

Documento de consenso

Guía de práctica clínica para el manejo de la anestesia regional en el paciente que recibe anticoagulación y trombopprofilaxis

Dr. Raúl Carrillo Esper, Dra. Guadalupe Zaragoza Lemus, Dr. Alfredo Covarrubias Gómez, Dr. Miguel Ángel Genis Rondero, Dra. Verónica Guadarrama Bustamante, Dr. Pastor Luna Ortiz, Dr. Manuel Marrón Peña, Dr. Gabriel Enrique Mejía Terrazas, Dra. Diana Moyao García, Dr. Jesús Ojino Sosa García, Dr. Flavio Páez Serralde, Dr. Eduardo Homero Ramírez Segura, Dr. Jaime Rivera Flores, Dra. Laura Silva Blas, Dr. Sergio Tenopala Villegas, Dra. Nancy Reyes Zepeda, Dr. Jorge Aldrete Velasco

RESUMEN

Se propone una guía basada en la mejor evidencia disponible, con la intención de estandarizar las acciones en el segundo y tercer nivel de atención en la salud para el manejo de la anestesia regional en el paciente que recibe anticoagulación y trombopprofilaxis. Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas. Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de guías de práctica clínica a partir de las preguntas sobre el manejo de la anestesia regional en el paciente que recibe anticoagulación y trombopprofilaxis en niños y adultos. Se utilizó como documento base la Guía de práctica clínica basada en la evidencia para manejo de paciente que recibe anticoagulación y trombopprofilaxis publicada en 2009. El grupo de trabajo seleccionó 37 documentos. Para recomendaciones no incluidas en las guías de referencia, el proceso de búsqueda se llevó a cabo en PubMed, Medical Disability Advisor y Cochrane Library Plus. Los resultados se expresaron en niveles de evidencia y grado de recomendación de acuerdo con las características del diseño y tipo de estudio. Es prioritario el manejo adecuado del paciente que requiere un procedimiento de anestesia regional y que recibe fármacos modificadores de la coagulación. El especialista debe conocer las recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo adecuado de estos pacientes.

Palabras clave: Anticoagulación, anestesia regional, anestesia neuroaxial, anticoagulantes, heparina, agentes fibrinolíticos, inhibidores de trombina, antiagregantes plaquetarios.

SUMMARY

Our objective was to develop clinical guidelines based on the best clinical evidence to help the medical staff of all levels (first, second and third medical

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

attention levels) to provide evidence-based medicine and the management of regional anesthesia in patients receiving anticoagulation and thromboprophylaxis. The guidelines were built using structured and relevant clinical questions. We established a standardized sequence to search for clinical practice guidelines from questions on regional anesthesia treatment in patients receiving anticoagulation and thromboprophylaxis in children and adults. It was used as base document the clinical practice guideline based on evidence for patient treatment receiving anticoagulation and thromboprophylaxis published in 2009. The working group selected 37 publications. For aspects not considered in the reference guides, structured researches using PubMed, Medical Disability Advisor and Cochrane Library publish were done. The results were expressed according as level of evidence and grade of recommendation according to the characteristics and type of study design. A priority is to properly manage the patient requires a procedure for receiving regional anesthesia and coagulation-modifying drugs. The specialist should know the evidence-based recommendations for the proper management of these patients.

Key words: Anticoagulation, regional Anesthesia, Aneuroaxial Anesthesia, Anticoagulants, heparin, fibrinolytic agents, thrombin inhibitors, Antiplatelet agents.

INTRODUCCIÓN

La anestesia regional neuroaxial es un método eficaz y seguro que se utiliza para producir analgesia y anestesia. Ofrece potenciales ventajas sobre la anestesia general, ya que disminuye importantemente la respuesta metabólica al trauma y proporciona excelentes condiciones quirúrgicas intraoperatorias y una efectiva analgesia posoperatoria. Este procedimiento implica la inyección subaracnoidea o epidural de un anestésico, un analgésico o una combinación de ambos. Cada técnica ofrece la opción de una dosis única o una perfusión continua a través de un catéter colocado en el momento de la inserción de la aguja.

El hematoma espinal/epidural es una posible complicación cuando se usan fármacos modificadores de la coagulación (FMC) de manera conjunta con la anestesia neuroaxial. De tal manera que es importante la seguridad tanto para el paciente como para el anestesiólogo al utilizar técnicas de anestesia y analgesia neuroaxial y periférica en pacientes que reciben anticoagulación o trombotprofilaxis. El objetivo de esta guía es ser una referencia para el manejo de la anestesia regional en pacientes bajo tratamiento con FMC y homologar los criterios con relación al momento apropiado para colocar la aguja y retirar el catéter, así como el tiempo para reiniciar la administración del FMC.

Los fármacos anticoagulantes «actuales», toda vez que han probado su eficacia, se ha observado que tienen significativas limitaciones, por lo que cada vez se desarrollan nuevos agentes con un mayor perfil de eficacia y seguridad. El anticoagulante ideal aún no existe, pero se pretendería que reúna las siguientes características: a) Presentación tanto oral como parenteral con una sola dosis al día; b) Alta efectividad para la prevención de eventos tromboembólicos; c) Bajo índice de complicaciones

como el sangrado; d) Que existiera un antagonista específico para cada uno, en caso de necesitar revertir sus efectos; e) Predictibilidad de sus efectos; e) Rápido inicio de acción; f) No requerir monitoreo a través de estudios de laboratorio rutinarios; g) Amplia ventana terapéutica; h) No requerir ajuste de dosis; i) No tener interacciones con otros fármacos, y h) Baja unión a proteínas plasmáticas no específicas. Aun cuando muchos de los más nuevos anticoagulantes actualmente disponibles, o bien, los que se encuentran en desarrollo clínico no requieren monitoreo rutinario de la coagulación, tienen una dosis-respuesta muy predecible y tienen poca o nula interacción con otros fármacos, el posible riesgo de sangrado en un evento de anestesia regional existe, por lo que es importante conocer su farmacología, interacciones clínicas y eficacia en grupos especiales de población⁽¹⁾.

La mayor parte del desarrollo clínico de los nuevos anticoagulantes inició con estudios sobre profilaxis de tromboembolia pulmonar (TEP) en el perioperatorio, incurriendo más tarde en otros campos clínicos de aplicación como: fibrilación auricular (FA), profilaxis en implantes cardíacos, neurológicos, etc. Esta revisión se enfocará sólo a su potencial de interferencia con las técnicas de anestesia regional, ya que ésta puede ser propuesta como parte o como el todo del manejo anestésico. El manejo de estos pacientes se basa en la relación entre el momento apropiado para colocar la aguja y retirar el catéter y el tiempo en que se administró el FMC.

Está bien descrita la clasificación de los anticoagulantes de acuerdo a su objetivo específico en la vía de la coagulación, entre ellos se tiene a los inhibidores de la propagación de la coagulación, inhibidores de la generación de fibrina, inhibidores directos e indirectos de la trombina e inhibidores directos e indirectos del factor Xa (FXa).

Justificación

Existe un aumento en el número de pacientes que utilizan fármacos antitrombóticos y trombolíticos debido a la elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares, pulmonares o tromboembólicas, a los cambios que ha sufrido la población mexicana con un creciente número de habitantes mayores de 50 años de edad (que de manera más frecuente utilizan este tipo de medicamentos) y a un incremento en el número de procedimientos quirúrgicos en esta población, mismos que antes estaban «vedados» por la edad del paciente. Lo anterior, ha ocasionado que se presenten de manera frecuente alteraciones durante un acto anestésico al que pudieran ser sometidos dichos pacientes y las implicaciones médicas que pudiese tener su abrupta interrupción.

Los fármacos antes mencionados son capaces de inhibir los procesos implicados en la hemostasia, lo que puede ocasionar complicaciones hemorrágicas durante la intervención quirúrgica, siendo esto un gran reto para el anestesiólogo^(2,3). Para el adecuado manejo de estos pacientes se han elaborado documentos y guías que intentan dar recomendaciones y consejos para la correcta práctica anestésica con la finalidad de ofrecer la mejor opción de tratamiento o reducir los riesgos inherentes a los procedimientos. Hace tres años se realizó la primera **Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de anestesia regional y anticoagulación**⁽⁴⁾. Este documento pretende ser la actualización de dicha guía, complementándola con poblaciones de riesgo especial que no habían sido contempladas en el documento anterior.

Objetivos

La **Guía de práctica clínica para el manejo de la anestesia regional en el paciente que recibe anticoagulación y tromboprofilaxis** tiene como objetivo ser un marco de referencia para la toma de decisiones clínicas con base en las recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad, teniendo como finalidad homologar las prácticas para el manejo adecuado de la anestesia regional en pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con anticoagulación o tromboprofilaxis en población adulta y pediátrica.

Limitaciones de la guía

Esta GPC no cubre poblaciones con condiciones diferentes a las mencionadas, tales como pacientes con trombofilias, alteraciones de la coagulación, debidas a otros padecimientos médicos como hepatopatías, alteraciones de la colágena, coagulopatías, quemaduras, muerte encefálica en proceso de donación de órganos, padecimientos psiquiátricos y síndromes de abstinencia al alcohol y psicoestimulantes.

Usuarios

La GPC está dirigida a médicos anestesiólogos que estén involucrados en el manejo de anestesia regional.

Metodología

a) Conformación del grupo

En la actualización de la GPC se invitó a participar a todos los autores que integraron el documento inicial, de los cuales aceptaron su participación un total de 10, quienes de manera consensuada decidieron integrar a 7 participantes más que cumplieran con los criterios de selección como su conocimiento sobre la metodología para el desarrollo de GPC y experiencia en el tema central de la guía, con la finalidad de enriquecer el documento. En la elaboración final participaron 17 especialistas en anestesia, un bibliotecario, un experto en metodología y una pediatra hematóloga:

Dr. Raúl Carrillo Esper¹
Dra. Guadalupe Zaragoza Lemus²
Dr. Alfredo Covarrubias Gómez³
Dr. Miguel Ángel Genis Rondero⁴
Dra. Verónica Guadarrama Bustamante⁵
Dr. Pastor Luna Ortiz⁶
Dr. Manuel Marrón Peña⁷
Dr. Gabriel Enrique Mejía Terrazas⁸
Dra. Diana Moyao García⁹
Dr. Jesús Ojino Sosa García¹⁰
Dr. Flavio Páez Serralde¹¹
Dr. Eduardo Homero Ramírez Segura¹²
Dr. Jaime Rivera Flores¹³
Dra. Laura Silva Blas¹⁴
Dr. Sergio Tenopala Villegas¹⁵
Dra. Nancy Reyes Zepeda¹⁶
Dr. Jorge Aldrete Velasco¹⁷

¹ Médico internista, intensivista y Anestesiólogo. Coord. del Comité Científico de la Academia Mexicana de Cirugía. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México. Expresidente del Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C. Jefe del Servicio de UTI del Hospital Médica Sur.

² Médico Anestesióloga-Algóloga. Profesora Titular de Postgrado de Anestesia Regional, UNAM. Instituto Nacional de Rehabilitación.

³ Médico adscrito al Servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición.

⁴ Médico adscrito al Hospital de Ortopedia «Dr. Victorio de la Fuente Narváez», IMSS. Jefe de la Clínica de Terapia del Dolor del Hospital General de Tlalnepantla, Valle Ceylán, ISEM.

- 5 Anestesióloga. Hospital General Naval de Alta Especialidad. Secretaría de Marina-Armada de México.
- 6 Jefe Honorario del Departamento de Anestesia, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Profesor titular del Curso Universitario, UNAM. Hospital ABC. Miembro del Colegio Mexicano de Anestesiología y de la Sociedad Mexicana de Cardiología.
- 7 Médico Anestesiólogo en Gineco-Obstetricia. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Miembro Activo Colegio Mexicano de Anestesiología. Expresidente de la SMAGO.
- 8 Anestesiólogo-Algólogo. Instituto Nacional de Rehabilitación.
- 9 Anestesióloga Pediatra y Algóloga. Jefe del Servicio de Anestesia del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Miembro del Consejo Consultivo del Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.
- 10 Médico Internista. Servicio de Atención del Enfermo en Estado Crítico en Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Médica Sur. UTI Obstétrica del Hospital General de la ciudad de México, O.D.
- 11 Jefe del Servicio de Anestesiología, Instituto Nacional de Perinatología. Presidente de la SMAGO.
- 12 Neuroanestesiólogo. Hospital General Naval de Alta Especialidad. Secretaría de Marina-Armada de México. Anestesia en Cirugía Neurológica, SC. Fundación Clínica Médica Sur.
- 13 Anestesiólogo. Miembro de Número de la Academia Mexicana de Cirugía. Coord. del Consejo Consultivo del Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C. Expresidente de la SMA-GO. Anestesiólogo Hospital General de Balbuena-S.S. D.F.
- 14 Médico Anestesióloga Pediatra Algóloga. Adscrita al Servicio de Pediatría HGM. Expresidenta de la SMAGO.
- 15 Médico adscrito a la Clínica del Dolor del CMN «20 de Noviembre», ISSSTE.
- 16 Médico adscrito del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN «20 de Noviembre», ISSSTE. Profesora de la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana.
- 17 Médico Internista Colegiado. Compilador de la Guía. Director General de Paracelsus.

b) Alcance

La GPC está dirigida al personal de segundo y tercer niveles de atención que manejan la anestesia regional, con el objetivo de homologar las acciones referentes a:

- Indicaciones de anestesia regional en el paciente adulto y pediátrico que recibe FMC.

La aplicación de estos objetivos tiene como finalidad mejorar la seguridad y calidad de la atención de esta población. Las diferentes fases de difusión e implementación de las recomendaciones clínicas deberán ser debidamente planeadas

y supervisadas por las respectivas instancias normativas y regulatorias de la propia institución, así como de las agencias gubernamentales respectivas.

c) Población objetivo

La prevalencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y sus principales complicaciones (trombosis venosa profunda [TVP] y tromboembolia pulmonar [TEP]) a nivel hospitalario ha suscitado la elaboración de diferentes documentos enfocados a la prevención de esta entidad, a través de la implementación de medidas de anticoagulación y trombopprofilaxis en pacientes con alto riesgo tromboembólico.

Aunado a lo anterior, y al mayor uso de la anestesia regional en población general y en especial en la de alto riesgo tromboembólico bajo anticoagulación o trombopprofilaxis, los autores definieron los temas a evaluar y las preguntas a responder por la guía con base en las entidades más frecuentes a las que se enfrenta el anestesiólogo al momento de tomar la decisión sobre el tipo de anestesia a implementar. Las entidades clínicas desarrolladas fueron:

- Paciente cardiópata
- Paciente embarazada de alto riesgo
- Paciente bajo tratamiento por dolor crónico
- Pacientes pediátricos
- Paciente sometido a cirugía ortopédica mayor
- Paciente politraumatizado
- Paciente con tratamiento herbolario

d) Desarrollo

El proceso de actualización de la guía se evaluó con la finalidad de garantizar la vigencia y calidad de sus recomendaciones a través de la búsqueda y análisis crítico de la literatura actual que pudiera afectar o no su contenido. Para este fin, se optó por la actualización de tipo parcial, con la inclusión de tópicos de gran relevancia como pacientes cardiopatas, paciente embarazada de alto riesgo, pacientes sometidos a cirugía ortopédica y pacientes pediátricos. Se excluyeron temas que a consideración del grupo elaborador no eran parte del objetivo y alcance de la guía.

Con base en lo anterior, se realizó la búsqueda de la información del período comprendido de enero 2009 a abril de 2012 de documentos publicados en idioma inglés o español, en PubMed y sitios Web especializados. La búsqueda se realizó con el descriptor «Anesthesia, Conduction» en relación con los términos MeSh: «Anticoagulants», «Heparin», y «Fibrinolytic agents»; y también relacionando dicho término («Anesthesia, Conduction») con los términos de vocabulario libre «Antiplatelet therapy» y «Thrombin Inhibitors». En PubMed se buscaron GPC, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y

ensayos clínicos. Los sitios Web que se consultaron fueron los siguientes: *National Guidelines Clearinghouse, Tripdatabase, NHS EVIDENCE, Alberta Medical Association Guidelines, Australian Government, National Health and Medical Research Council, American College of Physicians, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Institute for Clinical Systems Improvement, Ministerio de Salud de Chile, Singapore MOH Guidelines, CMA INFOBASE, Excelencia clínica, NZGG, NICE y SOGC*. Además, en PubMed también se realizó la búsqueda con el término MeSh «Anesthesia, Conduction» en relación con los términos de vocabulario libre: «anticoagulation therapy», «antithrombotic therapy», «desirudin», «lepirudin», «bivalirudin» y «argatroban»; así como del término de vocabulario libre «regional anesthesia» en relación con «anticoagulation therapy», «antithrombotic therapy» y «anticoagulants».

Como resultado de este proceso de búsqueda sistemática de la información se obtuvieron 56 resultados, de los cuales se utilizaron 37 artículos nuevos en el proceso de actualización de la Guía.

e) Exoneración

Este documento es sólo una guía general para mejorar las decisiones médicas y debe ser utilizado teniendo en cuenta el

criterio médico, las necesidades y preferencias de los pacientes y la disponibilidad de los recursos locales. La guía está diseñada para proporcionar información con base en la mejor evidencia científica disponible en el momento del desarrollo de esta publicación. Es importante enfatizar que nuevos resultados de la investigación clínica pueden proporcionar nuevas evidencias que hagan necesario cambiar la práctica usual, antes de que esta guía sea actualizada.

Recomendaciones de la guía

La distribución de las evidencia y recomendaciones finales fueron elaboradas a través del análisis crítico de la literatura científica, para lo cual se utilizó la escala GRADE (Cuadro I). En caso de adopción y adaptación de GPC internacionales, las evidencias y recomendaciones se gradaron de acuerdo a la escala original empleada, especificando a la guía correspondiente.

Actualización de la guía

Se propone que la guía sea actualizada a los tres años de la fecha de publicación.

Cuadro I. Graduación de las recomendaciones.

Descripción del grado de recomendación	Riesgo/beneficio y barreras	Calidad metodológica de la evidencia
1A Recomendación fuerte Calidad de la evidencia alta	El beneficio es superior al riesgo y las barreras, o viceversa	Ensayo clínico con distribución aleatoria (ECA) sin limitaciones importantes o estudios observacionales con evidencia muy fuerte
1B Recomendación fuerte Calidad de la evidencia moderada	El beneficio es superior al riesgo y a las barreras o viceversa	ECA con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o, excepcionalmente estudios observacionales con fuerte evidencia
1C Recomendación fuerte Calidad de la evidencia moderada	El beneficio es superior al riesgo y a las barreras, o viceversa	Estudios observacionales o series de casos
2A Recomendación débil Calidad de la evidencia alta	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo	ECA sin limitaciones importantes o estudios observacionales con evidencia muy fuerte
2B Recomendación débil Calidad de evidencia moderada	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo	ECA con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o, excepcionalmente, estudios observacionales con fuerte evidencia
2C Recomendación débil Calidad de la evidencia baja o muy baja	Incertidumbre en la estimación del riesgo, beneficio y barreras, o pueden estar equilibradas	Estudios observacionales o series de casos

Modificado de: Garding of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group⁽⁵⁾.

RECOMENDACIONES, NIVEL DE EVIDENCIA Y JUSTIFICACIÓN

Esta guía se presenta como una lista de recomendaciones para cada pregunta del tema seleccionado.

RECOMENDACIÓN GENERAL

Contenido:

1. Clasificación general de los fármacos que modifican la coagulación
 - Heparinoide
 - Inhibidores de la propagación de la coagulación
 - Antiagregantes plaquetarios
 - Anticoagulantes orales
2. Factores de riesgo de hematoma
3. Analgesia y anestesia regional
4. Grupos especiales:
 - Paciente cardiópata
 - Paciente embarazada de alto riesgo
 - Paciente bajo tratamiento por dolor crónico
 - Pacientes pediátricos
 - Paciente sometido a cirugía ortopédica mayor
 - Paciente traumatizado
 - Paciente con tratamiento herbolario
5. Inhibidores de trombina
6. Inhibidores de factor Xa
7. Conclusiones

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA COAGULACIÓN

*¿Qué fármacos modifican la coagulación?
(tipos de fármacos, clasificación)*

Estos fármacos, así como sus familias, se resumen en la figura 1 y en el cuadro II.

¿Cuál es el mecanismo de acción de los diferentes grupos de fármacos sobre el sistema de la coagulación?

El efecto anticoagulante de la heparina deriva de su capacidad para formar el complejo trombina-antitrombina-heparina. Brinkhous y cols.⁽⁶⁾ describieron el efecto anticoagulante de la heparina, el cual está mediado por un componente endógeno del plasma, denominado cofactor de heparina (o antitrombina III) a partir del plasma. La antitrombina (AT) es un polipéptido glucosilado de cadena única, con PM 58 KDa, que inhibe con rapidez la trombina únicamente en presencia de heparina. Inhibe los factores de la coagulación activados de las vías intrínseca y clásica, entre ellos la trombina, Xa, IXa, XIa, XIIa y calicreína, sin embargo, tiene poca actividad contra el factor VIIa. Su mayor efecto anticoagulante está dado por la inactivación de la trombina y activación del factor X (factor Xa) a través del mecanismo dependiente de antitrombina-AT III⁽⁷⁾. La heparina se une a la AT a través de un pentasacárido de alta afinidad el cual está presente en 30% de las moléculas de heparina. Las limitaciones farmacocinéticas son causadas por unión de la AT y la heparina a proteínas en el plasma, proteínas liberadas por plaquetas y

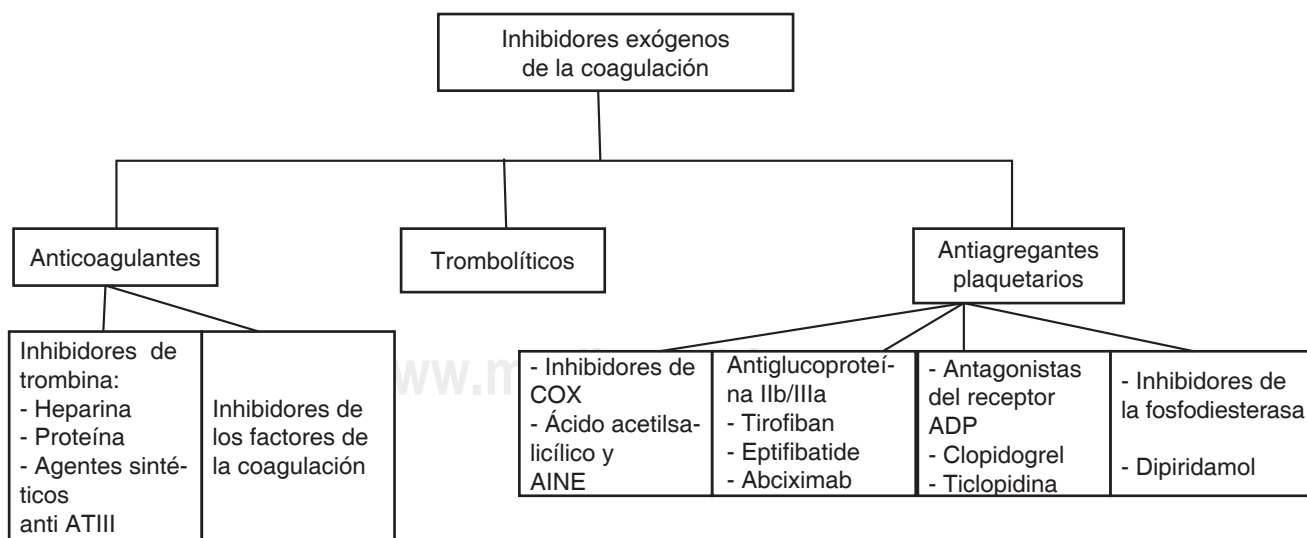


Figura 1. Fármacos modificadores de la coagulación.

Cuadro II. Clasificación de los fármacos modificadores de la coagulación.

Grupo I Heparínicos y heparinoides (inhibidores anti T3)	Heparina no fraccionada Heparina de bajo peso molecular	Heparina Enoxaparina Tinazoparina Dalteparina Ardeparina Nadroparina Bemiparina Reviparina Fondaparinux
Grupo II Antiagregantes plaquetarios	Bloqueadores de los receptores ADP y GP IIb/IIIa	Ticlopidina Clopidrogel Abciximab Tirofiban Epifibatida
	Incrementadores de nucleótidos con activación de adenilciclase Inhibidores de la fosfodiesterasa	Epoprosterol Deprost Dipiridamol Dipiridamol + ácido acetilsalicílico (ASA)
	Inhibidores de la síntesis de tromboxano A2	AA2 Triflusal Ditazol
Grupo III Anticoagulantes orales Inhibidores de los factores de coagulación		AINE's Acenocumarol Warfarina Dicumarol
Grupo IV Fibrinolíticos o trombolíticos		Estreptoquinasa Uroquinasa Anistreplasa Alteplasa Tenecteplasa
Grupo V Inhibidores directos de la trombina III	Monovalentes	Retepplasa Argatroban Dabigatran Melagatran Ximelogatran
	Bivalentes	Hirudina Deshirudina Lepirudina
Grupo VI		Danaparoid

células endoteliales, produciendo un fenómeno de resistencia a la heparina. Otras limitantes son las siguientes: 1) Inhabilidad de la heparina para inactivar el factor Xa en el complejo protrombina-trombina unido a fibrina en la superficie subendotelial y 2) Inducir complicaciones como trombocitopenia y osteopenia⁽⁶⁾. Por ello, la respuesta al anticoagulante se ajusta en cada paciente de acuerdo al tiempo de tromboplastina activado (TTPa) y en caso de usar dosis elevadas, se valora

la respuesta con el tiempo de coagulación activado (TCA). El TTPa se valora a las seis horas de la administración en bolo o en caso de infusión intravenosa continua; las concentraciones plasmáticas terapéuticas de heparina son de 0.3 a 0.7 U/mL basada en la cromatografía de factor anti-Xa, y los niveles de heparina de 0.2 a 0.4 U/mL usando sulfato de protamina.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que son fracciones de la heparina estándar, producen su efecto

anticoagulante por activación de la antitrombina III (AT III), interacción mediada por una única secuencia de pentasacáridos que se encuentra en menos de 15 a 25% de las moléculas de la HBPM. La unión del pentasacáridos a la AT III causa cambios conformacionales en la AT III que aceleran la interacción con la trombina y activa el factor Xa en cerca de 1,000 veces. El factor inhibidor tisular también puede contribuir a la actividad inhibitoria de la HBPM, la heparina no fraccionada (HNF) y el factor Xa. Primero, el factor tisular inhibe el complejo formado con el factor Xa y de esta forma, inhibe el factor VIIa. Ambos, HNF y HBPM, liberan el factor tisular inhibidor del endotelio y mejoran la actividad inhibitoria del factor Xa. La trombina es el agente más importante, y su inhibición previene la reactivación de factores como el V y VIII, pero la inhibición del factor Xa también contribuye a la actividad antitrombótica.

El fondaparinux fue el primero de una nueva clase de inhibidores selectivos e indirectos de la AT III. Es un análogo de la secuencia de pentasacáridos encontrada en las heparinas que se une a la AT III e incrementa su reactividad al factor Xa. El puente de unión de la trombina es muy pequeño y, por lo tanto, no tiene actividad en contra de ésta. Otro inhibidor directo del factor Xa es el idraparinux.

El mecanismo de acción de los inhibidores directos de la trombina (argatroban, melagatrán, ximelagatrán, dabigatrán, hirudina, deshirudina, lepirudina, bivalirudina) es independiente de la antitrombina y se debe a la interacción directa con el centro activo de la molécula de trombina. Estos fármacos pueden inhibir tanto la actividad de la trombina circulante en el plasma como la unida a fibrina, sobre la cual el complejo trombina-antitrombina tiene escasa actividad. Adicionalmente, los inhibidores directos de la trombina tienen un efecto antiagregante plaquetario dependiente de la inhibición de la trombina, pues ésta favorece la activación y adhesión plaquetarias, estimula la expresión de receptores GP IIb/IIIa plaquetarios y la producción de P selectina y CD40-L. Los inhibidores directos de la trombina univalentes (argatroban, melagatrán, ximelagatrán y dabigatrán) se unen únicamente al sitio activo de la trombina; los bivalentes lo hacen tanto en el sitio activo de la trombina como al exosítio 1, que es un punto de unión de la trombina a varios sustratos, como la fibrina, que ayuda a una correcta colocación y orientación de éstos en relación con el centro activo.

Los antiagregantes plaquetarios son compuestos de diversa procedencia química que se utilizan en la prevención de la trombosis arterial en diversas patologías clínicas. Todos estos compuestos presentan en común su capacidad de inhibir el proceso de agregación plaquetaria. Se les clasifica en tres grupos de acuerdo a su mecanismo de acción (Cuadro II):

1. El primer grupo está representado por los inhibidores de la enzima ciclooxygenasa (COX) plaquetaria. El representante

más conocido de este grupo es el ácido acetilsalicílico (AAS); también se incluyen a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben de forma potente la COX-1.

2. El segundo grupo está integrado por los compuestos que favorecen los mecanismos antiagregantes endógenos, incrementando la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) intraplaquetario. El más conocido es el dipiridamol, que desarrolla un efecto antiagregante moderado y de corta duración (24 h). Otros fármacos de este mismo grupo son la prostaglandina I₂ (epoprostenol) y su análogo iloprost.

3. El tercer grupo está formado por fármacos que antagonizan la acción de los inductores plasmáticos de la agregación, bloqueando la activación de receptores plaquetarios (ADP y GP IIb/IIIa). Del primer compuesto, los preparados más conocidos son la ticlopidina y el clopidogrel.

En el ámbito hospitalario se utilizan antiagregantes plaquetarios de uso intravenoso que son notablemente más potentes y tienen un efecto antiagregante de menor duración (abciximab, tirofiban).

El tratamiento anticoagulante oral se basa en la administración de fármacos llamados cumarínicos, derivados de 4-hidroxycumarina y de las indandionas, semejante en estructura al primer grupo. El mecanismo de acción de dichos fármacos se basa, primordialmente, en sus acciones sobre el metabolismo de la vitamina K (antagonistas de la vitamina k o AVK). Esta vitamina, en su forma reducida (hidroquinona), actúa como cofactor en la reacción de carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, proteínas C y S) que tiene lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una enzima carboxilasa que a su vez transforma a la vitamina K en su forma epóxido. Para ser reutilizada en el proceso de carboxilación, el epóxido debe ser transformado primero en quinona, por una enzima epóxido-reductasa, y luego otra vez en hidroquinona por quinona-reductasa.

Los anticoagulantes orales (ACO), al inhibir la conversión cíclica de la vitamina K, hacen que su forma reducida se agote rápidamente y se produzcan los llamados factores acarboxi o parcialmente carboxilados. Los residuos de ácido glutámico carboxilados presentes en las proteínas dependientes de vitamina K son necesarios para el establecimiento de puentes de calcio (Ca⁺⁺) con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias y de otras células sobre las que tienen lugar las reacciones del mecanismo de la coagulación. Las proteínas acarboxi, que se sintetizan en ausencia de la vitamina K o bajo la acción de los AVK, se ha demostrado que disminuyen considerablemente su fijación a las membranas al carecer de residuos carboxilados o poseer un número reducido de los mismos (Cuadros II y III)^(8,9).

Cuadro III. Alteraciones en las pruebas de coagulación.

Agente	Máxima actividad	Normalización de hemostasia	TP/INR	TTPa	Tiempo de hemorragia
AINE (antiinflamatorios no esteroideos)	Horas	1 a 3 días	Normal	Normal	Alargado (++)
Antiagregantes plaquetarios	Horas	Entre 2 y 10 días	Normal	Normal	Alargado (+++)
HBPM	2 a 4 horas	Al menos 12 horas	Normal	Normal	Normal
HNF intravenosa	Minutos	2 a 4 horas	Alargado (+)	Alargado (+++)	Normal o alargado (+)
Anticoagulantes orales	4 a 6 horas	4 a 6 días	Alargado (+++)	Alargado (+)	Normal

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

Fibrinolíticos: el sistema fibrinolítico disuelve coágulos intravasculares como resultado del efecto de la plasmina (enzima que digiere la fibrina). El plasminógeno, un precursor inactivo se convierte en plasmina mediante el desdoblamiento de un enlace peptídico único. La plasmina es una proteasa relativamente inespecífica, que digiere coágulos de fibrina y otras proteínas plasmáticas, entre ellos varios factores de la coagulación. El tratamiento con trombolíticos tiende a disolver tanto trombos como depósitos patológicos de fibrina en sitios de lesión vascular. Por lo tanto, este tipo de fármacos pueden tener como efecto adverso la presencia de hemorragias⁽¹⁰⁾.

Hematomas neuroaxiales

¿Cuál es la incidencia y prevalencia de los hematomas neuroaxiales?

El hematoma intraespinal tiene una frecuencia de un caso por cada 150,000 bloqueos peridurales y uno por cada 220,000 bloqueos subaracnoideos; sin embargo, el riesgo de hematoma subaracnoideo se eleva hasta un caso por cada 70,000 de cada bloqueo epidural y uno por cada 150,000 en bloqueos subaracnoideos en pacientes que han recibido heparina o FMC. Se ha observado que el riesgo de formación de hematoma espinal/epidural fue calculado en 1:100,000 con una punción atraumática y de 1:3,000 con una punción traumática. El hematoma espinal por analgesia obstétrica tiene una incidencia de 1:200,000, significativamente menor que la incidencia de 1:3,600 mujeres sujetas a artroplastia de rodilla ($p < 0.0001$). La frecuencia de hematoma espinal en EUA ha sido calculada en 1:6,600 mujeres en artroplastia de miembros inferiores bajo bloqueo epidural; con la introducción del catéter se calcula que es de 1:3,100⁽¹²⁻¹⁷⁾. En el cuadro IV se resume la frecuencia de los hematomas subaracnoideo y peridural⁽¹⁸⁾.

FACTORES DE RIESGO DE HEMATOMA

¿Cuáles son los factores de riesgo para la presentación de hematomas neuroaxiales?

Los factores de riesgo se indican en el cuadro V. Las recomendaciones de la guía están hechas para disminuir el riesgo de formación de un hematoma espinal, recomendando restringir la inserción de la aguja o catéter, así como el retiro de este último, al período en que la concentración del anticoagulante es baja (NE: 1C). Se ha demostrado que estos factores se encuentran directamente relacionados entre sí. Una aplicación única de anestesia espinal es más segura que la inserción de un catéter epidural (NE: 2C). La mitad de los hematomas asociados con heparinización sistémica ocurre al momento de retirar el catéter. Se han reportado casos de hematomas espinales con anestesia central neuroaxial relacionados con el uso de HBPM, HNF, ketorolaco e ibuprofeno⁽¹⁹⁻²³⁾.

¿Cuáles son los datos clínicos de un hematoma neuroaxial?

Los síntomas incluyen al inicio dolor agudo en la espalda, déficit sensitivo y motor que dura más tiempo al causado por la anestesia neuroaxial, reflejos osteotendinosos disminuidos o abolidos, parálisis, pérdida de tono del esfínter vesical o anal, retención urinaria, cefalea o rigidez en el cuello. En el caso de una infusión continua, el grado de déficit motor o sensorial puede ser mayor que el esperado para el volumen de la solución que es administrada. No todos estos síntomas tienen que estar presentes al mismo tiempo, y la severidad del déficit progresa, generalmente, para alcanzar su máximo efecto en un período variable de minutos a varios días⁽²⁴⁾.

En 1994, Vandermeulen revisó todos los casos de hematoma peridural/subaracnoideo secundario a anestesia neuroaxial. En su serie, identificó 60 hematomas; el déficit motor era el

Cuadro IV. Frecuencia, etiología y cuadro clínico de los hematomas subaracnoideo y peridural.

Frecuencia	Etiología	Cuadro clínico
1: 150,000 casos para peridural	HI espontáneo	Dolor lumbar
1: 220,000 para subaracnoideo	Coagulopatía	Déficit motor y sensorial
En ANA y uso de fármacos modificadores de la coagulación	Traumatismo ANA traumática ANA + FMC	Abolición o disminución de reflejos Parálisis flácida Trastornos esfinterianos Cefalea, rigidez de nuca
Diagnóstico	Gabinete	Diagnóstico diferencial
Antecedentes de punción difícil o hemática	Solicitar resonancia magnética	Síndrome poslaminectomía
Uso de FIH	Mielografía y TAC	Lesión de nervio periférico
Mayor tiempo de recuperación después de ANA		Evento cerebrovascular Trauma neurológico
Datos de cuadro clínico		Espina bífida
Valoración en neurocirugía cada hora hasta el procedimiento quirúrgico		Neuropatía diabética Esclerosis múltiple Síndrome de la cauda equina Síndrome de la arteria espinal anterior Absceso peridural

HI: hematoma intraespinal; ANA: anestesia neuroaxial; FMC: fármacos modificadores de la coagulación; TAC: tomografía axial computarizada.

Cuadro V. Factores de riesgo generales para hematoma neuroaxial ⁽¹⁹⁻²³⁾.

Factores	Paciente	Técnica
	Sexo femenino	Anestesia neuroaxial epidural
	Edad avanzada (mayor de 75 años)	Tamaño de la aguja más de 20 G Uso de agujas de punta afilada
	Anormalidades anatómicas de la columna vertebral y espacio peridural	Mayor riesgo con catéter que con punción única Mayor riesgo con punción epidural que subaracnoidea
	Desórdenes de la coagulación	Punciones difíciles y múltiples Punción traumática (hemorrágica)
	Otras patologías (insuficiencia renal y/o hepática, hipertensión arterial)	Insertión y retiro de catéter espinal o epidural Flexibilidad o resistencia del catéter
	Tratamiento bajo esquemas de fármacos que alteran la hemostasia	Proximidad significativa a estructuras vasculares
	Embarazo	
	Cirugía ortopédica (artroplastía de rodilla o cadera)	
	Disminución de la capacidad cognitiva	

signo inicial en 46% de casos mientras que el dolor de espalda era el primer síntoma en 38%; el déficit sensorial se presentaba en 14% de los pacientes y la retención urinaria en 8%⁽¹⁹⁾.

La región peridural caudal puede acumular más sangre que la región lumbar y ésta, acumular más sangre que la región torácica. Por lo tanto, un hematoma en la región caudal puede no presentar sintomatología durante días o semanas. Asimismo, los síntomas de un hematoma en la región caudal pueden no ser tan dramáticos como en las otras regiones del espacio peridural, debido a la tolerancia relativa a la compresión de la cauda equina^(24,25).

Los síntomas existentes más comunes y que alertan para la realización de un examen minucioso de las condiciones del enfermo por la alta sospecha de mielopatía compresiva son: a) Incremento del bloqueo motor fuera de proporción con el anestésico local utilizado (83%), b) Incremento del bloqueo sensorial (53%), y c) Dolor de espalda (25%). Los síntomas clínicos dependen del tamaño del hematoma y de la velocidad de formación⁽²⁵⁾. En el cuadro IV se encuentra resumido el cuadro clínico de los hematomas subaracnoideo y peridural.

¿Cómo se diagnostican los hematomas neuroaxiales?

El diagnóstico presuncional del hematoma peridural/subaracnoideo se establece cuando la recuperación del paciente no ocurre una vez que termina el tiempo de acción del fármaco utilizado. El paciente, en lugar de recuperarse paulatinamente, percibe que el bloqueo se va haciendo más profundo con parálisis flácida de los miembros pélvicos y ausencia de la función sensitiva; uno de los datos que deben hacer sospechar fuertemente la presencia de hematoma neuroaxial es el dolor.

La prioridad es realizar un examen neurológico minucioso. Si los resultados del examen son diferentes al inicio del procedimiento y la historia clínica no revela ninguna causa que pueda ser determinada, se deben realizar diversos estudios radiológicos como mielografía, tomografía computada (TAC) y resonancia magnética nuclear (IRM), los cuales usualmente confirman el diagnóstico clínico^(24,26,27). Una condición neurológica previa del paciente no observada en la valoración preanestésica se puede encontrar en el período postanestésico como un evento nuevo. Así, el anestesiólogo que realiza cualquier técnica regional debe evaluar siempre las condiciones neurológicas preexistentes del paciente que incluyen déficit neurológico residual de cirugías previas (síndrome poslaminectomía, lesión de nervio periférico, etc.), eventos cerebrovasculares [EVC], traumatismos, defectos congénitos (espina bífida) y neuropatías diversas como se presente en el enfermo con diabetes mellitus, síndrome de la cauda equina o esclerosis múltiple.

El hematoma intraespinal se debe diferenciar del síndrome de la arteria espinal anterior, el cual se presenta sobre todo como parálisis flácida de las extremidades y leve déficit

sensorial⁽²²⁾. Otro diagnóstico a descartar es el absceso peridural, que habitualmente se presenta con fiebre y bacteriemia asociadas. En cirugía vascular periférica con daño a nervios, la lesión generalmente es unilateral^(19,24).

¿Cómo se tratan los hematomas neuroaxiales?

Para iniciar el tratamiento se debe tener en cuenta que el catéter peridural no se debe retirar, puesto que cualquier coágulo que se haya formado alrededor del mismo puede ser removido y así promover una mayor hemorragia. Se debe solicitar interconsulta inmediata a neurocirugía. Las infusiones peridurales deben ser suspendidas inmediatamente porque pueden contribuir a aumentar el volumen compresivo de los espacios epidural o subaracnoideo. Los factores de la coagulación también pueden estar potencialmente diluidos y promover así, la expansión del hematoma^(28,29).

Una vez que el diagnóstico se ha confirmado por IRM, el tratamiento es una laminectomía descompresiva de urgencia. Mientras se espera el tiempo para la cirugía, se debe dar seguimiento neurológico cada hora. Si la intervención quirúrgica se hace antes de las primeras ocho horas, el pronóstico será más favorable. El tratamiento conservador puede ser considerado solamente con base en la presentación clínica, es decir, en pacientes con síntomas leves y que demuestren una tendencia temprana y sostenida a la mejoría. Sin embargo, estos pacientes deben estar en observación y vigilancia continua⁽¹⁹⁾.

ANALGESIA Y ANESTESIA REGIONAL

¿Los resultados perioperatorios pueden mejorar con el uso de técnicas regionales comparadas con el uso de la anestesia general?

La evidencia indica que la técnica usada puede estar influenciada por factores del paciente y la práctica clínica; un análisis riesgo-beneficio tiene que realizarse por separado, de manera individualizada. El temor de una complicación mayor en la anestesia regional (AR) como el hematoma, no debe privar al paciente de este tipo de tratamiento cuando los beneficios superan los riesgos (Cuadro VI)⁽¹¹⁶⁾.

¿Existen implicaciones fisiológicas a considerar entre una punción epidural torácica y una punción lumbar, ya sea analgésica o anestésica que diferencien la preferencia de abordaje a puncionar?

Sí existen diferencias importantes que deben ser tomadas en cuenta, y más aún, en el escenario clínico de un paciente que se encuentra en tratamiento con algún FMC lo cual se comenta en el cuadro VII⁽¹¹⁶⁾.

Cuadro VI. Procedimientos quirúrgicos y obstétricos en los cuales un bloqueo neuroaxial central puede mejorar los resultados perioperatorios en comparación con la anestesia general.

Procedimiento	Tipo de BNC	Ventaja potencial del BNC en comparación con AG u opioides	Beneficio en el dolor, morbilidad o mortalidad	Evidencia
Dolor intraoperatorio (combinado con AG si es necesario)	AED	Previniendo el dolor postoperatorio temprano	Confort	1A
Dolor intraoperatorio (combinado con AG si es necesario)	BSA	Reduce la necesidad de anestésicos y analgésicos	Morbilidad	1A
Dolor obstétrico severo (después de BNC o BNC+AG para cirugía)	AED	Alivio óptimo del dolor	Confort	1A
Dolor obstétrico severo (después de BNC o BNC+AG para cirugía)	ASC/BSA	Mejora el Apgar y el pH neonatal	Morbilidad	1A
Alivio del dolor posoperatorio (después de BNC o BNC+AG para cirugía)	AED	• Reduce el dolor postoperatorio principalmente en el movimiento	Confort/Morbilidad	1A
		• Movilización y recuperación gastrointestinal temprana	Morbilidad/mortalidad	1A
		• Reduce la incidencia de eventos cardiovasculares y de falla renal	Morbilidad/mortalidad	1A
		• Reduce el riesgo de falla respiratoria	Morbilidad	1A
		• Reduce el riesgo de dolor crónico después de la cirugía	Morbilidad	1A
Cesárea	BSA/EDA	• Evitar complicaciones en la vía aérea de la madre	Morbilidad	2B
		• Reduce la mortalidad materna	Mortalidad	3
Histerectomía	BSA	Menor riesgo de dolor crónico postoperatorio	Morbilidad	2C
RTUP	BSA	Detección y tratamiento temprano del síndrome de RTUP	Mortalidad	2B
Cirugía vascular: Aorta abdominal y de miembros inferiores	EDA/BSA	Reduce el riesgo de oclusión del injerto, complicación pulmonar o complicación renal	Morbilidad	1A
Alternativa de AG en pacientes con riesgo moderado a severo en cirugía no cardíaca	BSA/EDA	• Reduce el riesgo de complicaciones cardiopulmonares	Morbilidad	1A
		• Reduce la mortalidad a los 30 días	Mortalidad	1A
Tetraplejía + operación en la región pélvica	BSA/ EDA	Inhibición de la hiperreflexia simpática	Morbilidad/ mortalidad	2A 2C 2C

AG= anestesia general; BNC= bloqueo neuroaxial central; AED= anestesia epidural BSA: bloqueo subaracnoideo; RTUP= resección transuretral de próstata; ASC= Analgesia subaracnoidea continua.

Cuadro VII. Diferencia entre los efectos de una punción anestésica/ analgésica epidural lumbar y torácica.

Efecto de la anestesia/analgesia epidural a dosis bajas de anestésico local y opioide			
Efecto sobre	Torácico	Lumbar	Grado de Evidencia
Arterias coronarias	Dilatación	Constricción (compensatoria)	1B
Índice de aporte/demanda de oxígeno miocárdico	Elevado	Bajo	1B
Eventos isquémicos miocárdicos postoperatorios	Disminuidos	Pueden incrementarse	2A
Función pulmonar postoperatoria	Mejora	No se afecta	1B
Función vesical y movilidad de piernas	No se afecta	Se deteriora	1A

¿Qué consideraciones se deben tener en pacientes que son sometidos a cirugía con anestesia regional bajo el efecto de un AINE?

No existe evidencia del aumento del riesgo de sangrado en pacientes con inhibidores de la ciclooxigenasa después de una anestesia regional por sí solos. Sin embargo, existen estudios que demuestran que un AINE, en combinación con otros fármacos que alteran la coagulación, sí aumenta el riesgo de sangrado durante una técnica anestésica regional. Sería recomendable seguir el tiempo de seguridad que indica el cuadro VIII. Se requieren más evidencias para determinar tipo, cantidad y tiempo de ingesta para relacionarlo con alteraciones en el sangrado (NE: 2B)⁽¹¹⁾.

¿Cuáles son los intervalos de seguridad para suspender e iniciar los FMC antes y después, respectivamente, de una punción del neuroeje?

Existen recomendaciones en el cuadro IX sobre el intervalo de seguridad para suspender e iniciar los FMC. En el cuadro X se menciona sobre el tratamiento antihemostático y su efecto cuando está indicado el bloqueo neuroaxial central para heparinas, inhibidores Xa, AVK, inhibidores plaquetarios, trombolíticos, inhibidores de proteína C e inhibidores de trombina. Este cuadro incluye los intervalos mínimos de tiempo de seguridad entre la última dosis de los fármacos y el bloqueo neuroaxial, y entre el bloqueo neuroaxial y la primera dosis del fármaco. Estas mismas recomendaciones se aplican a la manipulación o retiro del catéter. Los pacientes con retraso en la eliminación farmacológica (ej. daño renal) pueden requerir un intervalo mayor de tiempo y las combinaciones de fármacos antihemostáticos incrementan el riesgo de sangrado. En el cuadro X toda la evidencia es grado 2B.

¿Cuál es el tiempo de inicio de la primera dosis, específicamente con dalteparina o enoxaparina para tromboprolaxis después de cirugía?

Cuadro VIII. Efecto antiagregante y tiempo de seguridad de los AINE.

Fármaco	Efecto antiagregante	Tiempo de seguridad
Ácido acetilsalicílico	Importante	7 días
Piroxicam	Importante	7 días
Tenoxicam	Importante	7 días
Lornoxicam	Sin datos	48 horas
Meloxicam	Débil	12 horas*
Indometacina	Importante	3 días
Acemetacina	Sin datos	3 días
Progumetacina	Sin datos	3 días
Ketorolaco	Importante	48 horas
Tolmetina	Sin datos	24 horas
Ibuprofeno	Moderado	24 horas
Naproxeno	Moderado	24 horas
Nabumetona	Débil	2 días
Ketoprofeno	Moderado	12 horas
Butibufeno	Sin datos	Sin datos
Fenbufeno	Importante	Sin datos
Flurbiprofeno	Importante	3 días
Fenoprofeno	Moderado	24 horas
Dexketoprofeno	Sin datos	24 horas
Diclofenaco	Moderado	24 horas
Salsalato	Débil o nulo	24 horas
Diflunisal	Débil	12 horas
Fosfosal	Sin datos	12 horas
Ácido mefenámico	Moderado	12 horas
Meclofenámico	Sin datos	12 horas
Floctafenina	Sin datos	12 horas
Niflúmico	Sin datos	12 horas
Paracetamol	Débil	12 horas
Fenazopiridina	Sin datos	12 horas
Propacetamol	Débil	12 horas
Propifenazona	Sin datos	12 horas
Metamizol	Débil	12 horas
Fenilbutazona	Sin datos	12 horas
Clonixinato de lisina	Sin datos	12 horas
Nimesulida	Moderado	24 horas
Celecoxib	Nulo	-
Valdecoxib	Nulo	-
Parecoxib	Nulo	-

* Poseen vida media plasmática de eliminación prolongada, pero con débil o nulo efecto antiagregante. Por lo tanto, pueden ser mantenidos hasta 12 horas antes de aplicar el procedimiento. Modificado de: Rev. Soc. Esp. Dolor. 2001;8:337-348⁽¹⁰⁾.

Cuadro IX. Intervalo de seguridad para suspender o iniciar los fármacos modificadores de la coagulación (antes y después) de una punción.

Fármaco modificador de la coagulación	Fármaco → BNC o manipulación de catéter	NE	BNC o manipulación de catéter → Fármaco	NE
Heparina/inhibidores de Xa (HBPM)				
- ≤ 5,000 U (70 U/kg/día)	- 4 h, TTPa y plaquetas normales*,	- 2C ^P	- 1 h [±]	- 2C
- ≥ 5,000 U (70 a 100 U/kg/día)	- 4 h, TTPa y plaquetas normales*, ⁺	- 2C ^P	- 6 h [±] recomendadas,	
- > 100 U/kg/día	- 4 h, TTPa y plaquetas normales*, ⁺	- 2C ^P	1 a 2 h en la práctica común	
			- 6 h [±] recomendadas, iniciar EDA noche previa a la cirugía [±]	- 2C
HBPM (enoxaparina o dalteparina)				
- ≤ 5,000 U o < 40 mg/día	- 10 h §	- 2C ^P	- 6 h [¶] recomendadas,	- 2C ^P
- > 5,000 U o > 40 mg/día	- 24 h	- 2C ^P	2 a 4 h en la práctica común	- 2C ^P
			- 6 h [¶] recomendadas, 2 a 4 h en la práctica común	
Fondaparinux ≤ 2.5 mg/día (Xa+at)	36 h	- 2C ^P	6h	- 2C ^P
Rivaroxaban (pi/oral) (Xa)	18 h	- 2C	6h	- 2C
Apixaban (pi/oral-Xa inh)	No hay datos		6h	- 2C
Antagonistas de la vitamina K Warfarina o acenocumarol	(1 a 4 días, dosis dependiente) INR ≤ 1.4-2.2	- 2C	Volver a comenzar después de retirar el catéter	- 2C
Inhibidores de plaquetas Ácido acetilsalicílico (ASA)	- 12 h en pacientes con prevención secundaria** - 3 días en otros (1 semana a dosis de > 1 g/día)	- 2C - 2C ^P	- Reanudar lo antes posible después de la cirugía - Reanudar después de la cirugía	- 2C
Dipiridamol	No hay intervalo requerido	2C ^P	No hay intervalo requerido	2C
AINE's		2C ^P	2 h ^{**}	2C
Clopidogrel	5 días ^{**}	2C ^P	Después de retirar el catéter	2C
Ticlopidina	5 días ^{**}	2C ^P	Después de retirar el catéter	2C
Prasugrel	Probablemente 5 días, no hay suficiente experiencia para recomendaciones	2C ^P	Después de retirar el catéter	2C

BNC= Bloqueo neuroaxial continuo, NE: nivel de evidencia, EDA: Anestesia epidural
RG= grado de recomendación, se basa en la opinión de expertos, en algunos casos en los datos de farmacocinética (^P); HBPM= heparina de bajo peso molecular.

*Después de 5 días de tratamiento con HBPM, conteo de plaquetas diario para descartar la trombocitopenia causada por la heparina.

+ Si la cirugía requiere uso de anticoagulante transoperatorio (> 5,000 U heparina o HBPM), considerar insertar un catéter epidural una noche previa.

± 1 a 2 h después de BNC, dosis I.V de 50 a 100 U/kg es una práctica común durante una cirugía vascular extracraneal. Sin embargo, un riesgo incrementado de sangrado es posible con una dosis de 70 a 100 U/kg.

§ Casos de emergencia con heparinas no fraccionadas de 2,500 U o HBPM 20 mg dos veces al día, y una fuerte indicación para SPA (porque el riesgo/beneficio es alto).

¶ El balance entre el riesgo de sangrado y trombosis es óptimo cuando se da la primera dosis 6 h después de finalizar la cirugía electiva en pacientes no trombogénicos (cirugía mayor en paciente con cáncer, cirugía prolongada en pacientes muy enfermos, cirugía en pacientes mayores de 75 años).

Cuadro X. Tratamiento antihemostático y su efecto cuando está indicado el bloqueo neuroaxial central

Fármaco antihemostático	Si está tomando el fármaco, qué procede sobre el bloqueo neuroaxial continuo o la manipulación del catéter	Si está con bloqueo neuroaxial continuo o se manipulará catéter y debe administrarse fármaco
<i>Fármaco antitrombótico</i>		
Estreptocinasa	24 h	Por lo menos 2 h, pero los coágulos no están completamente estabilizados hasta los 10 días, y el riesgo de sangrado se incrementa probablemente si algún antitrombótico se da antes de 10 días
Alteplasa	6 h	Por lo menos 2 h, pero los coágulos no están completamente estabilizados hasta los 10 días, y el riesgo de sangrado se incrementa probablemente si algún antitrombótico se da antes de 10 días.
Retepplasa	24 h	Por lo menos 2 h, pero los coágulos no están completamente estabilizados hasta los 10 días, y el riesgo de sangrado se incrementa probablemente si algún antitrombótico se da antes de 10 días
Tenecteplasa	No hay datos disponibles	
Proteína C activada		
Drotrecogina alfa activada	No hay datos disponibles	12 h
<i>Inhibidores de trombina (tratamiento de trombocitopenia y prevención de tromboembolismo venoso)</i>		
Dabigatrán	No hay datos disponibles	6 h
Bivalirudina	No hay datos disponibles	No hay datos disponibles
Argatrobán	No hay datos disponibles	No hay datos disponibles
Lepirudina	No hay datos disponibles	No hay datos disponibles
Epoprostenol	No hay datos disponibles	No hay datos disponibles

Puede ser de utilidad medir los niveles de fibrinógeno.

En la actualidad existe controversia en cuanto al tiempo de inicio idóneo para la administración en el postoperatorio de dalteparin o enoxaparina, por lo que se recomienda su uso dentro de las primeras 2 a 6 h posteriores a la cirugía sin incrementar el riesgo de sangrado y reduciendo el riesgo de trombosis (NE: 1B)⁽³¹⁾.

¿Cuáles son los valores recomendados del INR para bloqueo neuroaxial?

Los valores actuales gradúan tres niveles del INR para cada tipo de procedimiento anestésico, ya sea espinal o epidural, y se basan en un análisis de la síntesis del escenario clínico. Los valores se muestran en el cuadro XI con un (NE: 2C)⁽¹¹⁶⁾.

Dentro de la biometría hemática, ¿en términos de seguridad se puede considerar el conteo plaquetario dentro de la graduación de confort, morbilidad o mortalidad para realizar una técnica regional en el neuroeje?

Sí, es de tal importancia que se ha hecho más graduada (Cuadro XII)⁽¹¹⁶⁾. Cuando el paciente recibe terapia farmacológica múltiple existe tendencia al sangrado, de acuerdo a las interacciones farmacológicas, en leve, moderado y severo, por lo que se sugiere tomar en cuenta las recomendaciones señaladas en el cuadro XIII⁽¹¹⁶⁾.

¿Cuál es el tiempo necesario para suspender el tratamiento con un FMC previo a un procedimiento de anestesia regional?

No hay una regla estricta de en qué momento los AVK deben de ser suspendidos antes de cualquier procedimiento quirúrgico, por lo que la decisión depende de diversos factores como el grado de anticoagulación, el tipo de medicamento, la indicación del mismo, el tiempo entre la admisión hospitalaria y la cirugía y si no existen contraindicaciones para la administración de HNF. Las recomendaciones están resumidas en el cuadro IX (NE: 1A)⁽³²⁾.

Cuadro XI. Rangos recomendados de INR para bloqueo neuroaxial para diferentes niveles de beneficio para el paciente.

	Anestesia espinal en dosis única			Anestesia epidural o técnica mixta: espinal/epidural		
	Confort	Morbilidad	Mortalidad	Confort	Morbilidad	Mortalidad
INR (normal: 0.9 a 1.2)	≤ 1.4	1.5 a 1.8	< 1.9	≤ 1.2	< 1.6	< 1.9

Cuadro XII. Número aceptable de plaquetas funcionales para técnica regional del neuroeje.

	Anestesia espinal en dosis única			Anestesia epidural o técnica mixta: espinal/epidural		
	Confort	Morbilidad	Mortalidad	Confort	Morbilidad	Mortalidad
Cuenta de plaquetas x 10 ⁹ (normal 150 a 350)	< 100	< 50	< 30	< 100	< 80	< 50

Cuadro XIII. Tendencia al sangrado de acuerdo al uso simultáneo de varios fármacos modificadores de la coagulación: efecto aditivo.

HNF	1 a 3*					
HBPM	2* a 3	3				
AVK	2	3	3			
ASA (dosis baja)	1	2	2	3		
AINE	1	2	2	3	2	
Clopidrogel	2	3	3	3	3	3
Otros fármacos	Ninguno	HNF	HBPM	AVK	ASA	AINE

HNF: heparinas no fraccionadas; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; AVK: antagonistas de la vitamina K; ASA: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo;

1 = Leve, 2 = Moderado y 3 = Severo

*Dosis profiláctica (< 5,000 U/día SC). Dosis terapéutica (INR 2 a 3). Grado de la evidencia 2B

¿En cuánto tiempo debe aplicarse la anestesia neuroaxial de acuerdo con las dosis y horario de los FMC?

La anestesia regional neuroaxial no se aplicará hasta por lo menos dos vidas medias posteriores a la administración del anticoagulante (NE: 2B). La proporción riesgo/beneficio de la administración o suspensión del anticoagulante, así como de la administración de una anestesia regional deben individualizarse, considerando el tipo y dosis del anticoagulante, la técnica de anestesia regional empleada y los factores de riesgo del paciente (NE: 2B).

En caso de dejar un catéter para dosis subsecuentes, ¿en qué momento debe retirarse de acuerdo con las dosis de los FMC?

Las recomendaciones de colocación de la aguja/catéter y el retiro del catéter para evitar o prevenir la presentación del

hematoma se basa en el conocimiento de la farmacología (propiedades farmacocinéticas, vida media, dosis y el tiempo máximo alcanzado de concentración en plasma o la máxima actividad antitrombótica) de los FMC.

Los catéteres epidurales no deberán colocarse o retirarse hasta por lo menos dos vidas medias posteriores a la administración del anticoagulante (NE: 2B). Posterior al retiro del catéter o después de una punción hemorrágica (roja), la administración de la siguiente dosis de anticoagulante se basará en el tiempo de la actividad máxima (NE: 2B). Se vigilará al paciente desde las primeras horas hasta por lo menos 10 días después del retiro del catéter neuroaxial.

Se recomienda retirar el catéter hasta que hayan pasado al menos dos vidas medias de los anticoagulantes utilizados, debido a que después de dos vidas medias, sólo 25% de la medicación se mantiene activa⁽³³⁾. Posterior a este intervalo, se lleva a cabo una eliminación lenta de la concentración residual del fármaco.

Bloqueo de plexos y nervios periféricos para anestesia/analgesia regional

¿Existe algún riesgo en aplicar un bloqueo de plexo o de nervios periféricos en pacientes que están bajo tratamiento con fármacos que modifican la coagulación?

Este riesgo, en el momento actual, es indefinido aunque puede ser menor al que presentan los pacientes en los que se realiza un bloqueo espinal, pero las consecuencias del mismo tienen una menor morbilidad. Este riesgo varía de acuerdo al tipo de bloqueo que se realice, ya que los bloqueos superficiales como el axilar, femoral y del ciático poplíteo o del tobillo se pueden realizar con un riesgo menor o incluso en presencia de efecto de FMC (NE: 2A)⁽²⁾.

Para los bloqueos interescaletal, supraescapular, infraclavicular, paravertebral, ilioinguinal, del plexo lumbar o ciático a nivel proximal se deben seguir los mismos criterios que para un bloqueo espinal y seguir los tiempos de seguridad necesarios para cada fármaco (NE: 2A)⁽²⁾.

Las diferentes procedimientos en los que se ha reportado la presencia de un hematoma son: bloqueo femoral, supraclavicular, infraclavicular, axilar, ilioinguinal, femoral, ciático, intercostal y retroperitoneal (después de un bloqueo del compartimiento del psoas) o ilioinguinal; lo anterior indistintamente de la técnica de localización, ya que a pesar de utilizar ultrasonido se han presentado estas complicaciones (NE: 2C)⁽³⁾.

¿En qué tiempo debe aplicarse un bloqueo de nervio periférico o de plexo, o retirarse un catéter, de acuerdo con las dosis y horario de los FMC?

Es necesario tomar en cuenta los fármacos y los tiempos de seguridad que posee cada uno para poder llevar a cabo un bloqueo de los nervios periféricos, ya sea en dosis única o cuando se coloca un catéter para infusión continua y cuando se retira éste, debido a que los casos reportados se deben principalmente a no haber tomado en cuenta estos tiempos y haber retirado el catéter o realizado el bloqueo durante el tiempo de mayor efecto anticoagulante del fármaco utilizado (cuadro IX) (NE: 2A)^(3,34,36,37).

¿En presencia de qué fármacos se ha reportado un hematoma al realizar un bloqueo de nervios periféricos o de plexos?

Existen 13 reportes de caso sobre el tema, de los cuales los fármacos utilizados han sido: enoxaparina: cinco casos, warfarina: dos casos y con un caso: heparina intravenosa, ticoplidina, clopidogrel, aspirina, ácido mefenámico y diclofenaco (NE: 2C). Por lo tanto, se recomienda seguir los tiempos de

seguridad mencionados en el cuadro IX cuando se utilicen estos fármacos⁽³⁸⁻⁴⁵⁾.

GRUPOS ESPECIALES

Paciente cardíopata sometido a técnicas de anestesia regional

Introducción

Existe un gran interés en el uso de la anestesia epidural torácica en cirugía cardíaca debido a estudios experimentales⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾ y clínicos⁽⁵⁰⁻⁶⁵⁾ que sugieren que el bloqueo neuroaxial, por su efecto simpaticolítico reversible, tiene la capacidad de disminuir la respuesta al estrés quirúrgico y mejorar tanto el metabolismo miocárdico como la analgesia postoperatoria. La anestesia neuroaxial y las técnicas de analgesia no han gozado de gran popularidad en las operaciones de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC). Esto es principalmente debido al riesgo de hematoma y la posible lesión de la médula espinal cuando se usa heparina. Sin embargo, existen muchas ventajas de la anestesia epidural y espinal en la cirugía cardíaca. Hay evidencias que apoyan una mejoría en la estabilidad hemodinámica⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾, buena analgesia⁽⁷⁰⁻⁷³⁾, extubación traqueal temprana⁽⁷⁴⁾, mejor función pulmonar⁽⁵⁹⁾, aumento de la perfusión coronaria⁽⁶¹⁾, disminución de la isquemia⁽⁷⁵⁾, mejor función ventricular⁽⁶⁰⁾ y mejor perfil metabólico⁽⁷⁶⁾.

Heparinización durante la circulación extracorpórea

Existe controversia en relación al riesgo-beneficio de la anestesia neuroaxial y la analgesia en los pacientes sometidos a heparinización durante la circulación extracorpórea. Algunos reportes de series pequeñas han sido publicados, dos de éstos son revisiones retrospectivas en cirugía cardíaca pediátrica incluyendo a un total de 250 pacientes, y no reportaron hematomas^(77,78). En estos pacientes, el bloqueo se efectuó después de la inducción de la anestesia general, una hora antes de la heparinización completa. En contraste con la experiencia en adultos en cirugía de revascularización coronaria en la que se coloca el catéter epidural en la tarde anterior a la cirugía, Sánchez y Nygard⁽⁷⁶⁾ reportaron una serie prospectiva de 558 pacientes sin complicaciones. A pesar de estos datos, el debate continúa sobre las ventajas del riesgo/beneficio de esta técnica^(79,80). Recientemente, la técnica ha sido valorada en la cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea^(81,82). En un estudio de 50 pacientes, Priestley y cols.⁽⁸³⁾ reportaron mejor analgesia postoperatoria y una extubación más temprana, aunque no hubo diferencia en el tiempo de estancia en el hospital. Aunque no reportaron hematomas, los autores observaron que el uso de la analgesia epidural torácica durante la cirugía de revascularización

coronaria es controversial porque la necesidad de anticoagulación que se necesita durante la cirugía cardíaca conlleva el riesgo de una rara pero seria complicación de una lesión de la médula espinal debida a un hematoma epidural. En la actualidad, se ha publicado un caso de hematoma espinal asociado a heparinización completa durante la circulación extracorpórea⁽⁸⁴⁾. Un artículo de revisión ha recomendado ciertas precauciones que deben ser tomadas en cuenta para disminuir el riesgo⁽⁸⁵⁾:

1. El bloqueo neuroaxial debe evitarse en pacientes que se sabe están anticoagulados por cualquier causa.
2. La cirugía se debe posponer 24 horas, cuando hay punción traumática.
3. El tiempo entre el bloqueo y la heparinización completa debe ser mayor a 60 minutos.
4. Se debe monitorizar la aplicación de la heparina y la protamina.
5. Los catéteres epidurales se deben retirar con coagulación normal y los pacientes se deben vigilar por signos y síntomas de formación de hematoma durante 24 horas.

Estas recomendaciones deben ser tomadas en cuenta, así como la práctica de colocar el catéter epidural 24 horas antes de la cirugía. Ho y cols. calcularon el riesgo de hematoma en un análisis matemático complejo de la probabilidad de predecir un evento (basados en un total de 4,583 epidurales y 10,840 espinales que se reportaron sin complicación), y encontraron 1:1,528 para epidural y 1:3,610 para espinales⁽⁸⁶⁾.

Cirugía cardíaca

La evidencia para analgesia epidural torácica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca sigue siendo controversial y la mayoría de los estudios demuestran una mejoría en la función pulmonar, mejor analgesia y menos arritmias, pero no hay disminución en el tiempo de estancia en la terapia intensiva, en el tiempo de alta hospitalaria, en la probabilidad de infarto del miocardio y en la mortalidad^(87,88). El beneficio obtenido debe ser valorado cuidadosamente contra los resultados potencialmente catastróficos de un hematoma epidural. En muchos centros cardiológicos, la aspirina (AAS) y el clopidogrel se usan en conjunto con la heparinización, aumentando el riesgo asociado al retiro del catéter. Cuando los pacientes no son extubados en la sala de operaciones, la valoración neurológica se retrasa, y cuando no se detecta una compresión medular disminuye la probabilidad de la evacuación temprana del hematoma y la esperanza de una recuperación neurológica completa. En los pacientes tratados con inhibidores plaquetarios para prevención secundaria de eventos tromboembólicos (AAS, clopidogrel o ticlodipina),

éstos deben ser interrumpidos sólo durante el día de la cirugía en pacientes con cardiopatía isquémica (NE: 1B).

La analgesia con una dosis única subdural de opiáceos disminuye el riesgo de sangrado neuroaxial comparado con la colocación de un catéter, pero se debe efectuar el bloqueo en el momento de la cirugía y no horas antes. Debido a que el bloqueo neuroaxial en cirugía cardíaca no tiene efectos importantes sobre la morbilidad y la mortalidad y tiene un riesgo significativo, es comprensible la controversia de que si las técnicas de anestesia espinal y epidural están justificadas completamente o tal vez deben ser abandonadas en este particular grupo de pacientes (NE: 2B)⁽⁸⁹⁾.

Bloqueo neuroaxial en pacientes con heparina intravenosa

Ruff y Dougherty reportaron que la administración intravenosa de heparina o el uso de AAS se asoció significativamente a una mayor frecuencia de hematoma espinal cuando se efectuaba antes de una hora una punción lumbar diagnóstica⁽⁹⁰⁾. La mayoría de los investigadores en cirugía cardíaca y vascular han acordado en posponer la administración de heparina sistémica a un mínimo de 60 minutos después de una instrumentación neuroaxial. La observación de que una punción traumática se asociaba con hematoma⁽⁹¹⁾ logró la recomendación de la mayoría de los autores de posponer la cirugía 24 horas en el caso de una punción roja o traumática y que el catéter epidural se coloque el día anterior a la cirugía. Se sabe que la administración de heparina sistémica también posee el riesgo de hematoma cuando se coloca o cuando se retira el catéter epidural⁽⁹²⁾.

Bloqueo neuroaxial en pacientes con heparina subcutánea

El uso de heparina no fraccionada subcutánea (SC) para tromboprolifaxis, al parecer no aumenta el riesgo de hematoma después de un bloqueo neuroaxial⁽⁹³⁾. Se recomienda que cuando sea posible, la heparina SC se inicie después del bloqueo neuroaxial para disminuir al máximo el riesgo de hematoma. El efecto sistémico pico se logra aproximadamente dos horas después de la inyección.

Inhibidores de la agregación plaquetaria

Ácido acetilsalicílico (aspirina) y riesgo de sangrado

Aun con una sola dosis, el AAS produce inhibición irreversible de la función plaquetaria como resultado de la inhibición de la ciclooxigenasa. Debido a la falta de núcleo, las plaquetas no son capaces de sintetizar nueva ciclooxigenasa, así que el efecto persiste por toda la vida de las plaquetas, usualmente de 7 a 10 días. Sin embargo, la médula ósea normal puede

reemplazar más de 30% de las plaquetas en 3 a 4 días. Con una cuenta normal de plaquetas es suficiente para regresar la hemostasia a la normalidad. En cirugía cardíaca, el riesgo de sangrado severo aumenta 1.4 veces, lo que hace al AAS menos importante que la duración de la circulación extracorpórea y la presencia de insuficiencia renal⁽⁹⁴⁾.

Clopidogrel

Después de la administración oral de clopidogrel (75 mg) el efecto máximo de inhibición plaquetaria se observa entre los 3 a 7 días o aproximadamente 12 ó 24 horas después de un bolo inicial de 300 a 600 mg. La recuperación de la función plaquetaria ocurre 6 a 7 días después de la última administración de clopidogrel⁽⁹⁵⁾, así que la anestesia neuroaxial sólo se puede efectuar por lo menos siete días después de suspender el medicamento (evidencia 2A, nivel C).

Paciente cardíopata

¿Cuáles son las consideraciones que se deben tomar en cuenta en el paciente cardíopata bajo anestesia regional?

Pacientes sometidos a cirugía cardíaca

La morbilidad y mortalidad cardíacas postoperatorias continúan siendo un considerable riesgo para los pacientes sometidos a cirugía. La analgesia epidural postoperatoria (AEP) tiene efectos benéficos en el pronóstico de estos pacientes. Su uso en pacientes cardíopatas de alto riesgo sigue siendo controversial. Ningún estudio ha mostrado que la analgesia epidural disminuya el infarto miocárdico postoperatorio (IMP) o incluso de la muerte (NE: 1A)⁽⁹⁶⁾. Sin embargo, en un metaanálisis se describió que cuando la AEP continúa por más de 24 h reduce el IMP o la muerte intrahospitalaria. En un subgrupo de analgesia epidural torácica se demostró una reducción significativa del IMP. La reducción del IMP en 40% en pacientes con analgesia epidural torácica es consistente con el grado de beneficio en las recientes revisiones sistemáticas. Esta demostración es importante porque muchos pacientes de alto riesgo no toleran el uso de beta bloqueadores o bloqueadores alfa-adrenérgicos (NE: 1A)⁽⁹⁶⁾.

El uso de AEP reduce la intensidad del dolor, el tiempo de extubación traqueal y mejora la función respiratoria y el flujo sanguíneo coronario. El mayor argumento contra el uso de la AEP en los pacientes de revascularización es el raro, pero potencialmente letal, efecto adverso del hematoma y/o absceso epidural llevando a la paraplejía. La incidencia exacta del hematoma es difícil de estimar, aunque recientes estudios describen la incidencia de 1 en 1,500 a 2,000. En pacientes cardíopatas se estima matemáticamente entre 1 en 1,500 y 1

en 3,500 en bloqueos epidurales y espinales, respectivamente. Se debe ser escrupuloso para asegurar la coagulación normal antes de la inserción/inyección y después de la manipulación y remoción de los catéteres, el tiempo de heparinización al momento de la cirugía (por lo menos una hora después de la inserción) y posponer la cirugía en caso de inserción difícil o punción roja; todos los pacientes deben ser revisados dos veces al día durante un período de tres días después de haber retirado el catéter (NE: 2C)⁽⁹⁷⁾.

Al colocar catéteres torácicos (T2-3 o T1-2) en pacientes sometidos a revascularización coronaria con circulación extracorpórea (CEC), al realizar el retiro del mismo al cuarto día, hasta 75% de los pacientes fueron extubados en el quirófano y no hubo incidencia de hematomas espinales. La heparina no disuelve el coágulo ya formado, pero puede prevenir la formación de uno nuevo. Al parecer, una hora parece ser tiempo suficiente para controlar un sangrado venoso ocasionado por la aguja de Tuohy Núm. 18 (NE: 2C)⁽⁹⁸⁾.

La analgesia epidural torácica puede ser considerada en las siguientes tres condiciones:

1. Isquemia miocárdica en una cirugía de revascularización incompleta;
2. Función pulmonar deteriorada que dificulte el destete del ventilador, y
3. Dependencia crónica a opioides, en los cuales el manejo del dolor puede ser de difícil control.

Se realizó un metaanálisis encontrando que la analgesia epidural proporciona una analgesia postoperatoria con diferencia estadísticamente significativa superior, comparada con la analgesia intravenosa controlada por el paciente, incluso para todos los tipos de cirugía y de dolor, aunque la analgesia epidural presentó una mayor incidencia de náusea y vómito (NE: 1A)⁽⁹⁹⁾. La hipotensión secundaria al bloqueo simpático ha empezado a considerarse para el buen pronóstico de los pacientes. Los análisis estadísticos sólo concluyen que existe una asociación entre hipotensión y bloqueo epidural torácico con el uso de calcio antagonistas, en pacientes con IMC elevado o de sexo femenino (NE: 2A)⁽¹⁰⁰⁾.

Fármacos modificadores de la coagulación en la paciente embarazada de alto riesgo

Las gestantes cursan con un estado de hipercoagulación durante el embarazo debido a un incremento en el fibrinógeno, por lo tanto, están en riesgo de padecer una TVP o TEP con cifras hasta del doble de las pacientes no embarazadas (NE: 2C). La anestesia neuroaxial disminuye el riesgo de estas patologías porque los anestésicos locales usados en ella favorecen la hemostasia al disminuir la agregación plaquetaria y porque

después del parto aumentan los activadores del plasminógeno y el endotelio venoso hasta tres días después del mismo (NE: 2C). Todo lo anterior es una justificación suficiente para aplicar esta anestesia en las embarazadas aun y cuando estén recibiendo FMC siguiendo las recomendaciones emitidas en la presente guía.

La principal patología que requiere tratamiento anticoagulante es la TVP que incluye tromboflebitis superficial y profunda, TEP, tromboflebitis pélvica séptica y trombosis. Los tres componentes de la tríada de Virchow (estasis venosa, daño endotelial y un estado hipercoagulable) están presentes durante el embarazo normal (NE: 2C). La estasis venosa es el resultado de la disminución del tono venoso, obstrucción del flujo venoso por el útero grávido y una menor movilidad. El daño endotelial de las venas pélvicas puede producirse por hipertensión venosa. El estado hipercoagulable es causado por el aumento de los niveles de factores procoagulantes como el VII, VIII, X, factor de von Willebrand y un pronunciado aumento de fibrinógeno (NE: 1A)⁽¹²⁾. También hay una resistencia adquirida a la proteína C, una disminución en los niveles de las proteínas y deterioro de la plasmina activada durante el embarazo. Estos cambios en el sistema de coagulación comienzan con la concepción y volverán a su estado basal hasta aproximadamente ocho semanas después del parto (NE: 2C). Estos cambios funcionan como un mecanismo para proteger a las mujeres de hemorragia durante un aborto, el parto, la cesárea y el puerperio.

También están las pacientes embarazadas que cursan con trombofilias. Dentro de las heredadas se encuentra la mutación del factor V Leiden y la del gen G20210A. Las trombofilias adquiridas son las más comunes, principalmente el síndrome de antifosfolípidos. Las pacientes cardiopatas embarazadas que tienen una prótesis valvular y que se manejan con diferentes regímenes de anticoagulación con el propósito de mantener el equilibrio entre dos riesgos principales: el de morbilidad materna por tromboembolismo o hemorragia y el de embriopatía fetal y/o su pérdida (NE: 1C). Por último, se presenta con menos frecuencia la paciente que logra un embarazo con alguna de las técnicas de reproducción asistida y que desarrolla el síndrome de hiperestimulación ovárica con un riesgo aumentado de trombosis a diferentes niveles (NE: 2C).

¿Qué factores aumentan el riesgo de hematoma peridural en la paciente embarazada?

Los cambios mecánicos y anatómicos del embarazo producidos por el crecimiento uterino provocan compresión del espacio peridural, causando ingurgitación de los vasos de este espacio y, por lo tanto, más factibilidad para la presentación de una punción hemática o «roja» y de un hematoma peridural (NE: 1C/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾, además de una disminución en el número las plaquetas o de su función, por lo que es recomendable

realizar conteo plaquetario perioperatorio, principalmente en los casos de pacientes con preeclampsia-eclampsia, síndrome de HELLP y otros desórdenes relacionados con coagulopatías (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. No ha sido determinado un conteo plaquetario específico predictivo de complicaciones anestésicas neuroaxiales, aun cuando las revisiones sistemáticas recomiendan que los valores mínimos deben estar entre 75,000 y 100,000 plaquetas por mm³ (NE: 1C/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

¿Está contraindicada la anestesia regional en la paciente embarazada de alto riesgo con FMC?

No está contraindicada, y en ausencia de grandes series de técnicas neuroaxiales en la población obstétrica, se ha sugerido que las guías de práctica clínica nacionales e internacionales, derivadas en general de pacientes quirúrgicos anticoagulados, sean aplicadas a la paciente obstétrica (Cuadros VI y IX) (NE: 1A/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

Con relación al parto, éste está contraindicado y la cesárea es el procedimiento quirúrgico de elección para evitar hemorragia cerebral en el recién nacido, al cual se debe aplicar vitamina K al nacimiento.

¿Cuál es el manejo anestésico de la paciente con embarazo de alto riesgo que recibe antiagregantes plaquetarios?

Los antiinflamatorios no esteroideos por sí solos, no tienen un riesgo significativo para desarrollar hematoma espinal en pacientes que reciben anestesia espinal o peridural (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. Se debe permitir la recuperación de la función plaquetaria antes de la anestesia regional después de la administración de la ticlopidina, clopidogrel y antagonistas de los receptores de plaquetas GP IIb/IIIa (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

El tiempo de agregación normal de las plaquetas después de la interrupción del tratamiento es de 14 días para la ticlopidina, 5 a 7 días para clopidogrel y 7 a 10 días para prasugrel (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. Para los inhibidores plaquetarios GP IIb/IIIa, los intervalos de duración son de 8 h para eptifibatid y tirofiban y 48 horas para abciximab (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. Se incrementa el riesgo de complicaciones por sangrado cuando se administran junto con anticoagulantes como HNF y HBPM (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

¿Cuál es el manejo anestésico y las recomendaciones a seguir de la paciente embarazada de alto riesgo que recibe anticoagulantes orales?

Suspender la anticoagulación oral y verificar la normalización del TP durante los primeros 3 a 5 días después de la suspensión y antes del bloqueo neuroaxial (NE: 1A/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. Sustituir con fármacos heparinoides y luego suspenderlos de acuerdo a lo mencionado en el cuadro IX. Sólo hasta cumplidos estos

requisitos se indicaría la anestesia neuroaxial, preferentemente decidir la aplicación de un bloqueo subaracnoideo con punción única, atraumática y aguja con «punta de lápiz» # 27, evitando la aguja de Touhy y el catéter peridural por su grosor. Sin embargo, en España principalmente y en México, el bloqueo peridural con catéter continuo sí se indica después de efectuadas las recomendaciones. En resumen, se debe individualizar a la paciente para decidir qué anestesia es la idónea para su caso en particular (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

Además, se recomienda supervisar diariamente el TP y el INR (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾ y retirar el catéter neuraxial cuando el INR sea menor a 1.5 con el fin de asegurarse que los niveles adecuados de todos los factores dependientes de vitamina K están presentes (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

No hay ninguna recomendación definitiva para efectuar el retiro del catéter peridural en pacientes con INR mayor de 1.5 a 3.0 (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. El retiro del catéter peridural debe hacerse con cautela y se debe evaluar el estado neurológico, inicialmente cada dos horas y luego cada 12 horas hasta que el INR se haya normalizado (NE: 1C/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. En pacientes con un INR mayor de 3 y donde la warfarina debe ser continuada, no hay ninguna recomendación consistente que pueda hacerse para retirar el catéter peridural. Se ha mencionado, por ejemplo, la reversión parcial o completa del efecto anticoagulante, o la interrupción del tratamiento con warfarina con recuperación espontánea de la hemostasia, también puede ser útil la vigilancia de los niveles de factores individuales; en resumen, se debe individualizar el paciente (NE: 2C/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

¿Cuál es el manejo perioperatorio en la paciente con embarazo de alto riesgo que recibe anestesia neuroaxial y se encuentra en tratamiento con HBPM?

El manejo perioperatorio de la paciente que recibe HBPM requiere coordinación y comunicación entre el personal médico (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. En el período preoperatorio se sugiere realizar la técnica neuroaxial por lo menos de 10 a 12 horas después de la última dosis para trombotprofilaxis y 24 horas después de la última dosis terapéutica (NE: 1C/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾. En el período postoperatorio, cuando se dosifica dos veces al día, la primera dosis de HBPM se debe administrar 24 horas después del procedimiento quirúrgico, independientemente de la técnica anestésica que se haya aplicado y sólo administrarse en presencia de hemostasia adecuada (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

El retiro del catéter peridural debe realizarse por lo menos dos horas antes de iniciar la administración de HBPM. Cuando la dosis es cada 24 horas, se debe retirar el catéter entre 6 a 8 h previo al inicio de la HBPM (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

¿Cuál es el manejo anestésico de la paciente con embarazo de alto riesgo que recibe heparina no fraccionada?

La anestesia neuroaxial es aceptable con las siguientes recomendaciones⁽¹⁰⁰⁾: La heparina debe suspenderse de 4 a 6 horas antes de la anestesia, parto y/o cirugía. Si es necesario administrar heparina, se debe atrasar una hora después de la colocación del catéter peridural. La anticoagulación prolongada aumenta el riesgo de formación de hematoma espinal, especialmente si se combina con otros anticoagulantes o trombolíticos (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

Cuando se inicia anticoagulación sistemática y si se encuentra colocado un catéter peridural, se debe retrasar su retiro de 2 a 4 h después de suspender la administración de heparina y de evaluar el estado de coagulación (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

Se debe retirar el catéter peridural una hora antes de una administración subsecuente de heparina. No existe contradicción para el uso de técnicas neuraxiales durante la administración de heparina estándar subcutánea a dosis totales menores de 10,000 unidades diarias. El riesgo de hematoma espinal con dosis subcutáneas mayores diarias aún no está claro. Se debe evaluar de forma individual e implementar monitoreo neurológico continuo (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

El recuento de la serie plaquetaria está indicado para pacientes que reciben heparina subcutánea durante un período mayor a 5 días (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

¿Cuál es la conducta a seguir en casos de urgencia, con la paciente embarazada que recibe anticoagulantes orales?

No se recomienda la anestesia neuroaxial por el alto riesgo en la producción de hematomas. En caso de que esté contraindicada la anestesia general, se recomienda transfundir de 3 a 5 unidades de plasma fresco, complejo de concentrado de protrombina o factor VIIa recombinante hasta mejorar el INR y que sea menor de 1.5, para indicar la anestesia neuroaxial (recomendación CGE).

No se recomienda el uso de vitamina K ya que incluso administrada por vía endovenosa completa su acción en más de 12 y hasta 24 horas, tiempo que resulta excesivo e inútil para resolver un problema de urgencia y además puede prolongar la instalación de la anticoagulación en el postoperatorio (NE: 1B/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾, sin embargo en la práctica diaria, la mayoría de los anestesiólogos clínicos, hematólogos, internistas y cirujanos sí la administran en dosis desde 5 mg si no hay sangrado y hasta en 25 a 50 mg si hay hemorragia franca o se planea no usar más los anticoagulantes orales (NE: 2C/ASRA)⁽¹⁰⁰⁾.

Paciente con dolor crónico bajo tratamiento con FMC

Es considerado un problema de salud pública que afecta a 27% de la población general y México no es la excepción⁽¹⁰²⁾. Su presencia interfiere con la capacidad funcional del individuo, afecta a los sistemas de salud, y su prevalencia se asocia al

incremento en la edad⁽¹⁰³⁾. El tratamiento del dolor crónico incluye diversas intervenciones ya sea farmacológicas o no farmacológicas; entre estas últimas se encuentra el intervencionismo.

¿Cuáles son los procedimientos realizados con mayor frecuencia en los pacientes anticoagulados que requieren atención médica por dolor crónico?

Los procedimientos neuroaxiales para el alivio del dolor.

¿Cuáles son los eventos adversos reportados en los pacientes anticoagulados que requieren atención médica por dolor crónico?

El hematoma epidural y las lesiones neurológicas fueron las tendencias documentadas más frecuentemente. En este sentido, las recomendaciones sobre la realización del procedimiento, prevención y resolución de complicaciones deberán ser concordantes a las sugeridas para el abordaje anestésico neuroaxial. De igual forma, dada la limitación respecto a estudios que documenten otro tipo de abordajes invasivos, se requiere generar líneas de investigación que evalúen este tipo de eventualidades en este grupo poblacional.

Pacientes pediátricos

El sistema de coagulación es complejo y sufre cambios durante la edad pediátrica, donde diversos estudios confirman las diferencias cuantitativas y cualitativas de los factores e inhibidores de la coagulación con la edad. En los últimos años, el diagnóstico de enfermedad tromboembólica en población pediátrica se ha incrementado, sin embargo, no existen estudios aleatorizados en el manejo de este tipo de pacientes y las guías de manejo son extrapoladas de la población adulta⁽¹⁰⁴⁾.

La epidemiología de la ETV es muy diferente de la observada en población adulta. Los pacientes pediátricos con deficiencia de antitrombina III, proteína C o S y usualmente no presentan trombosis sino hasta la adolescencia. En forma similar, la trombosis asociada a factores de riesgo secundarios ocurre en forma menos frecuente en pacientes pediátricos. Se piensa que esta protección está dada por los cambios propios de la edad en el sistema de coagulación y anticoagulación⁽¹⁰⁵⁾.

La enfermedad tromboembólica en niños ha presentado un incremento en su prevalencia o posiblemente en su diagnóstico, debido a un mejor conocimiento de la fisiología y mejoras en los análisis de laboratorio. La incidencia reportada es variable de acuerdo a los diferentes grupos de estudio, variando de 0.07 a 0.14/10,000 y en niños hospitalizados se incrementa a 5.3/10,000⁽¹⁰⁶⁾. Los eventos de ETV se presentan más frecuentemente en menores de un año y en adolescentes; estas dos subpoblaciones representan 70% de los eventos de ETV⁽¹⁰⁹⁾.

Existen ciertas condiciones que incrementan la susceptibilidad de un niño a desarrollar trombosis, entre las cuales se encuentran el uso de catéteres, cáncer (principalmente la leucemia linfoblástica aguda) y alteraciones congénitas como deficiencia de proteína C o S⁽¹⁰⁶⁾. Así mismo, derivado de la atención médica pediátrica de tercer nivel (colocación de catéteres, cirugía compleja), cada vez es mayor el número de niños que requieren terapia antitrombótica⁽¹⁰⁹⁾.

Los factores de riesgo pueden ser congénitos o adquiridos⁽¹⁰⁹⁾. Los adquiridos incluyen infecciones (VIH, varicela), cáncer, fármacos (quimioterápicos, esteroides), trauma, cirugía y colocación de catéteres venosos centrales. Dentro de los factores de riesgo en adolescentes destacan la obesidad, el tabaquismo y el uso de anticonceptivos orales. Los pacientes con alteraciones congénitas no son objetivo de este documento.

En el paciente pediátrico hay mínima evidencia para la administración de trombotrombolisis. Se requieren mayor número de estudios de intervención con alto rigor metodológico sobre la farmacología de los diferentes antitrombóticos, para poder realizar recomendaciones tanto de terapia antitrombótica como de trombotrombolisis⁽¹¹⁰⁾.

Debido a la escasa información clínica se ha adaptado la experiencia alcanzada en adultos, sin embargo, no es posible extrapolar los resultados debido a que la población pediátrica incluye varias subpoblaciones con características distintas, por las diferencias anatómicas, fisiológicas y farmacológicas en los siguientes aspectos:

- En los componentes del sistema hemostático^(109,111).
 - Mayores niveles del inhibidor de trombina α 2-macroglobulina (α 2-M).
 - Concentraciones de protrombina 10 a 30% más bajas.
 - Actividad de trombina reducida (neonatos).
 - Disminución de los factores II, V, VII, IX, X, XI y XII, del TFPI, AT, PC, PS y plasminógeno.
 - Diferencias en la función plaquetaria (neonatos) por incremento del factor de von Willebrand (disminución en el tiempo de sangrado).
- En la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos administrados^(112,113).
- En la magnitud y la frecuencia de las enfermedades que predisponen a eventos tromboticos.

Poblaciones identificadas para el empleo de trombotrombolisis⁽¹¹³⁾

- Para neonatos con catéter venoso central (CVC) se recomienda mantener su permeabilidad con infusión de heparina 0.5 U/kg/hora (NE: 1A) o trombolisis intermitente (NE: 2C).
- Para neonatos y niños con fistulas de Blalock-Taussig se sugiere manejo con heparina no fraccionada en forma intraoperatoria (NE: 2C).

- Para neonatos y niños con catéteres arteriales periféricos se recomienda una infusión de heparina a 0.5 a 1 mL/h (NE: 1A).
- Para neonatos con catéter umbilical arterial se sugiere profilaxis con infusión de heparina a dosis bajas vía a través del catéter, (concentración de heparina 0.25 a 1 U/mL, con una dosis total de heparina 25 a 200 U/kg/día) para mantener la permeabilidad.
- Para neonatos y niños que requieren cateterización cardíaca vía arterial, se recomienda la administración IV de heparina en infusión (NE: 1A) o AAS (NE: 1B).
- Para niños con catéteres a corto plazo no se recomienda la tromboprofilaxis (NE 1B).
- Para niños con una fistula bilateral cavopulmonar se sugiere el uso de heparina no fraccionada postoperatoria (NE: 2C).
- Posterior a una cirugía de Fontan se recomienda AAS o heparina seguida de AVK (NE: 1C).
- En pacientes con stents endovasculares se sugiere la administración de heparina en forma perioperatoria (NE: 2C).
- En pacientes con cáncer no está establecido si es necesaria la tromboprofilaxis.

No hay evidencia suficiente que permita establecer recomendaciones en pacientes de las poblaciones identificadas para el empleo de tromboprofilaxis que sean susceptibles de la aplicación de alguna técnica de anestesia regional. Cuando la relación riesgo/beneficio se incline hacia el empleo de una técnica de anestesia regional en el paciente pediátrico bajo tratamiento con FMC, se deberá analizar cada caso de manera individual interconsultando con el neonatólogo, el médico intensivista o el hematólogo pediátrico con experiencia.

Dosis de medicamentos

La recomendación es iniciar el manejo profiláctico con HBPM, pero en casos que se requiera revertir el efecto de la anticoagulación de manera rápida la heparina convencional es la elección (NE: 2C)⁽¹¹³⁾:

- Heparina no fraccionada. Bolo inicial 75 a 100 U/kg. La dosis de mantenimiento en niños menores de un año es de 28 U/kg/h y mayores de un año de 18 a 20 U/Kg/h. Los ajustes posteriores de la infusión se harán de acuerdo al TTP. Se sugiere no dar manejo prolongado con este medicamento (NE: 2C).
- Heparina de bajo peso molecular. Se recomienda monitorizar los niveles del factor Xa, mantenerlos en 0.5 a 1 U/mL, en una muestra tomada 4 a 6 h posteriores de la aplicación 0.5 a 0.8 U/mL en una muestra tomada a 2 a 6 h posteriores a la aplicación (NE: 2C).
- La dosis varía de acuerdo al tipo de heparina:

- Enoxaparina 1 mg/kg dos veces por día o 2 mg/kg una vez al día, SC.
- Dalteparina 100 U/kg dos veces por día o 200 U/kg una vez al día. SC⁽¹¹³⁾.
- En neonatos menores de ocho semanas se recomienda incrementar 50% la dosis.
- La dosis para profilaxis se debe reducir a 50% de las señaladas previamente.
- En un metaanálisis se encontró que tiene una menor tasa de sangrados la aplicación una vez al día vs dos veces al día⁽¹⁰⁷⁾.
- **Antagonistas de vitamina K.** Se sugiere monitorizar y mantener el INR en 2.5 a 3 (NE: 2C/ACCP).
 - Warfarina. La dosis inicial es de 0.2 mg/kg/día en una toma por dos días. Las dosis subsecuentes se ajustan con base en INR⁽¹⁰⁸⁾.
- **Los inhibidores directos de la trombina.** Son escasos los estudios realizados en población pediátrica y éstos se han enfocado en el tratamiento y no en la profilaxis:
 - Bivalirudina: 0.125 mg/kg/h en infusión continua. Monitorizar TTP, llevarlo 1.5 a 2.5 veces el valor basal.
 - Argatroban: 0.1 µg/kg/min en infusión continua. Monitorizar TTP, llevarlo 1.5 a 3 veces el valor basal.

Todos mostraron eficacia en mantener la anticoagulación. Sólo la bivalirudina se estudió como profilaxis en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca mostrando eficacia y seguridad⁽¹¹⁴⁾:

- **Fondaparinux** es un inhibidor del factor Xa, teniendo la ventaja sobre las HBPM de una vida media más larga y menor incidencia del desarrollo de trombocitopenia asociada a heparina. No se recomienda su uso en niños menores de un año, debido a la falta de estudios y falta de dosis establecida. Se han realizado estudios en niños de 1 a 16 años mostrando eficacia y seguridad. La dosis recomendada es de:
 - Fondaparinux: 0.1 mg/kg una vez al día SC.
- AAS. La dosis recomendada es de 1 a 5 mg/kg/día en una toma por vía oral.

Paciente sometido a cirugía ortopédica mayor

¿Cuáles son los procedimientos quirúrgicos en ortopedia que tienen mayor incidencia de desencadenar procesos tromboembólicos?

Los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico ortopédico mayor tienen un riesgo incrementado de desencadenar problemas tromboembólicos, aunados a los inherentes del mismo paciente. Los procedimientos que tienen una mayor incidencia de desencadenar procesos tromboembó-

licos son reemplazo total de cadera y rodilla, cirugía de cadera por fractura y artroscopía de rodilla (NE: 2B/ACCP)⁽¹²⁰⁾.

¿Cuál es una de las principales causas de muerte en cirugía ortopédica mayor?

El tromboembolismo en cirugía ortopédica mayor es una causa importante de muerte debido a las modificaciones que se presentan en la tríada de Virchow: daño de la pared endotelial (debido a daño intraoperatorio con el material quirúrgico), estasis venosa (los pacientes deben estar en reposo absoluto por más de 24 horas), y por las condiciones procoagulantes inducidas por la cirugía. La prevalencia de TVP sin trombopprofilaxis es de 50% posterior a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera (NE: 1A/ACCP)⁽¹²⁰⁾, la incidencia de TVP proximal es de 10 a 20%, TEP 4 a 10% y TEP fatal de 0.2 a 5%. La trombosis venosa profunda, en algunos casos con trombopprofilaxis, se presenta en 8.6% de pacientes de reemplazo total de cadera y en 25.6% en reemplazo total de rodilla y hasta en 35% posterior a reemplazo total bilateral de rodilla bilateral (NE: 1A/ACCP)⁽¹²⁰⁾.

¿Cuáles son los factores de riesgo de tromboembolismo y aparición de hematoma?

Muchos pacientes que son sometidos a estos procedimientos son de la tercera edad, lo cual incrementa el riesgo de tromboembolismo. También se ha observado que a las mujeres a las cuales se les realiza cirugía por fractura de cadera bajo anestesia neuroaxial, presentan un riesgo incrementado de hematoma comparado con todos los pacientes sometidos a anestesia neuroaxial (1/22,000 vs 1/480,000). En las pacientes a las cuales se les realiza artroplastía total de rodilla se presenta hematoma en 1/3,600 bloqueos neuroaxiales. (NE: 1A/ACCP)⁽¹²⁰⁾.

¿Qué tipo de procedimiento anestésico tiene mayor riesgo de producir hematoma?

El manejo anestésico en este tipo de pacientes puede ser general, regional neuroaxial (subaracnoidea, epidural o mixta) o la combinación de diferentes técnicas de bloqueo de nervios periféricos; siendo la neuroaxial la que mayor riesgo tiene de producir un hematoma. Las técnicas regionales mejoran los resultados, atenuando la respuesta de hipercoagulabilidad, teniendo además otras ventajas sobre la anestesia general (NE: 2A/ACCP)⁽¹¹⁵⁻¹²⁰⁾.

¿Todos los pacientes sometidos a cirugía ortopédica requieren trombopprofilaxis?

No, en pacientes con lesiones aisladas de extremidades inferiores no se sugiere la administración de trombopprofilaxis,

así como tampoco en aquéllos a los cuales se les realizará artroscopía de rodilla sin tener antecedentes de tromboembolismo o de lesiones de extremidades superiores (NE: 2B/ACCP)^(120,122).

¿Cuál es la complicación más frecuente que puede presentarse en pacientes que están bajo anticoagulación y trombopprofilaxis?

Son dos las complicaciones que pueden presentarse, la primera es debido al procedimiento anestésico, con la formación de un hematoma epidural debido a la aplicación de un bloqueo neuroaxial o de hematoma a nivel de donde se realice un bloqueo de nervio periférico o de plexo; la segunda, es un incremento en el sangrado de la herida quirúrgica con formación de hematoma (NE: 1B/ACCP)^(115,120).

¿Cuál es el fármaco que se emplea en estos pacientes para prevenir problemas de tromboembolismo?

Actualmente los fármacos mayormente empleados en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos para reducir el riesgo de tromboembolismo son las HBPM y los AVK, los cuales indirectamente inhiben varios pasos de las vías de la coagulación, habiendo demostrado ser seguros y de fácil uso. (NE:2A/ACCP)^(118,120,122).

En pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente de artroplastía total de cadera o de rodilla, se recomienda la administración de alguno de los siguientes fármacos para prevenir eventos tromboembólicos: HBPM, fondaparinux, dabigatrán, apixabán, rivaroxabán o bajas dosis de HNF (NE: 2B/ACCP)⁽¹²⁰⁾, así como dosis ajustadas de AVK o AAS (NE: 2C/ACCP)⁽¹²⁰⁾. La HBPM se recomienda sobre otros fármacos (NE: 2B/ACCP)⁽¹²⁰⁾. El apixabán o el dabigatrán se recomiendan en pacientes que no aceptan la administración parenteral (NE: 1B/ACCP)⁽¹²⁰⁾.

En pacientes a los cuales se les va a realizar reemplazo total de cadera o rodilla se administra HBPM posterior al procedimiento; en los casos de cirugía por fractura de cadera, la profilaxis inicia, si no hay contraindicaciones, al ingresar al hospital y es suspendida 24 h antes de la cirugía y se continúa entre 6 a 12 h después de la misma. En cirugías de miembro superior no se recomienda rutinariamente la profilaxis^(119,121,123-127).

¿Qué medidas deben realizarse en pacientes que reciben HBPM como trombopprofilaxis?

En pacientes a los cuales se les va a realizar cirugía ortopédica mayor y que reciben HBPM como trombopprofilaxis se recomienda iniciar el fármaco 12 h antes y 12 h después del procedimiento quirúrgico, y no en menos de 4 h antes o después de la cirugía (NE: 1B/ACCP)⁽¹²⁰⁾.

¿Existen nuevos fármacos que son administrados a esta población de pacientes?

Sí, son del tipo de anticoagulantes orales como el etexilato de dabigatán y el rivaroxabán, mismos que se comentan con detalle en la sección de FMC^(100,128,129).

¿Cuáles son los fármacos antiplaquetarios que se indican a pacientes que van a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor como tromboprofilaxis?

El clopidogrel y la ticlopidina se emplean como antiagregantes plaquetarios, debiendo suspender su administración por 7 y 14 días, respectivamente, antes de la cirugía; así como 8 h para tirofiban y eptitibatide y 24 a 48 h para el abciximab (NE: 1A/ACCP)^(117,120).

El AAS (empleado específicamente como antiagregante plaquetario en patologías cardíacas) y el uso crónico de AINE alteran la función plaquetaria, considerándose que no existe contraindicación para la aplicación de anestesia regional neuroaxial (NE: 1A/ACCP)⁽¹²⁰⁾. En pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares que reciben AAS para cirugía no cardíaca, se sugiere continuar el tratamiento hasta el mismo día de la cirugía (NE: 2C/ACCP)⁽¹²⁰⁾; y en aquéllos con bajo riesgo se sugiere suspenderlo de 7 a 10 días previos a la cirugía (NE: 2C/ACCP)^(117,120).

¿Cuál es la conducta a seguir en el paciente sometido a cirugía ortopédica mayor manejado con anestesia regional bajo un régimen con AVK?

Los pacientes que reciben warfarina de manera crónica (3 a 5 mg diarios), hasta 20% de ellos presentan prolongación del TP. Deben suspenderse entre 3 y 5 días previos a la cirugía para normalizar los valores del TP y del INR; valores que deben ser monitoreados diariamente. Se realizará la aplicación del bloqueo neuroaxial y retiro del catéter cuando se tenga un INR < 1.5 (NE: 2C/ASRA/ACCP)^(100,120).

¿Cuáles son las medidas que deben tenerse en cuenta para la aplicación de anestesia neuroaxial en los casos de tromboprofilaxis?

La realización de una anestesia neuroaxial será entre 2 a 4 h posterior a aplicación de HNF, 10 a 12 h después de HBPM y con AVK (warfarina) suspender de 3 a 5 días previos a la cirugía y aplicarse cuando el INR sea < 1.5 (NE: 1B/ACCP)⁽¹²⁰⁾.

Paciente politraumatizado

El trauma causa lesión directa de los vasos sanguíneos produciendo daño de la capa íntima desencadenando trombosis

que, aunado al reposo prolongado en cama, hipoperfusión y parálisis puede promover la estasis venosa. La disminución de niveles de antitrombina III y la supresión de fibrinólisis pueden producir en el paciente con trauma un estado de hipercoagulabilidad. Estos pacientes, debido a su estado crítico y al tipo de traumatismo, pueden desencadenar eventos tromboembólicos, que son más frecuentes en los siguientes tipos de evento (NE: 1C/ACCP)^(120,130-134):

1. Trauma vascular
2. Trauma de cadera, pelvis, acetabulares y, en general, de las extremidades inferiores
3. Trauma craneoencefálico
4. Trauma raquímedular
5. Trauma del tórax
6. Lesiones de órganos sólidos (hígado)
7. Pacientes normovolémicos (en pacientes que cursaron con hipovolemia deberá extraerse una muestra sanguínea para la realización de tiempos de coagulación)
8. Pacientes que van a estar encamados por varios días
9. Pacientes con factores de riesgo (insuficiencia venosa, anestesia general prolongada, embarazo, mayores de 60 años, etcétera)
10. Con politransfusión
11. Que hayan requerido una gran administración de cristaloides
12. Con quemaduras graves
13. Con cirugía mayor a 2 h sin datos de hipovolemia.

¿Cuáles son los factores de riesgo de trombosis en pacientes con trauma?

Existen varios factores de riesgo, los cuales se engloban en el perfil de evaluación de riesgos del cuadro XIV, además de la inmovilización prolongada. Los factores de riesgo generales incrementan tres veces la probabilidad de TVP y TEP en el paciente traumatizado (NE: 1B)^(130,131).

En el paciente politraumatizado reintervenido quirúrgicamente, ¿es recomendable la anestesia regional como cualquier otro paciente?

Sí, en muchos pacientes se puede dejar el catéter (anestesia neuroaxial) para reintervenciones o manejo de dolor postoperatorio. Aun cuando no se deje el catéter, puede volver a aplicarse una anestesia regional neuroaxial o de plexo. Se deberá contar con estudios de laboratorio de tiempos de coagulación recientes, y deben estar cardiovascular y neurológicamente estables (NE: 2A)⁽¹³⁰⁾.

Paciente con tratamiento herbolario

El consumo de medicina herbal a nivel mundial es una práctica común. En México, se ha documentado que 80%

Cuadro XIV. Factores de riesgo (RAP score) de tromboembolismo en trauma.

Factores de riesgo		Puntos
Causas agregadas	Obesidad	2
	Cáncer	2
	Coagulación anormal	2
	Historia de tromboembolismo	3
Factores iatrogénicos	Línea venosa femoral	2
	Transfusión sanguínea > 4 U	2
	Cirugía > 2 h	3
	Reparación venosa mayor	NS
Factores relacionados a lesiones	AIS tórax > 2	2
	AIS abdomen > 2	2
	AIS Cabeza > 2	2
	Fracturas espinales	3
	Escala de Coma de Glasgow < 8	3
	Fracturas severas de miembros inferiores	4
	Fractura pélvica	4
Edad (años)	Lesión del cordón espinal	4
	> 40 a < 60	2
	> 60 a < 75	3
	> 75	4

NS = no significativo. AIS = Escala abreviada de lesiones.

de la población total hace uso frecuente de la herbolaria para sanar sus enfermedades^(135,136). Esta práctica en salud impacta considerablemente el campo de la anestesiología, de tal forma que en 1999 la *American Society of Anesthesiologists* hizo un llamado a la comunidad civil para reportar a su anestesiólogo el consumo de cualquier compuesto herbal^(136,137).

En Canadá se ha reportado que 34% de los pacientes programados para cirugía ambulatoria consume medicina herbal^(136,138). En la Unión Americana se identificó que uno de cada seis pacientes programados para cirugía electiva consume medicina herbal hasta un mes antes de la cirugía^(136,139,140). Lamentablemente sólo 30% de los enfermos reporta el consumo de complementos herbolarios durante la valoración preanestésica^(137,141). No obstante, a la importancia del consumo de medicina herbal en el enfermo potencialmente quirúrgico, sólo 32% de los anesthesiólogos conocen las interacciones farmacológicas asociadas con dicha práctica^(137,139).

En el contexto de la anticoagulación y coagulación perioperatoria y el consumo de fármacos herbales, al momento se carece de evidencia referente a la formación de hematoma epidural. Sin embargo, se ha evidenciado que compuestos herbales afectan dicha variable (NE: 2C)^(137,141).

INHIBIDORES DE TROMBINA Y ANESTESIA REGIONAL

Los inhibidores directos de la trombina representan un grupo de fármacos anticoagulantes utilizados inicialmente en el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina y en cardiología intervencionista. De los cuales para el año 2009, había tan sólo tres en presentación parenteral: lepirudin, bivalirudin y argatroban, y solamente uno en presentación oral: dabigatrán etexilato^(142,143). A la fecha, además de estos fármacos, se tiene a los inhibidores directos e indirectos del factor Xa en presentación parenteral: idraparinux, danaparoid; parenteral y oral: apixaban, fondaparinux y en presentación oral: rivaroxaban⁽¹⁴⁴⁾. En México se cuenta con rivaroxaban, apixaban, fondaparinux y dabigatrán.

El manejo de pacientes anticoagulados que van a ser sometidos a bloqueo neuroaxial es un verdadero reto, donde la introducción en el mercado de nuevos fármacos anticoagulantes y antiplaquetarios cada día más eficaces ha ocasionado que el manejo de estos pacientes cada vez sea más complejo. La trombina tiene una función central en la cascada de la coagulación. En su molécula se identifican tres sitios activos: a) el sitio catalítico, b) el exosito 1 y c) el exosito 2.

En el sitio catalítico reside su actividad de proteinasa, la que cataliza la separación de las cadenas de fibrinógeno,

originando monómeros de fibrina. El exosito 1 une ligandos aniónicos como fibrinógeno, trombomodulina y sustancias exógenas como la hirudina. Además, activa el receptor plaquetario para trombina (PAR) que induce la agregación plaquetaria. El exosito 2 es el sitio de acción con la heparina⁽¹⁴⁵⁾.

Los anticoagulantes tradicionales, como la heparina y los AVK, son inhibidores indirectos a través de la antitrombina o del cofactor de heparina II. Los inhibidores directos de trombina bloquean directamente a la molécula de trombina, sin la necesidad de un cofactor y, de esta manera, evitan su interacción con sustratos⁽¹⁴⁶⁾.

Aun cuando los AVK se administran oralmente y son los más prescritos, son poco eficientes por presentar un estrecho margen terapéutico y por necesitar de repetidos ajustes de dosis que requieren monitorización analítica. Por esta razón, se ha tenido la necesidad de disponer de nuevos fármacos antitrombóticos más seguros⁽¹⁴⁷⁾.

El estudio de los inhibidores naturales de la coagulación (inhibidores directos de trombina) proviene del estudio de los animales hematófagos. Durante el desarrollo evolutivo, la hematofagia es característica de varias especies de animales, particularmente, las sanguijuelas y los insectos. Esta forma de nutrición hizo necesario desarrollar sustancias para contrarrestar la coagulación en el huésped. El hematofago mejor estudiado es la sanguijuela (*Hirudo medicinalis*). Aun cuando el uso de sanguijuelas para uso médico se remonta a los antiguos griegos, Haycraft (1884) fue el primero en describir las propiedades antitrombóticas de la saliva de la sanguijuela. El aislamiento de la fracción activa hirudina del tejido salival de la sanguijuela se realizó a finales del siglo XIX. La hirudina es el prototipo de inhibidores directos de trombina y fue el primer anticoagulante parenteral que se utilizó.

Dentro de los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia en los pacientes a los que se indica tratamiento anticoagulante se encuentran⁽¹⁴⁸⁾:

- a. Padecer hemorragia activa.
- b. Sufrir enfermedades presuntamente hemorrágicas (por ejemplo, falla hepática aguda).
- c. Cuando el paciente sigue tratamiento anticoagulante previo y tiene INR > 2.
- d. Si se ha realizado punción lumbar en las últimas cuatro horas o se prevé realizarla en las 12 horas siguientes.
- e. Evento vascular cerebral agudo.
- f. Trombocitopenia (número de plaquetas inferior a 75,000/mm³).
- g. Hipertensión arterial no controlada.
- h. Alteraciones hemorrágicas heredadas no tratadas (por ejemplo, hemofilia o enfermedad de Von Willebrand).

Existen múltiples ensayos clínicos algunos en fases II y III, tanto en Estados Unidos, Canadá y en la Unión Europea (RE-NOVATE II, RE-MEDY, RE-COVER, RE-COVER

II, RE-SONATE, RELY-ABLE, ROCKET AF, ATLAS ACS TIMI 51, AVERROES, ADOPT, AMPLIFY, ONIX-2 y 3, entre otros) en los que se comparan los nuevos agentes anticoagulantes orales con los anticoagulantes convencionales como enoxaparina, warfarina, heparina, AVK, etc., en diferentes escenarios clínicos como síndrome coronario agudo, FA, trombosis venosa profunda y remplazo total de cadera y rodilla⁽¹⁴⁹⁾.

Inhibidores directos de la trombina (Cuadro XV)

Dabigatrán

Es un inhibidor directo, selectivo y reversible de la trombina. Fue aprobado por la FDA en octubre de 2010 para la prevención del evento vascular cerebral (EVC) y el tromboembolismo en pacientes con FA. Ha sido aceptado para tromboprofilaxis en pacientes sometidos a cirugía por artroplastía de cadera y rodilla. El dabigatrán etexilato es un profármaco disponible oralmente, debido a que su absorción requiere de un medio ambiente ácido, la cápsulas contienen ácido tartárico. Una vez absorbido, el dabigatrán etexilato es convertido por esterasas (el citocromo P-450 tiene un limitado papel en el metabolismo) en un metabolito activo: dabigatrán; posteriormente, comienza una fase de distribución biexponencial. Alcanza niveles plasmáticos pico entre 30 y 120 minutos y su vida media alcanza hasta 8 horas posterior a la ingesta de una sola dosis y entre 14 a 17 horas secundario a dosis múltiples. Aproximadamente 80% del fármaco se excreta sin cambios a través del riñón de modo que requiere reducción de dosis ante deterioro de la función renal⁽¹⁵¹⁾. Su vida media es de 11 h en pacientes con función renal normal. Pacientes ancianos exhiben niveles plasmáticos 40% superiores a los observados en adultos jóvenes. Los inhibidores de la glicoproteína P (quinidina, amiodarona) reducen la depuración plasmática del dabigatrán.

Recomendación: iniciar con 110 mg dentro de las primeras 4 horas posteriores a la cirugía, seguidos de 220 mg los días subsecuentes en dosis una sola vez al día. Su eficacia en la prevención de TEV es comparable con 40 mg de enoxaparina sin incremento del sangrado. En los estudios iniciales se recomendaba retirar el catéter al menos 2 a 4 horas antes de iniciar la primera dosis; de acuerdo a su vida media en pacientes sanos, se sugiere que el catéter se retire con un intervalo de 34 a 36 h después de la última dosis. Sin embargo, el fabricante advierte y contraindica sobre el uso de dabigatrán en presencia de bloqueo neuroaxial (NE: 3C)⁽¹⁴⁴⁾ de tal manera que habría implicaciones médico-legales si ocurriera un hematoma epidural en presencia de bloqueo neuroaxial.

No existe antídoto para el dabigatrán, el manejo de su reversión permanece empírico, sin embargo, en pacientes

Cuadro XV. Inhibidores de trombina.

	Fondaparinux	Idraparinux	Idrabiotaparinux	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Desirudina	Lepirudina
Sitio de acción	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor X	Factor X
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea/IV		Oral	Oral/IV	Subcutánea	Parenteral
Dosis terapéutica	2.5 mg	2.5, 5, 7.5, 10 mg SC	3.0 mg	2.5 a 5 mg cada 12 horas	110 mg en las primeras 4 horas			
Biodisponibilidad	100%	100%	100%	50% oral	5 a 6% oral	80-100% oral		
Vida media	17 horas	80-130 horas hasta 66 días	130 horas-60 días	10-15 horas	8 horas (dosis única) 14 a 17 horas (múltiples dosis)	7 a 11 horas		
Dosis de intervalo	11 días	Una vez a la semana	Una vez a la semana					
Vía de eliminación	53 a 84% renal	85% renal	80% renal	25% renal	80% renal	75% renal, 28% biliar	90% renal	80% renal
Antídoto	No existe	No existe	Avidín	No existe	No existe	No existe		No existe
Ajuste de dosis a peso y edad	No	No	No	No	No			
Presentación	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Oral	Parenteral	Oral	Subcutánea	Parenteral
Niveles plasmáticos	2 horas	4 horas	4 horas		30 a 120 minutos	1 a 4 horas	1 a 3 horas	1 a 3 horas
Dosis de recomendación	1.5 mg/día en pacientes con insuficiencia renal	2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg SC una vez a la semana	3.0 mg una vez a la semana		110 mg primeras 4 horas 220 mg los días subsecuentes (única dosis por día)	10 mg una vez al día vía oral		0.15mg/kg/h con bolo inicial 0.4mg/kg
Retirada de catéter	Administración de la última dosis 36 horas antes de retirada de catéter				34 a 36 horas después de última dosis	Presencia de catéter no recomendable dosis Ya retirado, dos horas después iniciar dosis Entre dosis y retirada de catéter esperar 18 a 22 horas		
Monitorización	Antifactor Xa			No				TTPa
Presentación	Ámp. 2.5 mg			No hay	75 a 110 mg cáps.	10 mg tabletas		

que requieren cirugía urgente o bien, en estudios diagnósticos invasivos se sugiere la administración de factor VII recombinante, concentrado de protrombina y puede ser útil la hemodiálisis, ya que remueve 62% del dabigatrán circulante. Estudios de laboratorio (*in vitro*) sugieren que el carbón activado pudiera resultar útil para reducir su absorción⁽¹⁵⁰⁾.

El dabigatrán ha demostrado tener similar eficacia y seguridad que la warfarina en pacientes sometidos a cirugía ortopédica (artroplastía de cadera o rodilla), asimismo demostró mayor seguridad con similar eficacia en la prevención de EVC en pacientes con FA (NE: 3C)⁽¹⁴⁴⁾. En el estudio RE-COVER (estudio multicéntrico de 218 hospitales de 29 países) se reclutaron pacientes con sintomatología propia de TVP de las piernas o TEP, concluyendo que los resultados de este

trabajo arrojan fuertes bases para sostener que el dabigatrán es un tratamiento oral a dosis fija para la TVP y la TEP y que por mucho, el dabigatrán es mejor que la warfarina ya que no tiene interacción con los alimentos y poca interacción con otros fármacos, además de su practicidad, en el sentido que no requiere pruebas de coagulación de rutina⁽¹⁵¹⁾.

El estudio RE-LY (estudio multicéntrico, ciego y aleatorizado que reclutó más de 18,000 pacientes en 951 centros hospitalarios en 44 países) comparó dos regímenes de dabigatrán 110 y 150 mg VO, en una sola dosis al día contra warfarina a dosis ajustables, no ciego, en pacientes con FA. La dosis de 150 mg fue superior a warfarina con respecto a la eficacia primaria en la evolución del EVC y del embolismo sistémico, mientras que la dosis de 110 mg fue superior a la warfarina con respecto a sangrados mayores⁽¹⁵²⁾.

Argatrobán

Es un inhibidor altamente selectivo de la trombina que está indicado como anticoagulante para el tratamiento y profilaxis de trombosis en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina y pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Se une rápida y reversiblemente al sitio activo de la trombina y ejerce su efecto anticoagulante por inhibición de la catalización de la trombina, o bien, induciendo reacciones como la formación de fibrina, activación de los factores de coagulación (V, VIII y XIII), activación de proteína C y la agregación plaquetaria. De manera dosis dependiente y de forma muy rápida incrementa el TTPa, TCA, TP, INR y TP (NE: 3C)⁽¹⁴⁴⁾.

Hirudinas

Son derivados sintéticos de origen recombinante de la hirudina, el anticoagulante natural procedente de las sanguijuelas. Son la primera generación de inhibidores directos de la trombina que se administran parenteralmente. Están indicadas en ETV para profilaxis (desirudina) y tratamiento (lepirudín).

La vida media plasmática es de 60 minutos después de la inyección IV y 120 minutos después de inyección subcutánea; la hirudina se excreta por el riñón y puede tener una rápida acumulación en pacientes con insuficiencia renal. La dosis de hirudina debe ser reducida cuando la depuración de creatinina es menor 60 mL/min y el fármaco está totalmente contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa. Un inconveniente de este grupo de fármacos es la formación de anticuerpos, lo que puede llevar a una reacción anafiláctica si se reexpone al fármaco.

Desirudina: se administra por vía subcutánea y tiene una absorción completa por esta vía. La concentración plasmática es máxima entre 1 a 3 horas tras su administración. Indicada para prevención de TVP en artroplastía electiva de cadera o rodilla (NE: 2B)⁽¹⁵⁵⁾. La desirudina se ha administrado a un pequeño número de pacientes inmediatamente después de anestesia neuroaxial, sin haberse observado desarrollo de hematoma epidural (NE: 2B)⁽¹⁴⁴⁾.

Lepirudina: es un anticoagulante de administración parenteral. Administración intravenosa, metabolismo y excreción renales; vida media de eliminación de 1.3 h, incrementada hasta 48 h en caso de insuficiencia renal grave. Indicada como anticoagulación parenteral en enfermos con trombocitopenia inmunoalérgica asociada a heparina y confirmada por laboratorio^(155,156).

Se asume que los pacientes en tratamiento con estos fármacos tienen incrementado el riesgo de desarrollar complicaciones neuroaxiales en relación con una anestesia espinal o epidural, aunque hasta la fecha existe poca información disponible. Dosis y monitorización: la dosis recomendada

intravenosa de lepirudín para trombocitopenia es 0.15 mg/kg/h con un bolo inicial de 0.4 mg/kg, el efecto anticoagulante de lepirudín es monitorizado usando el TTPa y la dosis ajustada para el objetivo es de 1.5 a 2.5 veces de lo normal (NE 2A)⁽¹⁴⁴⁾.

Bivalirudina: Es un polipéptido sintético de 20 aminoácidos que es un análogo sintético de la hirudina que se une reversiblemente a la trombina y pertenece al grupo de anticoagulantes que son inhibidores directos de la trombina que al unírsele reversiblemente, la inhibe de forma específica y, a diferencia de la heparina, actúa sobre la trombina soluble (libre) y la unida al coágulo. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina y activa factores que permiten a la fibrina establecer enlaces covalentes que estabilizan el trombo. Además, la trombina activa los factores V y VIII, promoviendo la generación de más trombina y activando las plaquetas. La bivalirudina no activa las plaquetas, no se une a otras proteínas del plasma distintas de la trombina ni a los hematíes, con lo que su efecto es muy predecible y no produce trombocitopenia. La bivalirudina tiene una farmacocinética lineal y una vida media corta (25 min), produce una anticoagulación rápida y medible mediante el tiempo de coagulación activada (TCA). La administración es intravenosa con un bolo inicial seguido de perfusión 0.75 mg/kg seguida por una infusión de 1.75 mg/kg/h durante el procedimiento. Está contraindicada en insuficiencia renal grave o en pacientes que se encuentran en diálisis. Su efecto cesa a los 35 a 40 min⁽¹⁵⁵⁾. En Europa está aprobada como anticoagulante en pacientes adultos que se someten a una intervención coronaria percutánea (ICP) (incluida ICP primaria en infarto del miocardio con elevación del segmento ST) y para el tratamiento de pacientes adultos con angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST que van a ser sometidos a una intervención de forma urgente o temprana (debe administrarse junto con AAS y clopidogrel) (NE: 2A)⁽¹⁴⁴⁾.

INHIBIDORES DEL FACTOR Xa

Constituyen una nueva clase de antitrombóticos que inhiben selectivamente el factor X y se han desarrollado con el objetivo de sobrepasar las limitaciones en prevención y tratamiento de enfermedades tromboticas venosas y arteriales.

Rivaroxabán

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxabán no inhibe directamente la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos significativos sobre las plaquetas⁽¹⁴⁵⁾. La biodisponibilidad oral de rivaroxabán es elevada (80 a 100%) para la dosis de 10 mg

y no se afecta con la ingesta de alimentos. La unión a las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es alta (92 a 95%, aproximadamente), lo que hace que el rivaroxabán no sea dializable, factor a tener en cuenta en caso de sobredosis.

La semivida de eliminación oscila entre 7 y 11 horas, no es significativamente mayor en insuficiencia renal leve, sin embargo, se puede prolongar hasta 13 h en el paciente anciano. En caso de anestesia neuroaxial se recomienda retirar el catéter después de 22 a 26 h de la última dosis (10 mg) (NE: 2A/ACCP)⁽¹⁵⁴⁾, y una vez retirado el catéter la siguiente dosis debe reiniciarse después de 4 a 6 h (NE: 2B/ACCP)⁽¹⁵⁴⁾. Es poca la experiencia de que se dispone con el uso del fármaco y el bloqueo neuroaxial, sin embargo, se recomienda extremar precauciones.

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia. En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de cinco semanas. En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de dos semanas.

No se recomienda su uso en los pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min) ya que aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas. Está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo importante de hemorragia. Puede utilizarse con precaución en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía. No se ha estudiado en menores de 18 años por lo que no se recomienda su empleo (NE: 2A/ACCP)⁽¹⁵⁴⁾.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. En caso de sobredosis puede considerarse el uso de carbón activado para disminuir la absorción. En caso de producirse hemorragia se recomienda: retrasar la siguiente administración o interrumpir el tratamiento (semivida de 7 a 11 h) y plantear tratamiento sintomático adecuado (compresión mecánica, intervención quirúrgica, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, transfusión de hemoderivados o componentes hemáticos). Si la hemorragia pone en peligro la vida del paciente y no se controla con las medidas anteriores, puede considerarse la administración del factor VIIa recombinante. No se espera que ni la protamina ni la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante.

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, o intolerancia a la lactosa, hemorragia activa clínicamente significativa, hepatopatía asociada a coagulopatía, embarazo y lactancia.

Dentro de las situaciones de riesgo aumentado de hemorragia con este fármaco se encuentran:

- Insuficiencia renal o insuficiencia hepática.
- Anestesia epidural/espinal o punción lumbar, donde al igual que con otros antitrombóticos existe riesgo de hematoma epidural o espinal por lo que deben controlarse los signos y síntomas neurológicos.

Al igual que otros antitrombóticos, rivaroxabán se deberá emplear con precaución en todas las situaciones que impliquen un riesgo aumentado de hemorragia. Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Dentro de las ventajas a favor de rivaroxabán se encuentran que en insuficiencia renal grave (DRCE = 15 a 30 mL/min) se requiere precaución en pacientes en tratamiento con rivaroxabán, mientras que dabigatrán-etexilato está contraindicado. En anestesia espinal/epidural no se recomienda el uso de dabigatrán mientras se mantenga el catéter y hay que esperar como mínimo dos horas después del retiro del mismo para administrar el fármaco (Clase 2A, NE: C). Por el contrario, se puede administrar rivaroxabán a pacientes con catéter epidural. Entre una dosis de rivaroxabán y el retiro del catéter deben pasar al menos 18 a 22 h y posterior al retiro esperar como mínimo seis horas para administrar la siguiente dosis de rivaroxabán (24 horas entre ambas dosis) (NE: 2B/ACCP)⁽¹⁵⁴⁾. En cuanto a su uso en ancianos, no hay que ajustar la dosis de rivaroxabán, sin embargo, con dabigatrán-etexilato hay que reducir la dosis a 150 mg/día en mayores de 75 años.

Fondaparinux

Fondaparinux es un inhibidor sintético indirecto del factor Xa, con una potente actividad anticoagulante, puede ser monitorizado midiendo la actividad del antifactor Xa. No afecta la agregación plaquetaria. Es el primero de esta clase de pentasacáridos que se obtuvo totalmente en forma sintética, a diferencia de las HBPM y la heparina no fraccionada, que son de origen animal. Se une de manera reversible y con alta afinidad con la AT, induciendo un cambio en ésta para potenciar la inhibición del factor Xa (300 veces más). Inhibe la producción de trombina sin inactivar la trombina por sí misma. Presenta biodisponibilidad de 100% por vía subcutánea con vida media de 17 horas, por lo que puede administrarse una vez al día con baja variabilidad, sin necesidad de monitoreo ni ajuste de dosis. Tiene eliminación renal en cerca de 53 a 84% de la dosis inyectada. Tanto series pequeñas como estudios de metaanálisis han demostrado que es superior a las HBPM en la prevención de la ETV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (artroplastía de cadera o rodilla).

La dosis profiláctica recomendada es de 2.5 mg (1.5 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada con DRCE

de 20 a 50 mL/min) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa. Dosis mayores pueden incrementar el riesgo de sangrado sin disminución del riesgo de ETV. El estudio EXPERT⁽¹⁵⁶⁾, en el cual se incluyó a 1,428 pacientes sometidos a anestesia regional y a quienes se les omitió la dosis de fondaparinux la noche previa al retiro del catéter y que no presentaron hematoma epidural, de tal manera que concluyen que omitir una dosis de fondaparinux no incrementa el riesgo de ETV, pero sí contribuye a la seguridad del bloqueo neuroaxial. En estudios individuales y metaanálisis de estudios fase III en pacientes ortopédicos con cirugía mayor de rodilla, muestra que fondaparinux en dosis 2.5 mg subcutánea/día reduce la incidencia de TVP en 52% comparado con enoxaparina, con mayor riesgo de sangrado no significativo.

No atraviesa la barrera placentaria en dosis terapéuticas, por lo cual puede usarse en mujeres embarazadas que necesiten terapia anticoagulante.

Se recomienda que la última dosis de fondaparinux debe administrarse por lo menos 36 horas antes de la cirugía o 48 horas en caso de insuficiencia renal. Si la última dosis se ha administrado menos de 36 horas no se recomienda la realización de anestesia neuroaxial por la posibilidad aumentada de hematoma espinal.

En el postoperatorio de una anestesia neuroaxial, aplicar la primera dosis a las 6 horas de la punción si ésta no ha sido hemática. Si lo ha sido, esperar un mínimo de 24 horas o bien, aplicar otra alternativa (p. ej. HBPM) (NE: 1A)⁽¹⁴⁴⁾. Administrar la última dosis 36 horas antes del bloqueo raquídeo. Después de la misma, esperar 6 horas para la siguiente dosis. Administrar la última dosis 36 horas antes de la retirada de un catéter epidural. Tras la retirada de éste, esperar 12 horas para la siguiente administración (NE: 3C)⁽¹⁴⁴⁾.

Idraparinux

Es un derivado hipermetilado de fondaparinux, con vida plasmática de 80 a 130 horas y posiblemente hasta 66 días, por lo cual permite la administración subcutánea una vez por semana. Su depuración es exclusivamente renal, por lo que existe el riesgo de acumulación en pacientes con insuficiencia renal (Clase 3 NE: C)⁽¹⁴⁴⁾. Están en desarrollo en estudios de fase III para pacientes con TEP y FA⁽¹⁴²⁾. Se absorbe casi por completo después de su inyección por vía subcutánea (SC) alcanzando la concentración máxima a las 4 h de la administración.

Un estudio en fase II de búsqueda de dosis comparó el idraparinux (2.5, 5.0, 7.5 ó 10 mg SC, una vez a la semana) con la warfarina durante 12 semanas en 659 pacientes con TVP proximal, no se evidenció una dosis-respuesta clara para la eficacia, pero sí hubo una evidente dosis-respuesta en la

frecuencia de sangrados mayores (0, 3, 1, 5 y 6.9% para las dosis de 2.5, 5.0, 7.5 y 10 mg, respectivamente; $p = 0.003$), mientras que la frecuencia en el grupo de warfarina fue de 0.8%. Después de su administración es absorbido rápidamente en 2 a 4 horas con una biodisponibilidad cercana a 100%. La vida media de eliminación es de 120 horas. Idraparinux ha sido bien tolerado con una dosis IV de 14 mg.

Idrabioparinux

Una característica diferencial, es que debido a su unión con la biotina, el efecto anticoagulante de idrabioparinux puede ser rápidamente neutralizado después de la perfusión intravenosa (IV) de avidin, un antídoto derivado de la proteína de huevo.

Con la incidencia de mayores complicaciones surge la necesidad de neutralizar los efectos anticoagulantes de idrabioparinux, buscando un antídoto que es una molécula de biotina que fue sintetizado como pentasacárido. Avidin es una proteína proveniente del huevo, tiene baja antigenicidad y tiene una vida media plasmática de dos minutos en ratas⁽¹⁵⁷⁾.

Avidin es una proteína tetramérica de 16 KDa que completamente neutraliza la actividad de Xa de idrabioparinux en menos de cinco días. Hay que poner especial atención en pacientes con función renal deteriorada, ya que tras la administración intravenosa de Avidin pueden resultar severos problemas⁽¹⁵⁸⁾.

Las tasas de TVP recurrente y de EP fatal o no fatal fueron similares con idrabioparinux [2.3% (9 de 385 pacientes)] y con idraparinux [3.2% (12 de 370 pacientes)] a los seis meses. Hubo menos sangrados clínicamente relevantes (5.2 *versus* 7.3%) y menos sangrados mayores (0.8 *versus* 3.8%) con idrabioparinux que con idraparinux (Clase 3 NE: C)⁽¹⁴⁴⁾.

Otamixaban

Otamixaban es un inhibidor directo sintético, potente (Ki = 0.5 nM) y altamente selectivo para el factor Xa que se administra por vía IV, con una vida media corta (aproximadamente 30 minutos tras la administración IV) y con un rápido inicio y desaparición de la acción anticoagulante. La principal vía de eliminación es biliar (71%, como metabolito reducido) y orina (25%, como otamixaban). El metabolismo reductor se produce presumiblemente en el tracto gastrointestinal⁽¹⁵⁹⁾.

CONCLUSIONES

Las *Guías de Práctica Clínica* tienen como objetivo ayudar a los médicos a la toma de decisiones con base en la

evidencia científica relacionada con un tema específico, la cual se evalúa de acuerdo a estándares internacionales. En esta guía se emiten recomendaciones de aspectos torales en la toma de decisiones relacionadas a la anestesia regional y el uso de FMC. Cada una de las recomendaciones emitidas fue analizada y consensuada por un grupo de expertos en el tema que le dieron la gradación acorde a la fuerza de su base científica. Esta **Guía de Práctica Clínica** está dirigida a

todos los profesionales de la anestesiología que practican la anestesia regional y que se enfrentan a la toma de decisiones de cómo llevarla a cabo en aquellos pacientes sometidos a algún régimen trombotoprolifáctico o anticoagulante. Con este documento, el **Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.** se mantiene a la vanguardia en la promoción y difusión de los más elevados estándares para asegurar la calidad y seguridad de la atención médica.

REFERENCIAS

1. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants. Implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010;113:726-45.
2. Allen DJ, Chae-Kim SH, Trousdale DM. Risks and complications of neuraxial anesthesia and the use of anticoagulation in the surgical patient. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2002;15:369-373.
3. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-197.
4. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de anestesia regional y anticoagulación. *Rev Mex Anest* 2009;32:S247-S276.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
6. Brinkhous KM, Smith HP, Warner E, et al. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol* 1939;125:683-687.
7. Hirsch J, Anand S, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1094-1196.
8. Hirsch J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:188-203.
9. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concepts. *Br J Anaesth* 2003;90:676-685.
10. Hardman J, Joel G, Limbird L y cols. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. México, D.F McGraw-Hill/ Interamericana; 2003:1547-1550.
11. Llau J, Andrés J, Gomaret C y cols. Fármacos que alteran la hemostasia y técnicas regionales anestésicas y analgésicas: recomendaciones de seguridad (foro de consenso). *Rev Soc Esp Dolor* 2001;8:337-348.
12. Kopp, Horlocker S. Anticoagulation in pregnancy and neuroaxial blocks. *Anesthesiology Clin* 2008;26:1-22.
13. Lee C. Epidural hematomas in the setting of regional anesthesia: Diagnosis, treatment, and prevention. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2003;22:209-217.
14. Rainer J, Gottschlich B, Stehr S. Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia in a patient treated with clopidogrel and enoxaparin. *Anesthesiology* 2004;101:1467-1470.
15. Chan L, Bailin M. Spinal epidural hematoma following central neuraxial blockade and subcutaneous enoxaparin: A case report. *J Clin Anesth* 2004;16:382-385.
16. Cullen D, Bogdanov E, Htut N. Spinal epidural hematoma occurrence in the absence of known risk factors: A case series. *J Clin Anesth* 2004;16:376-381.
17. Cywinski J, Parker B, Lozada L. Spontaneous spinal epidural hematoma in a pregnant patient. *J Clin Anesth* 2004;16:371-375.
18. Horlocker T, Wedel D, Rowlingson J. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-based Guidelines (third edition). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2010;35:64-101.
19. Vandermeulen E, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulant and spinal-epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1994;79:1165-1177.
20. Lumpkin M. Reports of epidural or spinal hematomas with the concurrent use of low molecular weight heparin and spinal/epidural anesthesia or spinal puncture. FDA Public Health Advisory 12. US Department of Health and Human Resources. Available in: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/default.html>
21. Horlocker T, Heit J. Low molecular weight heparin. Biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997;85:874-885.
22. Rodi Z, Štraus I, Deniæ K, et al. Case report: Transient paraplegia revealed by intraoperative neurophysiological monitoring: Was it caused by the epidural anesthetic or an epidural hematoma? *Anesth Analg* 2003;96:1785-1788.
23. Lee L, Posner K, Domino K, et al. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s. *Anesthesiology* 2004;101:143-152.
24. Harbury O, Provenzale J, Barboriak D. Vertex epidural hematomas: imaging findings and diagnostic pitfalls. *Eur J Radiol* 2000;36:150-157.
25. Sternlo JE, Hybbinette CH. Spinal subdural bleeding after attempted epidural and subsequent spinal anesthesia in a patient thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:557-559.
26. Server A, Tolleson G, Solgaard T, et al. Vertex epidural hematoma neuroradiologic findings and management. *Acta Radiol* 2002;43:483-485.
27. Litz RJ, Hubler M, Koch T, et al. Spinal-epidural hematoma following epidural anesthesia in the presence of antiplatelet and heparin therapy. *Anesthesiology* 2001;95:1031-1033.
28. Inoue K, Yokoyama M, Nakatsuka H, et al. Spontaneous resolution of epidural hematoma after continuous epidural analgesia in a patient without bleeding tendency. *Anesthesiology* 2002;97:735-737.
29. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-959.
30. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e737S-e801S.
31. Samama CM, Albaladejo P, Bemhamou D, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:95-116.
32. De Pietri L, Siniscalchi A, Reggiani A, et al. The use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after liver resection: a comparison with epidural analgesia. *Anesth Analg* 2006;102:1157-1163.
33. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.

34. Chelly JE. The most recent recommendations for deep blocks and thromboprophylaxis evidence not supporting a thromboprophylaxis therapeutic window. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:402.
35. Llau J, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009;22:661-666.
36. Parvaiz M, Korwar V, McArthur D, et al. Large retroperitoneal haematoma: an unexpected complication of ilioinguinal nerve block for inguinal hernia repair. *Anaesthesia* 2012;67:73-84.
37. Rodriguez J, Taboada M, Garcia F, et al. Intraneural hematoma after nerve stimulation guided femoral block in a patient with factor XI deficiency case report. *Journal of Clinical Anesthesia* 2011;23:234-237.
38. Aida S, Takahashi H, Shimoji K. Renal subcapsular hematoma after lumbar plexus block. *Anesthesiology* 1996;84:452-455.
39. Aveline C, Bonnet F. Delayed retroperitoneal haematoma after failed lumbar plexus block. *Br J Anaesth* 2004;93:589-591.
40. Bickler P, Brandes J, Lee M, et al. Bleeding complications from femoral and sciatic nerve catheters in patients receiving low molecular weight heparin. *Anesth Analg* 2006;103:1036-1037.
41. Klein SM, D'Ercole F, Greengrass RA, et al. Enoxaparin associated with psoas hematoma and lumbar plexopathy after lumbar plexus block. *Anesthesiology* 1997;87:1576-1579.
42. Nielsen CH. Bleeding after intercostal nerve block in a patient anticoagulated with heparin. *Anesthesiology* 1989;71:162-164.
43. Wiegel M, Gottschaldt U, Hennebach R, et al. Complications and adverse effects associated with continuous peripheral nerve blocks in orthopedic patients. *Anesth Analg* 2007;104:1578-1582.
44. Klassen GA, Bramwell RS, Bromage PR, et al. Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation. *Anesthesiology* 1980;52:8-15.
45. Flatley KA, DeFily DV, Thomas JX Jr. Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation during adrenergic blockade on infarct size in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:673-679.
46. Davis RF, DeBoer LW, Maroko PR. Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 1986;65:711-717.
47. Blomberg S, Ricksten SE. Thoracic epidural anaesthesia decreases the incidence of ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia in the anaesthetized rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:173-178.
48. Rolf N, Van de Velde M, Wouters PF, et al. Thoracic epidural anesthesia improves functional recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Anesth Analg* 1996;83:935-940.
49. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001;93:528-535.
50. Ho SC, Royse CF, Royse AG, et al. Persistent pain after cardiac surgery: an audit of high thoracic epidural and primary opioid analgesia therapies. *Anesth Analg* 2002;95:820-823.
51. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, et al. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: Effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:834-839.
52. Liem TH, Booij LH, Gielen MJ, et al. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 3: Adrenergic responses. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:162-167.
53. Kirno K, Friberg P, Grzegorzczak A, et al. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994;79:1075-1081.
54. Williams J. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery. *Can J Anesth* 2002;49:7R.
55. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;88:701-709.
56. Olausson K, Magnusdottir H, Lurje L, et al. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia *versus* those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. *Circulation* 1997;96:2178-2182.
57. Stenseth R, Berg EM, Bjella L, et al. Effects of thoracic epidural analgesia on coronary hemodynamics and myocardial metabolism in coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:503-509.
58. Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989;69:558-562.
59. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, et al. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990;71:625-630.
60. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990;73:840-847.
61. Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, et al. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:156-161.
62. Visser WA, Liem TH, Brouwer RM. High thoracic epidural anesthesia for coronary artery bypass graft surgery in a patient with severe obstructive lung disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:758-760.
63. Tenling A, Joachimsson PO, Tyden H, et al. Thoracic epidural analgesia as an adjunct to general anaesthesia for cardiac surgery. Effects on pulmonary mechanics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1071-1076.
64. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, et al. Effects of thoracic epidural analgesia on pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:859-866.
65. Moore CM, Cross MH, Desborough JP, et al. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995;75:387-393.
66. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, et al. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery: I. Hemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:826-833.
67. Kirno K, Friberg P, Grzegorzczak A, et al. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994;79:1075-1081.
68. Hoar PF, Hickey RF, Ullyot DJ. Systemic hypertension following myocardial revascularization: a method of treatment using epidural anesthesia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:859-864.
69. Shayevitz JR, Merkel S, O'Kelly SW, et al. Lumbar epidural morphine infusions for children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:217-224.
70. El-Baz N, Goldin M. Continuous epidural infusion of morphine for pain relief after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:878-883.
71. Joachimsson PO, Nystrom SO, Tyden H. Early extubation after coronary artery surgery in efficiently rewarmed patients: a postoperative comparison of opioid anesthesia versus inhalational anesthesia and thoracic epidural analgesia. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:444-454.
72. Robinson RJS, Brister S, Jones E, et al. Epidural meperidine analgesia after cardiac surgery. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:550-555.
73. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;88:701-709.
74. Birkett DA, Apthorp GH, Chamberlain DA, et al. Bilateral upper thoracic sympathectomy in angina pectoris: results in 52 cases. *Br Med J* 1965;2:187-190.
75. Sanchez R, Nygard E. Epidural anesthesia in cardiac surgery: is there an increased risk? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:170-173.
76. Hammer GB, Ngo K, Macario A. A retrospective examination of regional plus general anesthesia in children undergoing open heartsurgery. *Anesth Analg* 2000;90:1020-1024.

77. Peterson KL, DeCampi WM, Pike NA, et al. A report of two hundred twenty cases of regional anesthesia in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2000;90:1014-1019.
78. Ralley FE. Neuraxial anesthesia is contraindicated in patients undergoing heparinization for surgery. Pro: neuraxial anesthesia should not be used in patients undergoing heparinization for surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:957-960.
79. Turnbull KW. Neuraxial anesthesia is contraindicated in patients undergoing heparinization for surgery. Con: neuraxial block is useful in patients undergoing heparinization for surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:961-962.
80. Anderson MB, Kwong KF, Furst AJ, et al. Thoracic epidural anesthesia for coronary bypass via left anterior thoracotomy in the conscious patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:415-417.
81. Vanek T, Straka Z, Brucek P, et al. Thoracic epidural anesthesia for off-pump coronary artery bypass without intubation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:858-860.
82. Priestley MC, Cope L, Halliwell R, et al. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: the effects on tracheal intubation time and length of hospital stay. *Anesth Analg* 2002;94:275-282.
83. Rosen DA, Hawkinberry DW, Rosen KR, et al. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;98:966-969.
84. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1211-1221.
85. Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest* 2000;117:551-555.
86. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101:153-161.
87. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M. New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:539-550.
88. Chaney MA. Cardiac surgery and intrathecal/epidural techniques: at the crossroads? *Can J Anaesth* 2005;52:783-788.
89. Ruff RL, Dougherty JH Jr. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981;12:879-881.
90. Brem SS, Hafler DA, Van Uiter RL, et al. Spinal subarachnoid hematoma: a hazard of lumbar puncture resulting in reversible paraplegia. *N Engl J Med* 1981;304:1020-1021.
91. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-1177.
92. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:157-163.
93. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, et al. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg* 2002;235:820-827.
94. Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, et al. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:41-45.
95. Beattie W, Badner N, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853-858.
96. Konstantatos A, Silvers AJ, Miles PS. Analgesia best practice after cardiac surgery. *Anesthesiol Clin* 2008;26:591-602.
97. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005;103:1079-1088.
98. Gravlee GP. Epidural analgesia and coronary artery bypass grafting: the controversy continues. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:151-153.
99. Casalino S, Mangia S, Stelian E, et al. High thoracic epidural anesthesia in cardiac surgery risk factors for arterial hypotension. *Text Heart Inst J* 2006;33:148-153.
100. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:64-101.
101. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López U, Gutiérrez-Salmerón C y cols. Epidemiología del dolor crónico en México. *Rev Mex Anest* 2010;33:207-213.
102. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López U, Lara-Solares A y cols. Características de los pacientes que acuden por primera vez a una clínica del dolor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:467-472.
103. Jackson PC, Morgan JM. Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management. *Pediatr Anesth* 2008;18:478-487.
104. Carrillo ER, Márquez AP, Sosa-García J y cols. Guía de práctica clínica para la tromboprofilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2011;25:227-254.
105. Guzzetta NA, Miller BE. Principle of hemostasis in children: models and maturation. *Pediatr Anesth* 2011;21:3-9.
106. Fung LS, Klockau C. Effects of age and weight-based dosing of enoxaparin on anti-factor Xa levels in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010;15:119-125.
107. Monagle P, Chan ACK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e737S-e801S.
108. Kenet G. Hemostasis and thrombosis in pediatric Patients: special issues and unique concerns. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:721-722.
109. Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. the coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:723-729.
110. Macartney C, Chan A. Thrombosis in children. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:763-771.
111. Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K, et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: A systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:814-825.
112. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2001;114:196-207.
113. Youn G. Old and new antithrombotics drugs in neonates and infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2011;16:349-354.
114. Kakkar AJ, Cohen AT, Tapson VF, et al. for the ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute care hospital setting (ENDORSE Survey) findings in surgical patients. *Ann Surg* 2010;251:330-338.
115. Trivkovic B. Anesthesia for hip replacement surgery. *Med Glas Ljek Komore Zenicko-doboj Kantona* 2012;9:143-151.
116. Breivik H, Bang U. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed hemostasis from the Scandinavian Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:16-41.
117. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2011;107:96-106.
118. Crowley M, Fischer B. Routine anaesthesia for joint replacement surgery. *Anesth and Int Care Med* 2008;7:377-380.
119. Macfarlane AJR, Prasad GA, Chan VWS, et al. Does regional anesthesia improve outcome after total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2379-2402.
120. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. *CHEST* 2012;141:278S-325S.
121. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
122. Geerts WH, Berquist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:S381-453.

123. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE guideline 2010;92:4-50.
124. Ross N, Freeman N. Thromboprophylaxis part 2 anaesthesia tutorial of the week 244. ATOTW 2011:1-10.
125. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, et al. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of chest implications for clinicians and patients? Knee arthroplasty differ: what are the thromboembolism prevention in hip and physicians guidelines for venous. Chest 2009;135:513-520.
126. Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, et al. Enoxaparin *versus* dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Results of separate pooled analyses of phase iii multicenter randomized trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:652-660.
127. Rosencher N, Bellamy L, Arnaout L. Should new oral anticoagulants replace low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in orthopaedic surgery? Arch Cardiovasc Dis 2009;102:327-333.
128. Leng CL, Torillo TM, Rosenblatt MA. Complications of peripheral nerve blocks. Br J Anaesth 2010;105:97-107.
129. Agudelo JF, Morgan SJ, Smith WR. Venous thromboembolism in orthopedic trauma patients. Orthopedics 2005;28:1164.
130. Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. Thrombosis 2011;2011:11. Article ID 505373. doi:10.1155/2011/505373.
131. Ho KM, Burrell M, Rao S, et al. Incidence and risk factors for fatal pulmonary embolism after major trauma: a nested cohort study. British Journal of Anaesthesia 2010;105:596-602.
132. Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, et al. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. Injury 2010;41:97-101.
133. Bahloul M, Chaari A, Dammak H, et al. Posttraumatic pulmonary embolism in the Intensive Care Unit. Ann Thorac Med 2011;6:199-206.
134. Selby R, Geerts W, Ofosu FA, et al. Hypercoagulability after trauma: Hemostatic changes and relationship to venous thromboembolism. Thromb Res 2009;124:281-287.
135. Tadel-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA y cols. Aceptación y uso de medicina herbal en medicina familiar. Salud Pública Mex 1999;41:216-220.
136. Covarrubias-Gómez A, Nuche-Cabrera E, Tellez-Isaias M. ¿Qué se autoadministra su paciente?: Interacciones farmacológicas de la medicina herbal. Rev Mex Anest 2005;28:32-42.
137. American Society of Anesthesiologists: Herbal supplements and anesthesia 2010. Available in: <http://www.lifelinetomodernmedicine.com/anesthesia-topics/herbal-supplements-and-anesthesia.aspx>
138. Lenox PH, Henderson CL. Herbal medicine use is frequent in ambulatory surgery patients in Vancouver Canada. Can J Anesth 2003;50:21-25.
139. Adusimilli PS, Ben-Porat L, Pereira M, et al. The prevalence and predictors of herbal medicine use in surgical patients. J Am Coll Surg 2004;198:583-590.
140. Kaye AD, Clarke RC, Sabar R, et al. Herbal medications: current trends in anesthesiology practice: A hospital survey. J Clin Anesth 2000;12:468-471.
141. Izzo AA, Di Carlo G, Borelli F, et al. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicine: the risk of drug interaction. Int J Cardiol 2005;89:1-14.
142. Llaun JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. Current Opinion in Anesthesiology 2009;22:661-666.
143. Carrillo ER, Arias DR, Sánchez D. Inhibidores directos de trombina. Med Int Mex 2011;27:38-51.
144. Gorgaten W, Vandermeulen E, Van Aken H. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recomendations of the European Society on Anesthesiology (Guidelines). Eur J Anaesthesiol 2010;27:999-1015.
145. Witker D, Prieto J. Nuevos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios de interés en cardiología. Cardiología Clínica 2008;24:30-35.
146. Berge E, Sandercoc PAG. Anticoagulants *versus* antiplatelet agents for acute ischemic stroke. 2011;4. DOI:10.1002/14651858.CD003242.
147. Ordovás JP. Dabigatran and rivaroxaban, new oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Farm Hosp 2009;33:123-124.
148. Rodríguez J, Taboada M, García F, et al. Intraneural hematoma after nerve stimulation-guided femoral block in a patient with factor XI deficiency: case report. Journal of Clinical Anesthesia 2011;23:234-237.
149. Lee CJ, Badhwar G, Ansell JE. Oral IIa inhibitors. Hematol Oncol Clin N Am 2010;24:739-753.
150. Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;41:e44S-88S.
151. Schulman S, Kearon C. Dabigatran *versus* warfarina in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342.
152. Connolly SJ, Ezekowitz MD. Dabigatran *versus* warfarina in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139.
153. Dhillon S. Argatroban. A review of its use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. Am J Cardiovasc Drugs 2009;9:261-282.
154. García DA, Trevor P. Parenteral anticoagulants antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e24s-e43s.
155. Alonso JJ, Curcio A, Graupner C y cols. Vigencia de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos ¿Bivalirudina o heparina asociada a inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST? Rev Esp Cardiol Supl 2011;11:20-26.
156. Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovella F. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. Anesth Analg 2007;105:1540-1547.
157. Schindewolf, M, Scheuermann J, Kroll H, et al. Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. Mayo Clin Proc 2010;85:913-919.
158. Equinox investigators. Efficacy and safety of once weekly subcutaneous idrabiotaparinux in the treatment of patients with symptomatic deep venous thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2011;9(1):92-99.
159. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. Thromb Haemost 2010;104:49-60.

Responsable de la redacción y compilación del documento:
PARACELSUS, S.A. DE C.V.

www.medigraphic.org.mx