /24h (Hibor® 3500U o Inhoep® 4500U) ↓ Día -3 </div> <div style="text-align: center;"> Cirugía ↓ Día 0 </div> </div> <p style="text-align: right;">36</p>			

Nuevos anticoagulantes orales, postoperatorio

- Reinicio postoperatorio, precoz
- Hemostasia quirúrgica correcta
- Riesgo hemorrágico bajo: a las 24 horas
- Riesgo hemorrágico alto: al 2 - 3r día (mientras mantener terapia puente con HBPM)
- NO solapar con HBPM, administrar NACO a las 24 h después de la última dosis anticoagulante

JV Llau et al. Rev Esp Anesthesiol 2012
Syporoulos, Blood 2012

Reversión nuevos anticoagulantes orales

Sangrado, reversión: NO ANTÍDOTO

✓ DABIGATRAN:

Diálisis

tratamiento sangrado: PCC y r FVIIa (nunca testado clínicamente)

anticuerpo selectivo ¿?

Si es posible, esperar 2 v ½ (34h)

✓ anti Xa: tratamiento sangrado: PCC y FVIIa, desarrollo F Xa

✓ RIVAROXABAN:

PCC demostrado clínicamente en voluntarios sanos

Si es posible, esperar 2 v ½ (14-26h)

✓ APIXABAN:

Si es posible, esperar 20-30h

✓ EDOXABAN

Si es posible, esperar 10-22h

NACOs, sangrado y cirugía urgente

Manejo de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado

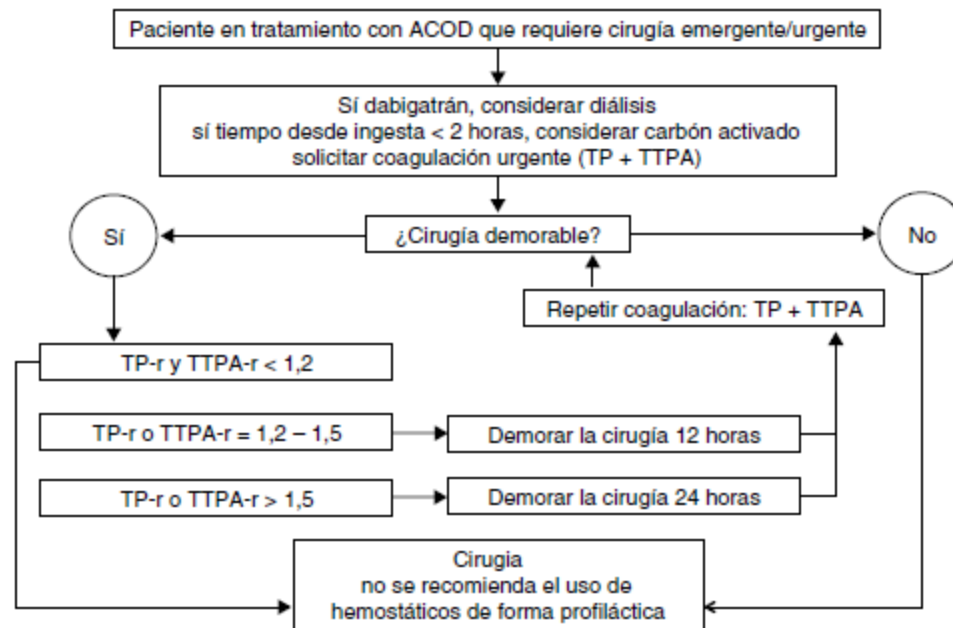


Figura 1 Propuesta de manejo de los anticoagulantes orales directos en situaciones de cirugía urgente.

NACOs, sangrado y cirugía urgente

Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente

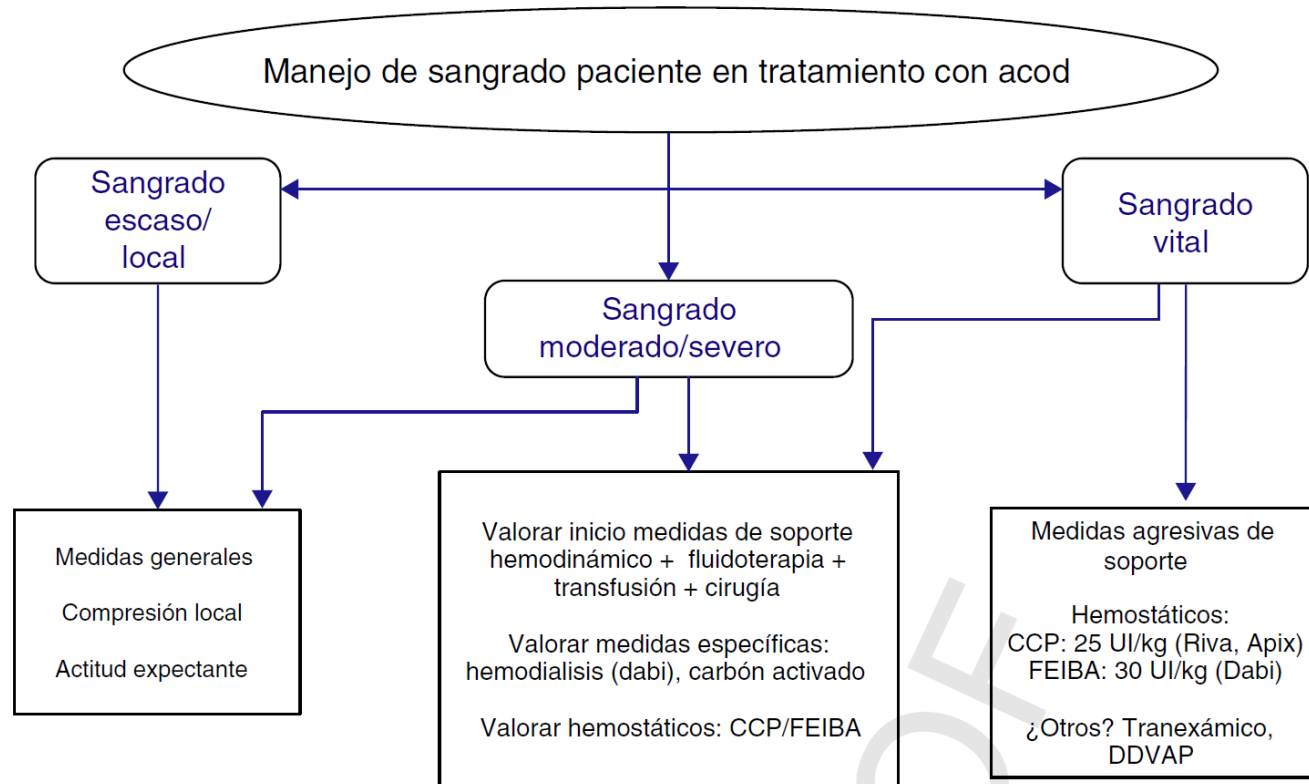


Figura 2 Propuesta de manejo del sangrado relacionado con los anticoagulantes orales directos.

ANESTESIA Y FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIA

Antiagregantes

Antiagregantes plaquetares (AAP)

Tabla 3
Principales indicaciones del tratamiento antiagregante plaquetario en profilaxis secundaria

	Tratamiento de mantenimiento	Duración
Síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST	Aspirina 100 mg/día + Clopidogrel 75 mg/día (o Prasugrel / Ticagrelor)	Indefinida 12 meses
Enfermedad coronaria crónica estable	Aspirina 100 mg/día	Indefinida
Intervención coronaria percutánea (ICP)	Aspirina 100 mg/día	Indefinida
IPC + <i>stent</i> convencional	Aspirina 100 mg/día + Clopidogrel 75 mg/día (o Prasugrel / Ticagrelor)	Indefinida 6 semanas-3 meses
IPC + <i>stent</i> farmacológico	Aspirina 100 mg + Clopidogrel 75 mg/día	Indefinida Al menos 12 meses > 1 año si no riesgo hemorrágico
Ictus isquémico o ataque isquémico transitorio: de origen no cardioembólico	Aspirina 100-300 mg/día o Aspirina 50 mg/día + Dipyridamol 400 mg/día	Indefinida
o de origen cardioembólico en que esté contraindicada la anticoagulación	Triflusal 600 mg/día o Clopidogrel 75 mg/día	
Arteriopatía periférica (general)	Cilostazol 100 mg/12 horas o Aspirina 100 mg/día	Indefinida
Estenosis carotídea (± endarterectomía)	Aspirina 100 mg/día	
Prótesis valvular cardíaca:		
- Biológica sin factores riesgo tromboembólico	Aspirina 100-300 mg/día	Indefinida
- Mecánica con factores riesgo tromboembólico	Anticoagulante oral + Aspirina 100 mg/día	
Fibrilación auricular + contraindicado anticoagulante	Aspirina 300 mg/día o Clopidogrel 75 mg/día	Indefinida
En general: Contraindicación o intolerancia a aspirina	Clopidogrel 75 mg/día o Triflusal 600 mg/día*	Indefinida

Información extraída de las referencias 1-4 y 40-44. *Excepto si alergia a aspirina.

Antiagregantes plaquetares (AAP)

Fármacos antiagregantes plaquetarios

Mecanismo de acción	Fármaco	Nombre comercial ¹	Vía	Pico de acción	Duración de efecto	Tiempo de interrupción recomendado antes de un procedimiento invasivo (intervalo según balance riesgo hemorrágico/trombótico)
Inhibición de síntesis TXA ₂ Irreversible	Ác. Acetil salicílico	Aspirina	Oral	30 minutos	7 días	3 días (2-5 días) ²
		Disgrén®	Oral			
	Reversible	Ditazol	Ageroplas®	Oral	1-3 horas	24 horas
	AINE ³	Varios	Oral	Variable	1-7 días	2 vidas medias del AINE
Bloqueo del receptor plaquetario P2Y ₁₂ Irreversible Reversible	Ticlopidina Clopidogrel	Tickid®	Oral	3-7 días	10 días	7 días
		Iscover®, Plavix®	Oral	(Si dosis mantenimiento) 2-4 horas (Si dosis carga)	7 días	5 días (3-7 días) ⁴
	Prasugrel	Efient®	Oral	1-2 horas	10 días	7 días ⁵
	Ticagrelor	Brilique®, Possia®	Oral	2-3 horas	5 días	3 días (2-5 días) ⁵
	Cangrelor	-	EV	< 5 minutos	60 minutos	Fase III estudio
	Elinogrel	-	Oral/EV		Fase II estudio	Fase II estudio
Bloqueo reversible del receptor plaquetario GIIb/IIIa	Abciximab	Reopro®	EV	< 10 minutos	24-48 horas	12 horas
	Tirofiban	Agrastat®	EV	10-30 minutos	8-12 horas	4-6 horas
	Epifibatide	Integrilin®	EV	< 10 minutos	8-12 horas	6-8 horas
Incremento AMPc Activación de la adenilciclase	Epoprosteno	Flolan®	EV	10-20 minutos	1 hora	1 hora
	Iloprost	Ilocit®, Ilomedin®	EV	10-20 minutos	3 horas	3 horas
	Dipiridamol					
Inhibición de la fosfodiesterasa	Dipiridamol	Miosen®, Persantin®	Oral	2-3 horas	24 horas	24 horas
	+ aspirina	Asasantin®	Oral		7 días	3 días (2-5) ²
	Cilostazol	Pletal®	Oral	2-4 horas	12-48 horas	48 horas

TXA₂: tromboxano A₂; AINE: antiinflamatorio no esteroideo, EV: endovenosa. ¹Algunos fármacos están disponibles como medicamento genérico. ²Debido a la gran capacidad de producción TXA₂, se precisa un 20-30% de plaquetas con actividad de la enzima COX1 para mantener la capacidad hemostática. ³Ver referencia Llau JV *et al.*²⁶. ⁴La recuperación de la competencia hemostática no requiere probablemente la desaparición completa del efecto del fármaco. ⁵Hasta el momento no hay experiencia en

Inhibidores COX 1

- **ASPIRINA**
- **TRIFLUSAL**
- **AINES**

Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis

W. BURGER¹, J.-M. CHEMNITIUS², G. D. KNEISSL¹ & G. RÜCKER³

Journal of Internal Medicine 2005; 257: 399–414

- Aspirina, incremento sangrado x 1.5
- Sin incremento severidad, excepto: cirugía intracraneal y posiblemente prostatectomía

To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial

A. Oscarsson^{1*}, A. Gupta^{1 5}, M. Fredrikson³, J. Järhult⁴, M. Nyström¹, E. Pettersson¹, B. Darvish⁵, H. Krook⁶, E. Swahn² and C. Eintrei¹

British Journal of Anaesthesia 104 (3): 305–12 (2010)

- Aspirina/Placebo 7 días antes – hasta 3^o día postoperatorio (doble ciego, randomizado)
- Reducción significativa MACE (30 días cirugía)
- Sin incremento complicaciones hemorrágicas

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[†]

J. Mantz^{1,2,3*}, C. M. Samama^{4,5}, F. Tubach^{2,6,7,8,9}, P. J. Devereaux^{10,11}, J.-P. Collet^{12,13}, P. Albaladejo^{14,15},

British Journal of Anaesthesia 107 (6): 899–910 (2011)

- Pacientes en prevención secundaria
- Aspirina/Placebo 10 días antes

Conclusions. In these at-risk patients undergoing elective non-cardiac surgery, we did not find any difference in terms of occurrence of major thrombotic or bleeding events between preoperative maintenance or interruption of aspirin.
ClinicalTrials.gov identifier. NCT00190307.

Inhibidores ADP, P2Y12

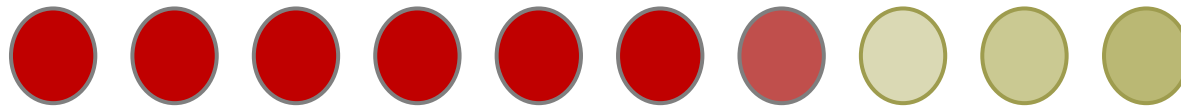
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase de fármaco	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil triazopiridina
Bioactivación	Sí, 2 oxidación	Si, 1 oxidación	No
Tiempo inicio acción	2-4 h	30 min.	30 min.
Inhibición máxima (%)	30-50 %	75-80 %	80-90 %
Unión Receptor	Irreversible	Irreversible	Reversible
Duración efecto	5-7 días	5-7 días	3-5 días

Badimón L et al. Rev Esp Cardiol. 2013 (Supl); 13(B):8-15
Nawarskas J et al. Ther Clin Risk Manag. 2011; 7:473-88

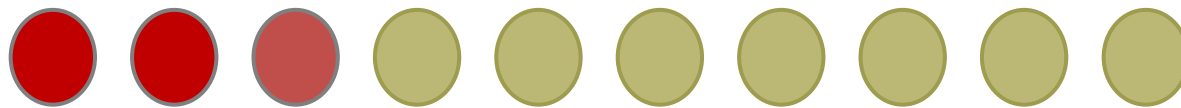
Vida Plaquetas = 10 días



Plaquetas en contacto con inhibidor P2Y₁₂



Stop 3 días – Clopidogrel o Ticagrelor
Stop 5 días - Prasugrel



Stop 5 días – Clopidogrel y ticagrelor
Stop 7 días - Prasugrel



Clopidogrel 50-60%
Prasugrel 70-80%
Ticagrelor 80-90%

30% de plaquetas
funcionantes



Hemostasia



20-40% inhibición

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Endotelial → vasodilatador, Plaqueta → antiagregante

Dipiridamol (Persantin®)

Indicación actual: asociado a aspirina, prevención secundaria de ictus

Cilostazol (Ekistol®, Pletal®)

Indicación actual: mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente

- La vida media de eliminación + metabolito activo = 21h.
- La ruta primaria de eliminación es urinaria (74%)
- El fármaco no debe administrarse a pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min

Inhibidores GP IIb - IIIa

- administración endovenosa
- indicación: SCA
- *contraindicados hasta 4 semanas después de cirugía*
- tiempo necesario una vez retirado el fármaco (para bloqueo neuroaxial):
 - **TIROFIBAN**, 4-8 horas
 - **EPTIFIBATIDE**, 4-8 horas
 - **ABCIXIMAB**, 24-48 horas
- NO se recomienda su uso concomitante con catéter neuroaxial
- reinicio post retirada catéter o bloqueo: 6 horas, con seguimiento neurológico estricto
- usado en casos aislados en retirada doble AAP,
 - Alto riesgo trombótico
 - Alto riesgo hemorrágico
 - Ingreso con monitorización

Antiagregantes plaquetares (AAP)

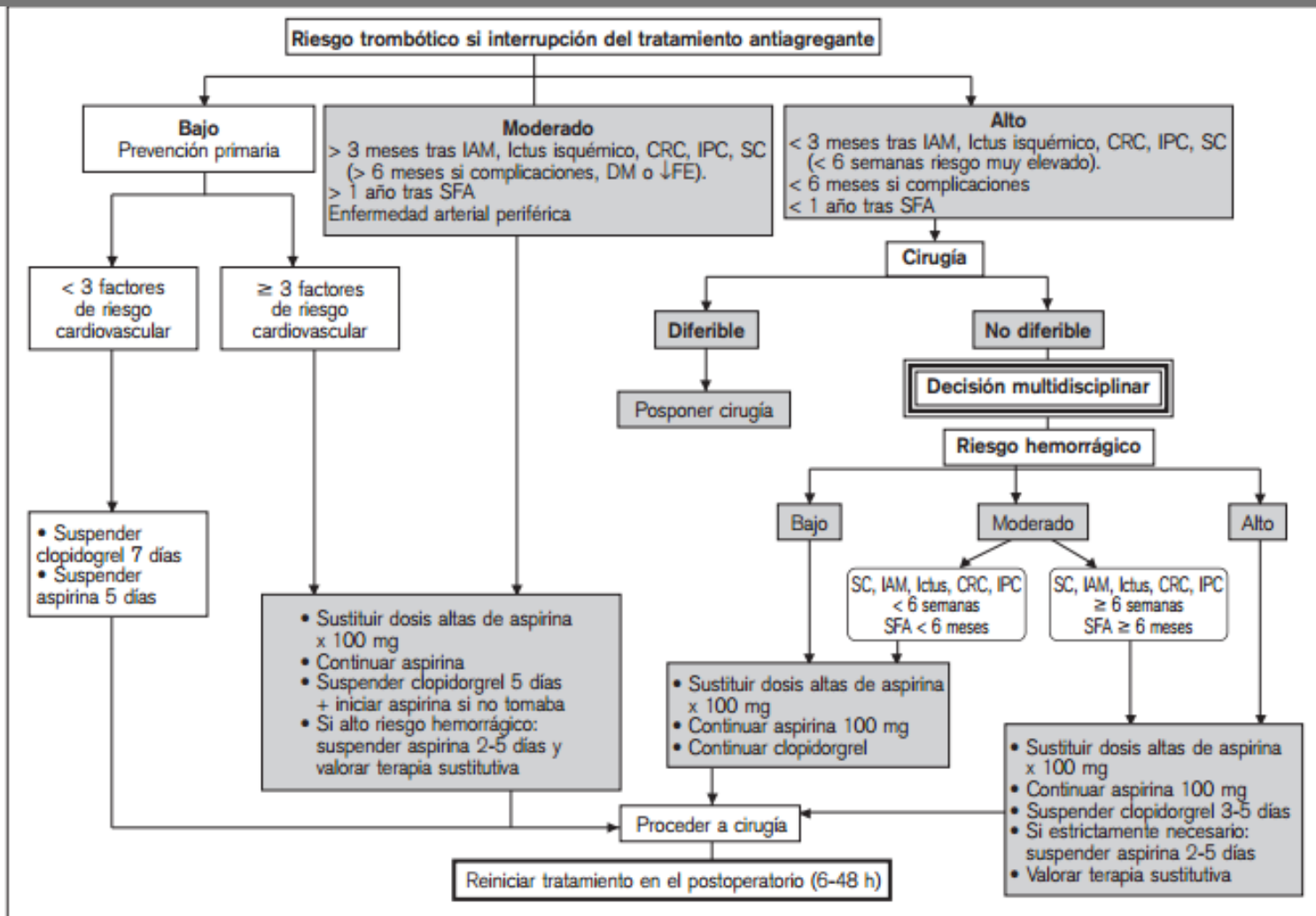
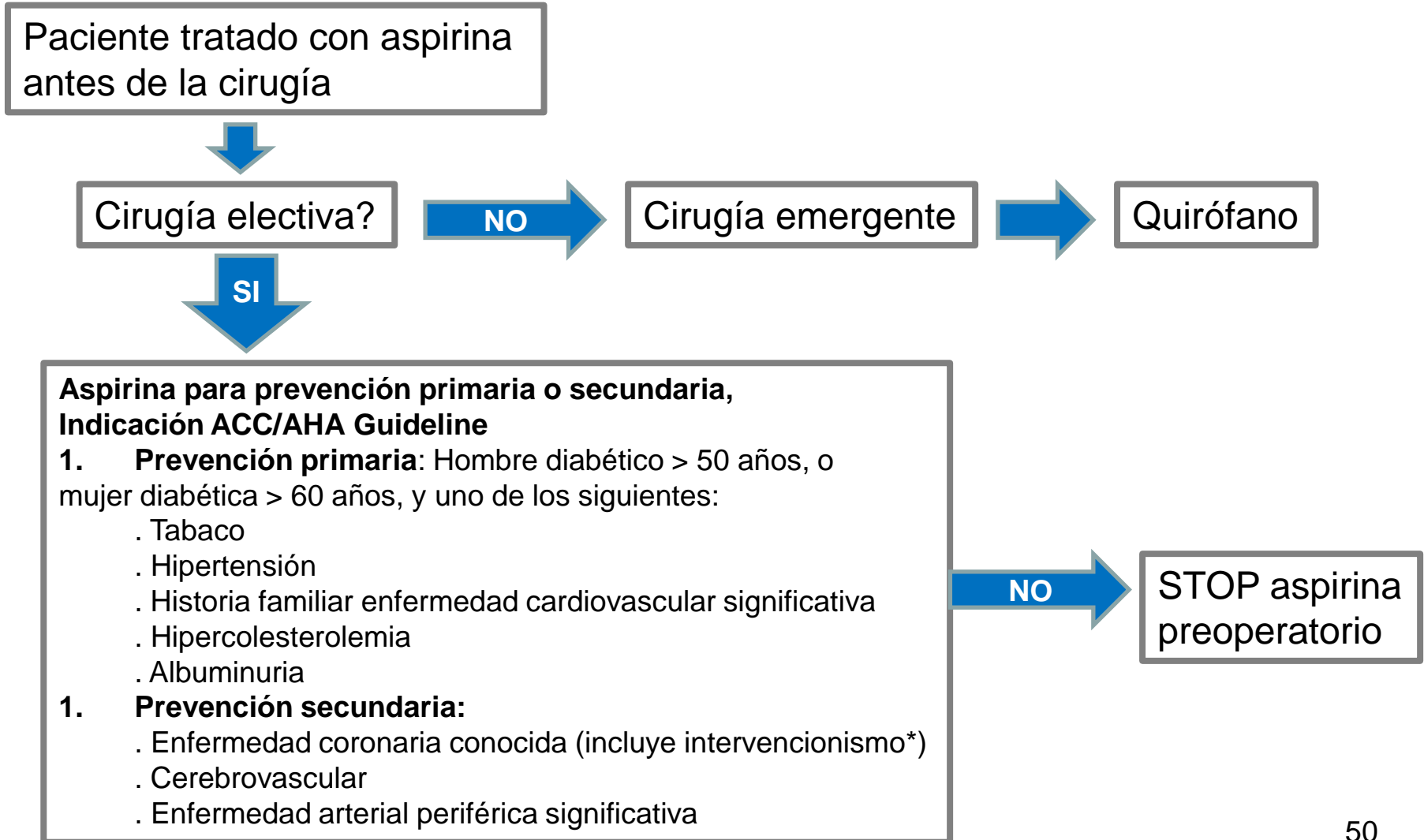


Figura 1. Guía de manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en cirugía electiva. IAM: Infarto agudo de miocardio; IPC: Intervención coronaria percutánea; CRC: cirugía de revascularización coronaria DM: diabetes mellitus; FE: fracción de eyección; SC: stent convencional; SFA: stent farmacológico.

AAP- cirugía no cardíaca



AAP- cirugía no cardíaca

Aspirina para prevención primaria o secundaria, Indicación ACC/AHA Guideline

1. **Prevención primaria:** Hombre diabético > 50 años, o mujer diabética > 60 años, y uno de los siguientes:

- . tabaco
- . Hipertensión
- . Historia familiar enfermedad cardiovascular significativa
- . Hipercolesterolemia
- . Albuminuria

1. **Prevención secundaria:**

- . Enfermedad coronaria conocida (incluye intervencionismo*)
- . Cerebrovascular
- . Enfermedad arterial periférica significativa

*ANGIOPLASTIA:

•Demorar cirugía hasta 14 días después de angioplastia con balón si precisa retirar aspirina

*STENTS CORONARIOS:

- SFA: mínimo 6 meses (nueva generación) - 12 meses doble antiagregación
- SC: 4-6 semanas doble antiagregaciónOP aspirina 5-10 días preoperatorio
- ASPIRINA se mantiene crónicamente después de doble antiagregación
- Si precisa retirada de doble antiagregación, mínimo se mantiene aspirina

SI

Tipo de cirugía

NO espacio cerrado,
No próstata

CONTINUAR
aspirina en
perioperatorio

AAP- cirugía no cardíaca

Aspirina para prevención primaria o secundaria, Indicación ACC/AHA Guideline

1. **Prevención primaria:** Hombre diabético > 50 años, o mujer diabética > 60 años, y uno de los siguientes:

- . tabaco
- . Hipertensión
- . Historia familiar enfermedad cardiovascular significativa
- . Hipercolesterolemia
- . Albuminuria

1. **Prevención secundaria:**

- . Enfermedad coronaria conocida (incluye intervencionismo*)
- . Cerebrovascular
- . Enfermedad arterial periférica significativa

*ANGIOPLASTIA:

•Demorar cirugía hasta 14 días después de angioplastia con balón si precisa retirar aspirina

*STENTS CORONARIOS:

- SFA: mínimo 6 meses (nueva generación) - 12 meses doble antiagregación
- SC: 4-6 semanas doble antiagregaciónOP aspirina 5-10 días preoperatorio
- ASPIRINA se mantiene crónicamente después de doble antiagregación
- Si precisa retirada de doble antiagregación, mínimo se mantiene aspirina

SI

Tipo de cirugía

espacio cerrado
(neurocirugía, canal
raquídeo, oído medio),
Próstata,

STOP aspirina 5-10
días preoperatorio
Reiniciar precozmente
en en postoperatorio

Recomendaciones ESA – AAP perioperatorio

✓ **ASPIRINA Y AINES:**

- Recomienda mantener AAS en la mayoría de procedimientos, especialmente cirugía cardíaca (Grade 1C)
- Cuando se considera necesaria la retirada, recomienda 5 días (G.1C)
- Incremento riesgo trombótico. Reinicio precoz postoperatorio < 24h postop)
- SANGRADO intra-postoperatorio, sugiere transfusión plaquetas (G. 2C)

✓ **TIENOPIRIDINAS:**

- ✓ CLOPIDOGREL, incrementa riesgo sangrado
 - Recomienda en alto riesgo hemorrágico, stop hasta 5 días (G. 1C)
- ✓ PRASUGREL, riesgo sangrado
 - Recomienda en riesgo hemorrágico, stop hasta 7 días (G 1C)

✓ **REINICIO POSTOPERATORIO:**

- ✓ sugiere 1ª dosis antes 24 h postop.
- ✓ Sugiere NO administrar dosi de carga

Recomendaciones ESA – AAP perioperatorio

✓TICAGRELOR:

- Sugiere manejo como clopidogrel
- Cuando se considera necesaria la retirada, recomienda 5 días (G.1C)
- SANGRADO INTRA-POSTOPERATORIO, sugiere transfusión plaquetas (G.2C)

La transfusión de plaquetas puede ser ineficaz antes de las 12h de su administración

Anestesia neuroaxial: intervalos mínimos de seguridad AAP

Fármaco	SEDAR 2014	Escandinava 2010	Americana ASRA 2010	Europea ESA 2010	Great Britain & Ireland 2013
Aspirina(AAS)	No Sustituir dosis ↑ x 100 mg	12h-3 / 7días*	No	No	No
AINE	No Precaución Oxicams	Ver tabla	No	No	No
Triflusal	No Sustituir dosis ↑ x 300 mg	-----	-----	-----	-----
Dipiridamol	No Si asociado AAS: mantener	No	-----	-----	No
Cilostazol	No AAS 100 mg	-----	48h (+ aspirina)	42 h	-----
Ticlopidina	10 días	5 días	10-14 días	10 días	-----
Clopidogrel	5 días	5 días	5-7 días	7 días	7 días
Prasugrel	7 días	5 días ?	-----	7-10 días	7 días
Ticagrelor	5 días	-----	-----	5 días	5 días

Anestesia neuroaxial, riesgo hematoma espinal/epidural

- Incidencia:
 - 1/ 18.000 anestesia epidural
 - 1/ 158.000 anestesia espinal
- Factores de riesgo:
 - Diátesis hemorrágica, asociación fármacos que alteran la hemostasia
 - Tiempo fármaco antitrombótico / punción o retirada catéter
 - Punción difícil, traumática
 - Anomalía espinal
 - Sexo femenino
 - Edad avanzada
- Alta sospecha clínica (25% dolor, 87% déficit motor)
- control neurológico
 - 1-2h durante las 6-12 h iniciales en situación de riesgo
 - dolor, impotencia funcional, déficit sensitivo
- Dianóstico precoz: RMN, TC si RMN contraindicada
- Cirugía descompresiva urgente (< 8 h inicio síntomas)

Qué podemos hacer los anestesiólogos.....

Para prevenir la trombosis:

- Anestesia locorregional
- Encamamiento prolongado, inmovilidad...
 - dolor mal controlado
 - analgesia excesiva
- Catéteres venosos centrales
- Indicación de profilaxis antitrombótica
- Abuso de antifibrinolíticos (¿?)

Para prevenir la hemorragia:

- Técnica anestésica: ¿regional mejor que general?
- Evitar hipertensión
- Controlar la posición del paciente (evitar éstasis venoso).
- Controlar los fármacos que pueden inducir hemorragia
- Uso ecografía en bloqueos y vías centrales en riesgo alto
- Evitar hipotermia
- Tratar la anemia preoperatoria

Qué podemos hacer los anesthesiólogos.....

- Medicina perioperatoria - Anestesiología
 - evaluación riesgos patología asociada
 - cirugía prevista (electiva / urgente)
 - períodos de riesgo / programación quirúrgica
 - asociación de fármacos anticoagulantes-antiagregantes
 - retirada fármaco/terapia puente
- Decisión multidisciplinar: Cirugía/Hematología/otros especialistas
- Evaluación-optimización preoperatoria
- PROTOCOLOS HOSPITALARIOS
- Información riesgos– Consentimiento informado

BIBLIOGRAFIA

- MK Could et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Chest 2012;141(2)Supl:e227S-e277S
- Y Falck-Ytter et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Chest 2012; 141(2)Supl:e278S-e325S
- T.T. Horlocker. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. Br J Anaest 2011; 107 (S1):i96-i106
- P. Sierra et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2011; 58 (Supl 1)
- SA Kozek-Langenecker et al. Management of severe perioperative bleeding. Eur J Anaesthesiol 2013; 30:270-382
- JV Llau et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2012; 59 (6):321-330
- JV Llau et al. Anestesia y enfermedad tromboembólica. Med Clin. 2008; 131 (Supl 2): 42-47
- S. Narouze et al. Interventional Spine and pain procedures in patients on Antiplatelet and Anticoagulant medication. Reg Anest Pain Med. 2015; 40 (3):182-212
- Breuer et al. 'New' Direct oral anticoagulants in the perioperative setting. Curr Opin Anesthesiol. 2014; 27:409-419
- F Hidalgo et al. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2015 (agosto)
- W Gogarten et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010;27:999-1015
- JD Douketis et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Chest 2012; 141(2) Supl:e326S-e350S
- David A Garcia et al. Parenteral anticoagulants. Chest 2012; 141 (2) Supl:e24S-e43S
- Spyropoulos et al. How I threat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Dis Monit 2015; 19(15): 2254-2262

BIBLIOGRAFIA

- PJ Devereaux et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Eng J Med.2014;370; (16):1494-503
- A Oscarsson et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth. 2010; 104 (3): 305-12
- J Mantz 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.
- W Burger et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med. 2005;257(5):399-414
- SD Kristensen et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. European Heart Journal. 2014; 35: 2383-2431
- Fleisher et el. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative evaluation and management on patients undergoing noncardiac surgery: a report of ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Circulation.2014; 130(24):2215-45
- NS Gerstein et al. Perioperative aspirin management after POISE-2. Some answers, but questions remains. Anest Analg 2015; 120:570-5
- GYH Lip, JD Douketis. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. En: Uptodate [http://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants, consultado 15 de abril de 2015]
- R Rosenquist. Neuraxial (spinal, epidural) anesthesia in the patient receiving anticoagulant or antiplatelet medication. En: Uptodate [http://www.uptodate.com/ contents/neuraxial-spinal-epidural-anesthesia-in-the-patient-receiving-anticoagulant-or-antiplatelet-medication, consultado 12 de febrero de 2015]