

Nuevos anticoagulantes y anestesia regional

Dr. José Manuel Portela-Ortiz,* Dr. José Emilio Mille-Loera,** Dr. Guillermo Aréchiga-Ornelas***

* Anestesiólogo. Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.

** Subdirector de Servicios Médicos. Instituto Nacional de Cancerología, México.

*** Jefe del Servicio de Dolor Perioperatorio, Departamento de Anestesia. Hospital General de Occidente. Guadalajara, Jal.

El desarrollo de nuevos anticoagulantes es un campo de investigación actual, que trata de superar los problemas asociados al uso de coumadínicos, y de las heparinas fraccionadas. El objetivo es contar con fármacos, que de preferencia por vía oral, tengan un mayor rango de seguridad, menor interacción con otros fármacos, menor incidencia de sangrados graves, no produzcan el síndrome de HIT (síndrome de trombocitopenia y trombosis asociado al uso de heparinas), y puedan ser administrados de preferencia con dosis única diaria.

La importancia de trombo profilaxis radica, en que la tromboembolia pulmonar (TEP), se considera la causa número uno de muerte hospitalaria prevenible. Diversos estudios han demostrado que entre el 10 y el 40% de los pacientes en el período perioperatorio desarrollan cuadros objetivos de trombosis venosa profunda (TVP).

Múltiples asociaciones del campo de la anestesiología han descrito guías para el uso apropiado de los diversos anticoagulantes y la Anestesia Regional (AR), siendo la primera la Soc. Alemana (1997) y la Americana (ASRA 1998); a partir de entonces el avance en el desarrollo de nuevos anticoagulantes y su uso en la práctica clínica de nuestro país ha hecho necesaria la revisión periódica del tema. En la presentación actual, se tratarán únicamente los anticoagulantes, ya que el uso de agentes antiplaquetarios se considera, en otra presentación.

Es importante mencionar, que dado la baja frecuencia del hematoma epidural (de 1 en 150,000 a 1 en 3,600), y debido a la poca experiencia clínica con los nuevos anticoagulantes (NA), la mayor parte de las recomendaciones se basan en los parámetros farmacocinéticos de los NA. La mayoría de ellos son excretados a nivel renal y/o hepático, por lo cual las disfunciones de ambos órganos son parámetros a considerar en las dosis, tiempos de administración, tiempo de reiniciación y lapso transcurrido para retirar el catéter epidural con

seguridad, debiendo mencionar que este último hecho, tiene el mismo riesgo que la punción e instalación del mismo.

Los agentes anticoagulantes, son ampliamente utilizados en el período perioperatorio del paciente adulto, estimando el ACCP, que aproximadamente un 65% de los pacientes tienen riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda (TVP), y un 10% de éstos tromboembolia pulmonar (TEP).

Las principales indicaciones de la anticoagulación en la actualidad son: fibrilación auricular crónica, angina inestable, y trombo profilaxis o tratamiento de TVP o TEP. Por lo anterior consideramos pertinente la revisión actual.

De la multitud de fármacos en desarrollo revisaremos los siguientes: fondaparinux (Arixta); dabigatran (Pradaxar), rivaroxaban (Xarelto), argotroban (argrata) y desidurina y lepidurina. Cabe subrayar que la mayoría de ellos se consideran los agentes adecuados para el tratamiento del síndrome de HIT, o se encuentran en fase de aprobación para el mismo fin.

INHIBIDORES INDIRECTOS DEL FACTOR XA

Fondaparinux

Es un inhibidor sintético, indirecto del factor Xa, se trata de un pentasacárido que se une a la antitrombina III, logrando un cambio conformacional, que inactivan el factor Xa, a diferencia de la HBPM, no tiene efecto sobre la trombina. Es aceptado por el ACCP como tratamiento de trombo profilaxis en los pacientes que han cursado con HIT, y ha demostrado superioridad terapéutica en relación con HBPM, en la trombo profilaxis de la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. La recomendación es iniciarla 6 horas después de terminada la cirugía, la administración previa aumenta el sangrado trasquirúrgico en forma significativa y precluye la utilización de

AR. La dosis de tromboprolifaxis es de 2.5 mg/24 h, debiendo ajustarse a la función renal. Con disfunción moderada (depuración de creatinina de 50 a 20 mls./min.), y se encuentra contraindicada en disfunción grave renal (menor de 20). La remoción del catéter epidural, ha de realizarse con un período de 36 horas sin administración de fondaparinux y reiniciar 12 horas después de la remoción. Esto se logra al omitir una dosis en un día. La evidencia de la seguridad de seguir esta conducta se basa en el estudio Expert, donde de 5,000 pacientes en 1,400 se llevó a cabo AR con catéter, sin encontrar complicaciones. Como ya habíamos mencionado, el número de pacientes no tiene una potencia estadística suficiente para avalar científicamente la propuesta. Como con todos los pacientes en estas circunstancias, se recomienda al utilizar catéteres epidurales, la administración de concentraciones bajas de anestésicos locales en conjunción de opiodes, con la finalidad de monitorizar el status neurológico de los miembros inferiores, para la detección temprana de la aparición de un hematoma epidural. La vigilancia deberá de prolongarse 2 o tres días posteriores al retiro del catéter epidural. La importancia de la detección temprana, radica en que la ventana terapéutica para no dejar secuelas neurológicas, la mayoría de los autores la sitúa en ocho horas del inicio de la compresión medular. Cuando se utiliza a dosis terapéuticas (5 a 10 mg), no deberán de llevarse a cabo AR. La actividad puede inferirse al calcular la actividad del Fxa, y no existe un buen método de reversión.

INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR Xa

Rivaroxavan (Xarelto)

Inhibidor directo del factor Xa. Aprobado como tromboprolifaxis en cirugías de reemplazo articular de cadera y rodilla; donde ha demostrado superioridad en la prevención de TVP y TEP sobre las HBPM (enoxaparina 40 mg/24 horas). Por ser una molécula no heparínica se encuentra en investigación para el tratamiento del HIT. Su absorción por vía oral es de 80% y su degradación depende en un 66% de la vía hepática, por lo cual se acumula menos en caso de disfunción renal. Sin embargo no se recomienda su uso en caso de disfunción renal grave. Se recomienda su inicio de 6 a 8 horas posteriores al término de la cirugía, ya que es el tiempo que requiere la estabilización del coágulo plaquetario. De acuerdo con su vida media el catéter epidural no debe ser retirado antes de 18 horas, y el rivaroxavan no ser iniciado antes de 8 horas. Por lo que se recomienda un espacio de 24 horas para este propósito. La utilización de catéteres epidurales es muy pequeña con la utilización de este fármaco por lo que se recomienda extremar las precauciones con su uso. Por sus vías de degradación metabólicas no debe de ser usado en pacientes hepatópatas, con alteraciones de coagulación. Metabolizado por la familia microsomal P3A4, no se debe prescribir en pacientes que

reciban medicamentos inhibidores de este st. enzimático, como la familia de los ketoconazoles o ritanovir. Los medicamentos inductores microsomales (fenitofina, carbamazepina y fenobarbital), deben ser utilizados con precaución. No requiere de disminución de dosis en mayores de 65 años. Su utilización con agentes antiagregantes plaquetarios es posible, si bien incrementa el riesgo de sangrado. No existe un agente capaz en revertir eficazmente su efecto, si bien la utilización de FVIIa y la administración de complejo de protombina ha sido utilizado en algunos casos. Por su vida media corta y la suspensión del fármaco normalizará la coagulación en 48 horas aproximadamente. Las pruebas usuales de coagulación no son útiles para graduar la dosis o sugerir la seguridad de llevar a cabo procedimientos invasivos. Su estudio para el tratamiento y profilaxis de TVP, TEP y embolización en pacientes con Fib auricular se encuentran en fase avanzada y con buenos resultados preliminares.

Apixaban

Inhibidor directo de factor Xa, con eliminación básicamente hepática, buena absorción oral y al parecer superioridad clínica en estudios de trombosis arterial, con el uso concomitante de ac. acetilsalicílico y clopidogrel. En fases avanzadas para la tromboprolifaxis de reemplazo articular. Se espera su incorporación en un período corto al mercado clínico.

INHIBIDORES DIRECTOS DE TROMBINA

Etexilato de dabigtrata (Pradaxar)

Inhibidor directo de trombina, por vía oral, con metabolismo predominantemente renal (60%) y hepático (25%), por lo cual no se recomienda su uso en pacientes con disfunción renal o con alteraciones en las pruebas de función hepáticas. Como todos los inhibidores directos de trombina, alteran todos los pasos de la formación de fibrina. Tanto el TPTa como el tiempo de ecarina han sido utilizados para valorar su efecto anticoagulante, si bien su utilización rutinaria no es recomendada... La dosis recomendada de 110 mg, se recomienda iniciar de 2 a 4 horas después de la finalización de la cirugía, y posteriormente la administración de 110 mg cada 12 horas. En adultos mayores o pacientes con disfunción renal leve la recomendación es de 75 mg como dosis inicial y 110 cada 24 horas. No se recomienda en paciente con falla renal moderada a grave. No existe prácticamente experiencia con la utilización de catéteres epidurales, y la compañía farmacéutica recomienda no utilizarlos. No se recomienda su utilización en pacientes con alteraciones de las pruebas de función hepáticas. Siendo metabolizada por el st. Pg-p, se recomienda disminuir la dosis en presencia de amiodarona, quinidina o

claritromicina por la inhibición enzimática de estos fármacos en el st. PG-P. No se recomienda su utilización con otros agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Ha demostrado su eficacia en la prevención de TVP y TEP en la cirugía de reemplazo articular, en prevención embólica de fibrilación auricular y prevención de TVP en forma crónica. No existen agentes eficaces para la reversión de su efecto anticoagulante.

Desidurina (hirudina recombinante)

La desidurina, se encuentra aprobada en la Unión Europea y en los UA como profilaxis de la TVP en los pacientes sometidos a recambio protésico de cadera y rodilla. Se administra dos veces al día y la primera dosis antes de la cirugía. Su efectividad y complicaciones de sangrado son comparables a la enoxaparina en régimen de 40 mg por día. Ha sido también aprobada para la realización de angioplastia percutánea primaria, y en la prevención de IAM con elevación de ST en los pacientes con cuadro coronario agudo. Su grado de antigenicidad es bajo, lo mismo que la frecuencia de reacciones anafiláticas. Debido a su excreción renal, se recomienda la

monitorización de su efecto con TPTa, y disminuir la dosis en el paciente con disfunción renal de moderada a grave. No existe experiencia con el uso de anestesia regional en estos pacientes. Se recomienda la normalización de TPTa antes de llevar a cabo ninguna intervención en el neuroeje o bloqueos profundos.

Existen en desarrollo otros múltiples agentes anticoagulantes, como por ejemplo la trombomodulina recombinante, inhibidores del factor Xa reversibles, que se encuentran en fase II de los estudios clínicos. Cuáles de todos los agentes mencionados y en estudio serán adoptados en la práctica clínica, dependerá de múltiples factores. La facilidad de la administración oral, la monodosis por día, la ausencia de interacciones, con otros fármacos o los alientos, la menor dependencia en su eliminación por vía oral o renal, el no necesitar exámenes para su monitorización, el no producir síndrome de HIT, y consideraciones farmacoepidemiológicas, lo que determinará cuáles anticoagulantes utilizaremos en la tromboprofilaxis peroperatoria. Es indispensable que los anestesiólogos estemos al tanto de estos nuevos desarrollos, y su impacto en la práctica de la anestesia regional.

REFERENCIAS

1. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133:381-453.
2. Lassen MR, Ageno W, Borris LC. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Eng J Med* 2008;358:2776-2785.
3. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A population based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Inter Med* 1991;151:933-938.
4. Wong PC, Crain EJ, Xin B. Apixaban, an oral, direct and selective factor Xa inhibitor: *In vitro* antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2007;6:820-829.
5. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting: A multinational cross section study. *Lancet* 2008;371:387-394.
6. Matheson AJ, Goa KL. Desirudin: A review of its use in the management of thrombotic disorders. *Drugs* 2000;60:679-700.
7. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1-22.
8. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP. Rivaroxaban an oral direct factor Xa inhibitor has potential for the management of patients with heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008;142:92-99.
9. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: Implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010;113:726-745.
10. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Samama ChM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesth* 2010;27:999-1015.
11. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. The new oral anticoagulants, do they change the benefit vs risk for thromboprophylaxis in association to ambulatory surgery? *Curr Op Anesth* 2010;23:722-725.