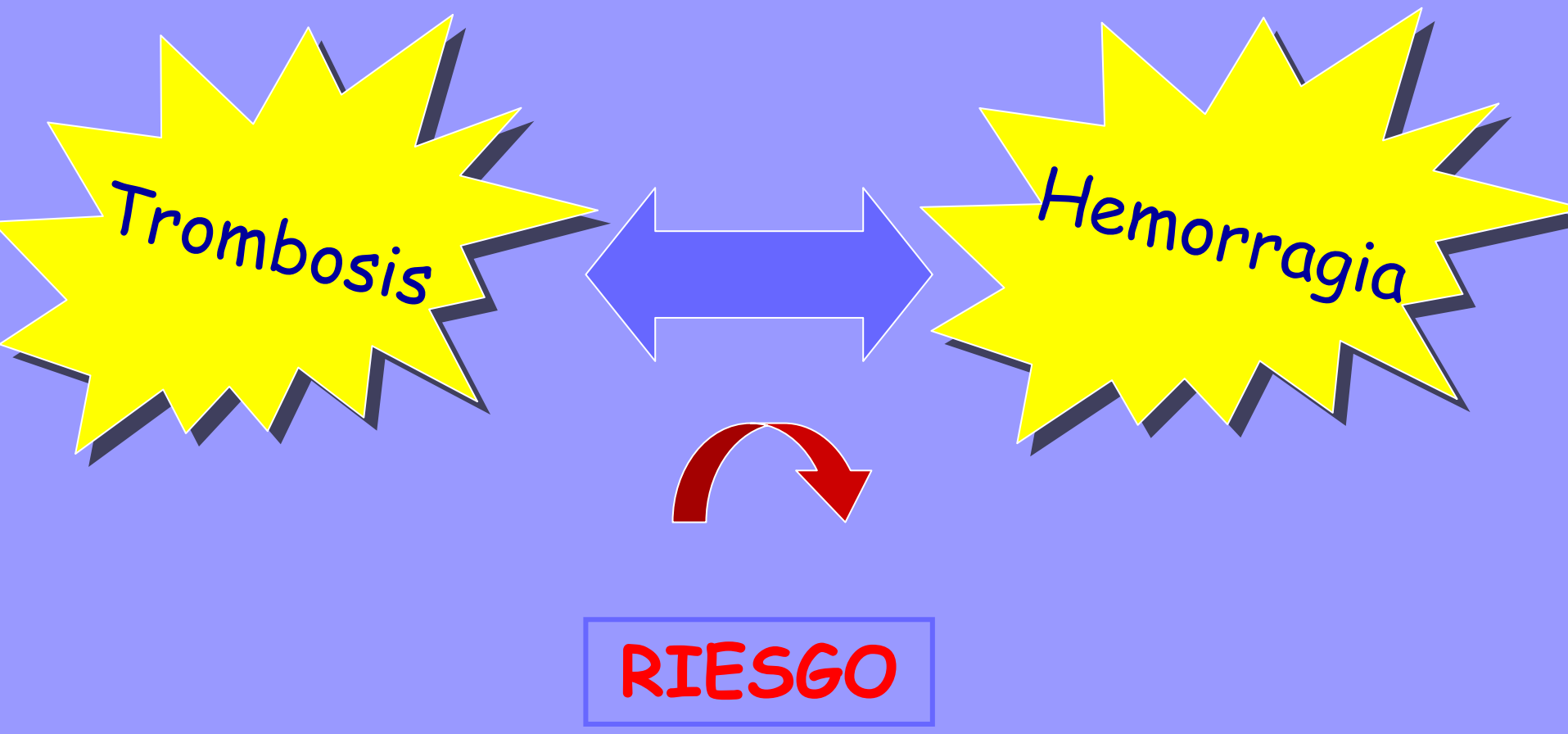
I Jornada Novedades en Tratamiento Anticoagulante

CIRUGIA EN EL PACIENTE ANTICOAGULADO

Dra. Lourdes Durán Giménez-Rico

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Equilibrio necesario ...



FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

- HNF
- ANTAGONISTAS VIT.K
- HBPM
- FONDAPARINUX
- NUEVOS ANTICOAGULANTES
  - DABIGATRAN
  - RIVAROXABAN

ACENOCUMAROL (SINTROM®)

- **Inhiben la gamma-carboxilación de los factores de la coagulación vitamina-K dependientes**
- **Se absorben de forma rápida**
- **Interacciones farmacológicas**
- **Vm 24h. Duración acción 48-96 h**
- **Monitorización INR**

AC : 2 – 3

C : < 1,5

PACIENTE ANTICOAGULADO

- ¿ Cuál ha sido la indicación para su tratamiento de ACO?
- ¿ Qué factores de riesgo CV presenta?
- ¿ A qué tipo de cirugía o procedimiento invasivo se enfrenta?
- ¿ Cuál es el riesgo hemorrágico?

➢ Evaluar Riesgo / Beneficio → Conducta perioperatoria

- ¿ Se mantiene el tratamiento ?
- ¿ Se suspende el tratamiento? ¿ Cuándo ?
- ¿ Se realiza tratamiento sustitutivo? ¿ Cuál ?
- ¿ Cuándo y cómo se restaura el tratamiento en el postoperatorio?

ACCP 2008

Table 2—*Suggested Patient Risk Stratification for Perioperative Arterial or Venous Thromboembolism*

Risk Stratum	Indication for VKA Therapy: Mechanical Heart Valve	Indication for VKA Therapy: Atrial Fibrillation	Indication for VKA Therapy: VTE
High >10%/año TEA > 10%/mes TVP	Any mitral valve prosthesis Older (caged-ball or tilting disc) aortic valve prosthesis Recent (within 6 mo) stroke or transient ischemic attack	$CHADS_2$ score of 5 or 6 Recent (within 3 mo) stroke or transient ischemic attack, Rheumatic valvular heart disease	Recent (within 3 mo) VTE Severe thrombophilia (*eg*, deficiency of protein C, protein S or antithrombin, antiphospholipid antibodies, or multiple abnormalities)
Moderate 4%-10%/año TEA 4%-10%/mes TVP	Bileaflet aortic valve prosthesis and one of the following: atrial fibrillation, prior stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes, congestive heart failure, age > 75 yr	$CHADS_2$ score of 3 or 4	VTE within the past 3 to 12 mo Nonsevere thrombophilic conditions (*eg*, heterozygous factor V Leiden mutation, heterozygous factor II mutation) Recurrent VTE Active cancer (treated within 6 mo or palliative)
Low < 4%/año TEA < 2%/mes TVP	Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation and no other risk factors for stroke	$CHADS_2$ score of 0 to 2 (and no prior stroke or transient ischemic attack)	Single VTE occurred > 12 mo ago and no other risk factors

*$CHADS_2$ = Congestive heart failure-Hypertension-Age-Diabetes-Stroke.

Douketis et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. Chest 2008

$CHADS_2$: ICC, HTA, edad, diabetes, infarto cerebral

FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBOLICO

FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DEL PACIENTE

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD INDUCIDO POR LA CIRUGIA

EFECTO REBOTE AL SUSPENDER ACO

TIPO DE CIRUGIA Y TIEMPO DE INTERRUPCIÓN ACO

RIESGO HEMORRÁGICO

- **Mayor INR**
- **AAP y AINES**
- **En los 3 meses de tratamiento (> 1ºmes)**
- **Edad**
- **Localización, la extensión, técnica y dificultad de la cirugía**
- **2 -13%**

RIESGO HEMORRAGICO

- ***ALTO***

Neurocirugía, Prostatectomia, Recambio valvular, c. vascular, biopsia renal, polipectomia, cáncer

- ***MODERADO***

C. Mayor abdominal, torácica, ortopédica, marcapasos

- ***BAJO***

Cataratas, dermatología, colecistectomia laparoscópica, hernia, angiografía

¿EN QUÉ CIRUGÍAS NO HAY QUE SUSPENDER LOS AVK?

- **Cirugía Dermatológica**
- **Cirugía Oftalmológica**
- **Procedimientos dentales**

TERAPIA PUENTE

TABLE 3
Benefits and risks of bridge anticoagulation therapy in prospective clinical trials

Study	Patients (N)	Follow-up (mo)	Reason for anticoagulation	Thromboembolism (%)	Major bleeding (%)
Douketis et al, 2004[9]	650	0.5	AF, MHV	0.6%	1.0%
Kovacs et al, 2004[10]	224	3	AF, MHV	1.3%	6.9%
Dunn et al, 2007[11]	260	1	AF, DVT	2.3%	3.5%
Spyropoulos et al, 2006[12]	901	1	AF, MHV, VTE	1.5%	3.3%
Turpie and Douketis, 2004[13]	220	3	MHV	0.5%	3.5%
Jaffer et al, 2005[14]	493	1	VTE, CVA, AF, MHV	0.8%	3.2%

AF = atrial fibrillation; MHV = mechanical heart valve; DVT = deep vein thrombosis; VTE = venous thromboembolism; CVA = cerebrovascular accident (stroke)

RRR: 66%- 80%



Fármaco elección: HBPM

TERAPIA PUENTE

- Suspender ACO 3-5 días antes cirugía
- HBPM 1mg/Kg/12 horas (aprox 24. después de la última dosis de ACO, INR ≤ 2)
- Ultima dosis 24h antes
- Reiniciar HBPM* 24h después cirugía
- Reiniciar ACO 24h después cirugía
- Control INR
- INR : 2-3 stop HBPM

SUSPENSIÓN Y RESTAURACIÓN DE LOS ACO

- RECOMENDACIÓN 8ª ACCP: *Interrumpir el tratamiento con AVK 5 días warfarina* para normalizar INR. (I-B)*
- **La ACCP solo hace referencia a warfarina, en caso de acenocumarol (sintrom®) hay que interrumpir3 días.*
- RECOMENDACIÓN 8ª ACCP: *Restaurar el tratamiento de AVK en los casos en que se ha interrumpido, entre las 12 y 24 horas de postoperatorio (en la tarde 0 a la mañana siguiente) y cuando la hemostasia sea adecuada. (I-C)*

REINSTAURACIÓN DEL TRATAMIENTO ACO

RECOMENDACIÓN **8ª ACCP:**

- ***En cirugía menor*** *y tratamiento puente con dosis terapéuticas de HBPM recomiendan restaurar la HBPM con la misma dosis 24 después de la cirugía (al día siguiente) cuando la hemostasia sea adecuada (I-C).*

- ***En Cirugía Mayor o procedimiento de alto riesgo de sangrado*** *recomiendan retrasar el comienzo de la dosis terapéutica de HBPM/HNF hasta 48-72 h después de la cirugía, cuando la hemostasia esté asegurada, o bien administrar dosis baja de HBPM/HNF o evitar la administración. (I-C).*

- *Recomiendan considerar previamente el riesgo de sangrado y la adecuación de la hemostasia postoperatoria individualmente en lugar de aplicar tiempos fijos a todos los pacientes (I-C).*

Pautas de tratamiento puente en función del riesgo de sangrado y trombótico

R. Trombótico	R. Sangrado		
	Alto	**moderado**	**bajo**
Alto	Puente D terapéuticas Intervenir INR <1,5 Y TTPA <1,5 control Postop: retrasar HBPM 48-72 h (D terapéuticas) o HBPM (D baja)	Puente D terapéuticas Intervenir INR <1,5 Y TTPA <1,5 control Postop: HBPM 48-72 h (D terapéuticas)	Puente D terapéuticas Intervenir INR <1,5 Y TTPA <1,5 control Postop: HBPM a las 24 h (D terapéuticas)
Moderado	Puente D terapéuticas **o** D **baja** Intervenir INR <1,5 Y TTPA <1,5 control Postop: HBPM (D **baja**)*	Puente D terapéuticas **o** D **baja** Intervenir INR <1,5 Y TTPA <1,5 control Postop:HBPM a las 48-72 h (D terapéuticas) *	Puente D terapéuticas Intervenir INR <1,5 Y TTPA <1,5 control Postop:HBPM a las 24 h (D terapéuticas)
Bajo	Preop: Nada No puente Intervenir INR <1,5 Postop: Nada	Preop: HBPM (D baja) No puente Intervenir INR <1,5 Postop: HBPM (D baja)	Preop: HBPM (D baja) No puente Intervenir INR <1,5 Postop: HBPM (D baja)

En todos los casos de cirugía mayor suspender 3-5 días acenocumarol-warfarina y restaurar alas 24 horas de postoperatorio
La dosis puente terapéutica preoperatoria se realizará con la mitad de la dosis en todos.
*Se puede adaptar dependiendo del riesgo individual, intensificando más o menos el tratamiento puente

NUEVOS ANTICOAGULANTES

- Disponible en vía oral a dosis única
- Farmacocinética predecible
- Amplia ventana terapéutica. Perfil de seguridad
- No necesitar monitorización ni ajuste de dosis
- Potencial bajo de interacciones
- Equilibrar de manera óptima eficacia y seguridad

INCIDENCIA GLOBAL RIESGO HEMORRÁGICO

- Dabigatrán : 1.3% - 2%
  - Tratamiento crónico: 2,7% - 5,6%

- Rivaroxaban : 0.3% - 1.8%
  - Tratamiento crónico: 0.7%- 5,4%

Ambos fármacos presentan un riesgo hemorrágico similar a Enoxaparina y similar o menor a AVK

Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents

Mark A. Crowther[1] and Theodore E. Warkentin[2]

[1]Department of Medicine and [2]Department of Pathology and Molecular Medicine, Michael G. DeGroote School of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON

For more than 60 years, heparin and coumarin have been mainstays of anticoagulation therapy. They are widely available, inexpensive, effective, and have specific antidotes but are regarded as problematic because of their need for careful monitoring. In addition, coumarin has a delayed onset of action, interacts with many medications, has a narrow therapeutic window, and is paradoxically prothrombotic in certain settings (ie, can precipitate "coumarin necrosis"). Heparin may require monitoring of its therapeutic effect and can also cause thrombosis (heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis syndrome). These limitations have led to the development of new anticoagulants with the potential to replace current agents. These newer agents fall into 2 classes, based on whether they are antithrombin dependent (low-molecular-weight heparin, fondaparinux) or antithrombin independent (direct inhibitors of factor Xa and thrombin [factor IIa]). This paper addresses newer anticoagulants, reviewing their efficacy and limitations, and focuses on the risk of major bleeding that may complicate their use. In contrast to heparin and coumarin, none of these newer agents has a specific antidote that completely reverses its anticoagulant effect. Available data on the efficacy and safety of current and experimental agents for anticoagulant reversal are reviewed, and a plan for management of anticoagulant-induced bleeding is presented. (Blood. 2008;111:4871-4879)

© 2008 by The American Society of Hematology

Introduction

Current and Future Challenges of Antithrombotic Agents and Anticoagulants: Strategies for Reversal of Hemorrhagic Complications

Craig M. Kessler

Recent years have seen the introduction of a number of new anticoagulant agents, each offering a unique profile of benefits and potential drawbacks. Anticoagulants are now available or in development that target platelet recruitment, aggregation, and adhesion, in addition to a growing number of direct or indirect thrombin inhibitors. However, the potential for anticoagulant-induced hemorrhage and the need for effective antidotes that can reverse this adverse effect remain major considerations when prescribing any anticoagulant therapy. The expanding range of anticoagulants brings with it a renewed challenge of identifying suitable treatments to reverse anticoagulant-induced hemorrhage. This paper reviews different mechanisms of anticoagulant action and the theoretical role of recombinant factor VIIa (rFVIIa) and other agents currently in development to reverse bleeding complications associated with both traditional and novel anticoagulant therapies.

Semin Hematol 41(suppl 1):44-50. *© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.*

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 7 (Suppl. 1): 107–110 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03429.x

INVITED REVIEW

Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents

M. A. CROWTHER*,†,‡ and T. E. WARKENTIN†,‡

*Chair of the Division of Hematology, Department of Medicine; †Department of Pathology and Molecular Medicine, and Department of Medicine; and ‡Michael G. DeGroote School of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

Summary. Heparin, low molecular weight heparin (LMWH) and coumarins are familiar to most clinicians, inexpensive, highly effective when correctly used and widely available. However, coumarin has a delayed onset of action, interacts with many medications, has a narrow therapeutic window, and can cause thrombosis in some settings (e.g. hereditary protein C deficiency, heparin induced thrombocytopenia, warfarin loading). Additionally, warfarin and heparin require monitoring of their therapeutic effect. These real and perceived limitations have led to the development of 'novel' anticoagulants. However, these new agents have one general limitation – a lack of a widely available antidote. We focus on the management of bleeding in anticoagulated patients, with particular regard to novel anticoagulants.

Keywords: clinical trials, hemorrhage, management, review

NUEVOS ANTICOAGULANTES

- No existen estudios randomizados
- Agentes específicos que reviertan el efecto anticoagulante
- Conocer la Farmacocinética del agente
- Ningún test analiza de forma cuantitativa la actividad anticoagulante

El efecto anticoagulante necesita ser revertido o neutralizado

FARMACOCINÉTICA

Table 1 Pharmacokinetics of anticoagulants in patients with normal creatinine clearance.

Medication	Half-life; h	T_{max}; h
UFH IV [38]	1–2	Immediately
UFH SC [38]	8–12	2–2.5
LMWH SC [38]	4–7	3–4
Fondaparinux SC [32]	17–20	1–2
Dabigatran (oral) [34]	14–17	2–4
Rivaroxaban (oral) [23,36,39]	7–9	2–4

UFH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin; T_{max}, time to reach maximal plasma concentration or maximal anticoagulant activity; SC, subcutaneous; iv, intravenous.

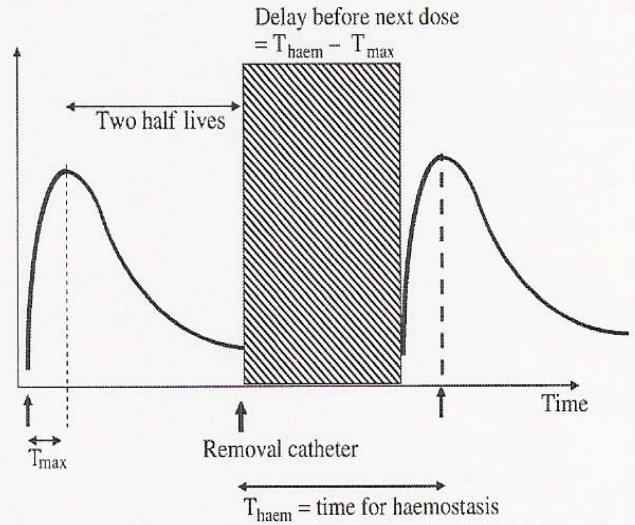


Figure 1 The half-life of the anticoagulant in this example is 17 h and T_{max} is 1 h (as for fondaparinux). Catheter removal should thus be delayed at least 36 h and, because safety time should be at least 8 h, the next injection should at least 7 h after withdrawing the catheter (i.e. 8 h – T_{max}).

Después del tiempo correspondiente a dos vidas medias, sólo el 25% del fármaco permanece activo

Rosencher N, Bonnet MP, Anesthesia 2007; 62: 1154-1160

RECOMENDACIONES

- Evaluación del estado de anticoagulación

  Test: TT, TEC (Dabigatrán)

  TP (Rivaroxaban)
- Suspender la administración del fármaco al menos 24 horas antes de la cirugía
- Terapia puente con HBPM
- El tratamiento se puede iniciar tan pronto como la situación clínica lo permita
- “Switching”

DABIGATRAN

Table 2: Guide to the discontinuation of dabigatran etexilate before elective surgery in patients receiving once or twice-daily dosing with a standard or high risk of bleeding.

Renal function (CL_{CR}, ml/min)	Half-life (hours)[a]	Timing of discontinuation after last dose of dabigatran before surgery	
		Standard risk of bleeding	High risk of bleeding[b]
> 80	13 (11–22)	24 hours	2–4 days
> 50 to ≤ 80	15 (12–34)	24 hours	2–4 days
> 30 to ≤ 50	18 (13–23)	at least 2 days (48 hours)	4 days
≤ 30[c]	27 (22–35)	2–5 days	> 5 days

[a]Data from renal impairment study in healthy volunteers (11), geometric mean (range). [b]Types of surgery associated with a high risk of bleeding (or in major surgery where complete hemostasis may be required) include but is not limited to cardiac surgery, neurosurgery, abdominal surgery or those involving a major organ. Other procedures such as spinal anesthesia may also require complete hemostatic function. Other important determinants of bleeding risk include advancing age, co-morbidities (e.g. major cardiac, respiratory or liver disease) and concomitant use of antiplatelet therapy. [c]Dabigatran etexilate is contraindicated for use in these patients. CL_{CR} = creatinine clearance.

© Schattauer 2010

Thrombosis and Haemostasis 103.6/2010

Van Ryn J. Effect of dabigatran on coagulation assays and reversal strategies

Cirugía de urgencia en pacientes anticoagulados

AVK

Valorar el grado de urgencia

Revertir:

- Vitamina K IV
- Plasma FC
- Concentrado de complejo protrombínico (CCP)
- r-FVIIa

Ansell. Chest 2008

PFC

- El plasma fresco congelado se ha utilizado para revertir el efecto de los cumarínicos :

  10ml/Kg
- Debe asociarse al uso de vitamina K
- No existe ninguna evidencia de su utilidad con otros AC (salvo en caso de coagulopatía dilucional)
- Efectos adversos

CONCENTRADO DE COMPLEJO DE PROTROMBINA

- Composición fisiológica de los factores del complejo protrombínico (II,VII, IX y X)
- Inactivación viral
- Mayor eficacia que el PFC
- Dosis: 25-100UI/Kg (5ml/min)
- Situaciones de déficit congénito o adquirido de factores del complejo de protrombina
- Tratamiento de hemorragias por ACO
- Se asocia administración de vit K

FACTOR VIIa RECOMBINANTE

- Producto sintético estructuralmente similar al FVIIa
- Capacidad para generar Trombina en vivo incluso en la ausencia de Factor Tisular
- Se investiga como posible agente para revertir a los nuevos anticoagulantes
- Riesgo de trombosis

FACTOR VIIa RECOMBINANTE

- Ha demostrado su eficacia en revertir el efecto del Fondaparinux (1,5h) *Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of Fondaparinux. J Thromb Haemost. 2003; 1:2368-73*
- Aunque no existe evidencia clínica, estudios *ex vivo* demuestran que revierte el efecto anticoagulante de Dabigatran *van Ryn D, Ruehl H, Priepke N. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran by rFVIIa or activated prothrombin concentrate complex. Haematologia 2008; 93(Suppl.1):148*

HEMODIALISIS-HEMOFILTRACIÓN-PLASMAFÉRESIS

- Estrategias para eliminar anticoagulante en situaciones de hemorragias con riesgo vital
- La hemodialisis elimina pequeñas moléculas capaces de atravesar las membranas
- Dabigatran es dializable
- Aunque no existe evidencia , se ha utilizado hemofiltración y plasmaféresis en casos de sobredosis de anticoagulantes

¿ RECOMENDACIONES?

- **Dicumarinicos:**
  - **Vitamina K**
  - **CCP**
  - **Plasma fresco**
- **Rivaroxaban: No dializable**
  - **CCP**
  - **FVIIa**
- **Dabigatran: Dializable**
  - **FVIIa**
  - **CCP**

Hemorragia asociada a efecto anticoagulante

Evaluación continua del paciente:

. Iniciar tratamiento de soporte: HMDC, sangre fluidoterapia ventilación…

. Unidad de cuidados críticos / especialistas

. Control analítico: coagulación, hemograma, pH, temperatura→ corregir

Suspender anticoagulante

Administrar antidoto (si existe)

Tratamiento intervencionista:

Endoscopia/ cirugía/ RX

Considerar agentes prohemostásicos: CCP/ Factor VIIa /antifibrinolíticos /desmopresina

Eliminar Anticoagulante:

Dialisis - Hemoperfusión